

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ДЖАКАВІ**

**(JAKAVI®)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* ruxolitinib;

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

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 5 мг: круглі, вигнуті, від білого до 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, від білого до майже білого кольору таблетки розміром приблизно 15,0 × 7,0 мм з тисненням «NVR» на одному боці і «L15» - на іншому;

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

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Інгібітори янус-кіназ (JAK).

Код АТХ L01E J01.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Руксолітиніб є селективним інгібітором янус-кіназ (JAKs) JAK1 і JAK2 (значення  $IC_{50}$  для ферментів JAK1 і JAK2 відповідно становлять 3,3 нмоль і 2,8 нмоль). Ці ферменти є посередниками в передачі сигналів ряду цитокінів і факторів росту, що є важливими для кровотворення та імунної системи. Мієлофіброз (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 за участю 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 у цитокінзалежних клітинних моделях гематологічних злоякісних новоутворень, а також цитокінзалежних проліферуючих клітин Ba/F3 шляхом експресії видозміненого білка JAK2V617F з  $IC_{50}$ , що знаходиться в діапазоні 80–320 нмоль.

Сигнальні шляхи JAK-STAT відіграють важливу роль у регуляції розвитку, проліферації та активації кількох типів імунних клітин, важливих для патогенезу РТПХ.

#### Фармакодинамічні ефекти.

Руксолітиніб інгібує цитокініндуковане фосфорилування STAT3 у цільній крові здорових добровольців і пацієнтів з МФ та ІП. Застосування руксолітинібу призводить до максимального пригнічення фосфорилування STAT3 через 2 години після застосування препарату з поверненням значень показників фосфорилування до значень, близьких до вихідного рівня, через 8 годин як у здорових добровольців, 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  $\alpha$  (ФНПа), 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 ІП спостерігалось підвищення вихідних значень маркерів запалення, і ці значення знижувалися після лікування руксолітинібом. При ретельному вивченні величини QT-інтервалу у здорових добровольців не було виявлено жодних ознак подовження QT/QTc при застосуванні руксолітинібу одноразово 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 прийому 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  $C_{max}$  та загальна експозиція (AUC) руксолітинібу збільшувалися 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 %), тоді як середнє значення AUC залишилося майже без змін (підвищення на 4 %).

#### Розподіл.

У пацієнтів з МФ та ІП 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, являючи собою в кровообігу близько 60 % речовини, пов'язаної з препаратом. В плазмі крові виявлені два основних і активних метаболіти, що становлять 25 % і 11 % AUC вихідної сполуки. Ці метаболіти мають 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 CYP3A4 і не є потужним індуктором ферментів CYP1A2, CYP2B6 або CYP3A4 з огляду на результати досліджень, проведених в умовах *in vitro*. Дані, отримані в умовах *in vitro*, вказують на те, що руксолітиніб може пригнічувати активність Р-глікопротеїну та білка резистентності раку молочної залози (BCRP).

#### 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 % загальної радіоактивно міченої сполуки, що виводилася.

#### Лінійність/нелінійність.

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

#### Особливі групи пацієнтів

*Вплив площі поверхні тіла, віку, статі або раси.*

У дослідженнях за участю здорових добровольців різної статі і раси ніяких суттєвих відмінностей у фармакокінетиці руксолітинібу не спостерігалося. 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 ІП кліренс становив 12,7 л/год з варіабельністю 42 %. Під час популяційного фармакокінетичного оцінювання у пацієнтів з ІП ніякої залежності між пероральним кліренсом, статтю, віком та расою пацієнтів виявлено не було. Кліренс становив 10,4 л/год у пацієнтів з гострою РТПХ та 7,8 л/год у пацієнтів з хронічною РТПХ, при цьому міжіндивідуальна варіабельність становила 49 %. Під час популяційного фармакокінетичного оцінювання у пацієнтів з РТПХ ніякої залежності між пероральним кліренсом, статтю, віком та расою пацієнтів виявлено не було. Експозиція збільшувалася у пацієнтів з РТПХ та низькою площею поверхні тіла (ППТ). У пацієнтів з ППТ, що становила 1 м<sup>2</sup>, 1,25 м<sup>2</sup> та 1,5 м<sup>2</sup>, прогнозована середня експозиція (AUC) була відповідно на 31 %, 22 % та 12 % вищою, ніж у типової дорослої людини (1,79 м<sup>2</sup>).

#### *Педіатрична популяція.*

Фармакокінетика препарату Джакаві у дітей віком до 18 років з МФ та ІП не встановлена. Фармакокінетичний профіль, що спостерігався у дітей з гострою або хронічною РТПХ, був порівнянним із таким, що відмічався в загальній популяції пацієнтів.

Руксолітиніб наразі не був досліджений у дітей з гострою або хронічною РТПХ молодше 12 років.

#### *Порушення функції нирок.*

Функція нирок оцінювалася з використанням модифікованої дієти при захворюваннях нирок (MDRD) і кліренсу креатиніну. Після застосування одноразової дози руксолітинібу 25 мг його експозиція була схожою у пацієнтів з різним ступенем порушення функції нирок та в осіб 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 із тяжким порушенням функції нирок. Невідомо, чи має значення збільшення експозиції метаболітів для питань безпеки. Зміна доз препарату рекомендується для пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок і термінальною стадією ниркової недостатності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). 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 шкалою Чайлда – П'ю не виявлено. Термінальний період напіввиведення був подовжений у пацієнтів з порушенням функції печінки порівняно з контрольною групою здорових добровольців (4,1–5 години проти 2,8 години). Зниження дози препарату приблизно на 50 % рекомендується для

пацієнтів з МФ та ІП, що мають порушення функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Для пацієнтів з РТПХ та порушенням функції печінки, не пов'язаним із РТПХ, початкову дозу руксолітинібу слід зменшити на 50 %.

### ***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 у 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 раза більшими, ніж максимальна рекомендована для людини доза 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. В той же час межі експозиції та найвища клінічна доза були низькими, тому порівняння результатів для людини є обмеженими. Наслідки впливу препарату на фертильність виявлені не були. У дослідженнях пренатального і постнатального розвитку тварин були виявлені незначно подовжений період вагітності, зниження числа місць імплантації, а також народження меншої кількості приплоду. У приплоду спостерігалися знижені рівні середніх значень початкової маси тіла та короткий період зниженого середнього приросту маси тіла. У лактуючих щурів руксолітиніб та/або його метаболіти виділялися в грудне молоко в концентрації, що була в 13 разів вище концентрації 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 спленоменгальією, або симптомів первинного мієлофіброзу

(також відомого як хронічний ідіопатичний мієлофіброз) у дорослих пацієнтів, мієлофіброзу внаслідок істинної поліцитемії або мієлофіброзу внаслідок есенціальної тромбоцитемії.

*Істинна поліцитемія.*

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

*Реакція «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ).*

Лікування пацієнтів віком від 12 років з гострою реакцією «трансплантат проти хазяїна» або хронічною реакцією «трансплантат проти хазяїна», які мають неадекватну відповідь на терапію кортикостероїдами або іншими системними препаратами.

### ***Протипоказання.***

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.***

Дослідження взаємодії були проведені лише у дорослих.

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, кетоназол, лопінавір/ритонавір, мібефрадил, нефазодон, нелфінавір, позаконазол, саквінавір, телапревір, телітроміцин, вориконазол тощо)*

У здорових добровольців одночасне призначення руксолітинібу (одноразова доза 10 мг) з потужним інгібітором CYP3A4 кетоназолом 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 кетоназолом.

При застосуванні руксолітинібу з потужними інгібіторами CYP3A4 стандартну дозу руксолітинібу 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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Подвійні інгібітори ферментів CYP2C9 і CYP3A4.*

У здорових добровольців одночасне призначення руксолітинібу (одноразова доза 10 мг) з подвійним інгібітором CYP2C9 та CYP3A4 флуконазолом призводило до підвищення значень  $C_{max}$  і AUC руксолітинібу відповідно на 47 % і 232 % порівняно з такими показниками при застосуванні руксолітинібу окремо.

Слід розглянути питання про зниження дози препарату на 50 % при застосуванні лікарських засобів, які є подвійними інгібіторами ферментів CYP2C9 і CYP3A4 (наприклад флуконазолу). Слід уникати застосування руксолітинібу з флуконазолом у дозах вище 200 мг на добу.

### 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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У здорових добровольців, 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 Джакаві окремо. Експозиція активних метаболітів руксолітинібу не змінилася. В цілому, фармакодинамічна активність руксолітинібу залишалася такою ж, 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 добровольців одночасне застосування 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. Однак 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 етиксилат, циклоспорин, розувастатин і, можливо, дигоксин. Рекомендується терапевтичний лікарський моніторинг або клінічний

моніторинг задіяних субстратів.

Цілком можливо, що очікуване пригнічення в кишечнику Р-глікопротеїну і білка резистентності раку молочної залози може бути зведено до мінімуму, якщо проміжок часу між прийомом препаратів буде якомога довшим.

Дослідження за участю здорових добровольців показало, що руксолітиніб не інгібував метаболізм мідазоламу, який призначається перорально і є субстратом CYP3A4. Тому збільшення експозиції субстратів CYP3A4 при їх одночасному застосуванні з руксолітинібом 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 їх одночасному призначенні.

### **Особливості застосування.**

#### Міелосупресія.

Лікування препаратом Джакаві може призвести до появи гематологічних небажаних реакцій на застосування препарату, включаючи тромбоцитопенію, анемію і нейтропенію. До початку лікування препаратом Джакаві необхідно зробити повний аналіз крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів крові. Лікування слід припинити пацієнтам з кількістю тромбоцитів менше  $50\,000/\text{мм}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{л}$ ) або абсолютною кількістю нейтрофілів менше  $500/\text{мм}^3$  ( $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Було визначено, що пацієнти з МФ та низьким рівнем тромбоцитів ( $<200\,000/\text{мм}^3$  ( $< 200 \times 10^9/\text{л}$ )) на початку лікування більш схильні до розвитку тромбоцитопенії під час лікування.

Тромбоцитопенія, загалом, є оборотною і, як правило, коригується шляхом зниження дози препарату або тимчасового утримання від застосування препарату Джакаві (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Однак за клінічними показаннями може бути потрібне переливання тромбоцитів.

Пацієнтам з анемією може бути потрібне 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 порівняно з пацієнтами з більш високим рівнем гемоглобіну на вихідному рівні ( $79,3$  % порівняно 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 небажаних реакцій, пов'язаних із застосуванням препарату Джакаві. Нейтропенія (абсолютне число нейтрофілів  $< 500$  ( $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ )), загалом, була оборотною і, як правило, коригувалася шляхом тимчасового утримання від застосування препарату Джакаві (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). За клінічними показаннями необхідно робити повний аналіз крові, а дози препарату слід коригувати у міру необхідності (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

#### Інфекції.



У пацієнтів, які приймали препарат Джакаві, спостерігали тяжкі бактеріальні, мікобактеріальні, грибокві, вірусні та інші опортуністичні інфекції. Стан пацієнтів необхідно оцінити щодо ризику розвитку тяжких інфекцій. Лікарі повинні уважно спостерігати за станом пацієнтів, які застосовують Джакаві, щодо симптомів інфекційних захворювань і швидко розпочати відповідне лікування у разі необхідності. Лікування препаратом Джакаві не слід розпочинати, поки не будуть усунені активні серйозні інфекційні захворювання.

У хворих, які приймали Джакаві, повідомлялося про туберкульоз. Згідно з локальними рекомендаціями, перед початком лікування пацієнти повинні бути обстежені на наявність активного і неактивного («прихованого») туберкульозу. Це може включати вивчення історії хвороби, визначення можливості попереднього контакту з хворими на туберкульоз та/або проведення відповідного скринінгу, наприклад, рентген легень, туберкулінові проби та/або аналіз вивільнення гамма-інтерферону, залежно від обставин. Існує ризик помилкових негативних результатів шкірної туберкулінової проби, особливо у пацієнтів, які мають тяжкі хвороби або ослаблений імунітет.

У пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом В, які приймали Джакаві, спостерігали підвищення вірусного навантаження (титр ДНК HBV) з та без пов'язаного підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази. До початку лікування препаратом Джакаві рекомендується провести обстеження на наявність HBV. 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, які приймали Джакаві, повідомлялося про прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ). Лікарі повинні бути особливо уважні до симптомів, що вказують на ПМЛ, які пацієнти можуть не помітити (наприклад когнітивні, неврологічні або психічні симптоми). Пацієнти повинні перебувати під контролем щодо виникнення нових або погіршення наявних симптомів, а якщо такі симптоми виникають, слід розглянути необхідність звернутися до невролога та провести відповідні діагностичні заходи для виявлення 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 базальноклітинний рак, плоскоклітинний рак і клітинну карциному Меркеля, спостерігався у пацієнтів, які приймали руксолітиніб. Більшість цих пацієнтів з МФ та ІП в анамнезі мали тривале лікування гідроксисечовиною та попередні випадки НМРШ або передракові ураження шкіри. Причинний зв'язок з руксолітинібом не був встановлений. Для пацієнтів з підвищеним ризиком раку шкіри рекомендовані періодичні обстеження шкіри.

#### Порушення/підвищення рівня ліпідів.

Лікування лікарським засобом Джакаві було пов'язане з підвищенням показників ліпідного обміну, включаючи загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ),

холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та тригліцериди. Рекомендуються контроль рівня ліпідів та лікування дисліпідемії відповідно до клінічних рекомендацій.

### Особливі групи пацієнтів.

#### *Пацієнти із порушеною функцією нирок.*

Початкову дозу препарату Джакаві необхідно знизити для пацієнтів з тяжким порушенням ниркової функції. Для пацієнтів з МФ та термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, початкову дозу препарату потрібно визначати з урахуванням кількості тромбоцитів, тоді як рекомендована початкова доза для пацієнтів з ІП становить 10 мг одноразово (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Наступні дози препарату (одноразова доза 20 мг або дві дози по 10 мг, прийняті з інтервалом 12 годин окремо пацієнтами з МФ; одноразова доза 10 мг або дві дози по 5 мг, прийняті з інтервалом 12 годин пацієнтами з ІП) 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 (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

#### *Пацієнти із порушеною функцією печінки.*

Початкову дозу препарату Джакаві слід знизити приблизно на 50 % для пацієнтів з МФ або ІП і порушенням функції печінки. Подальші зміни доз препарату повинні проводитися з урахуванням безпеки та ефективності застосування лікарського засобу. У пацієнтів з РТПХ та порушенням функції печінки, не пов'язаним із РТПХ, початкову дозу препарату Джакаві слід знизити приблизно на 50 % (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

### Взаємодії.

Якщо Джакаві одночасно застосовують з потужними інгібіторами СYP3A4 або подвійними інгібіторами ферментів СYP2C9 і СYP3A4 (наприклад флуконазолом), стандартну дозу Джакаві слід зменшити приблизно на 50 % і застосовувати двічі на добу (інформацію щодо частоти моніторингу див. у розділах «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування циторедуктивної терапії з препаратом Джакаві було пов'язане з цитопенією, що піддавалась лікуванню (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### Синдром відміни препарату.

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

### Допоміжні речовини.

Джакаві містить лактозу. Пацієнтам зі встановленою непереносимістю деяких цукрів слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, тяжкий дефіцит лактази або глюкозо-галактозна мальабсорбція, не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Цей препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто вважається таким, що не містить натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність.

Дані щодо застосування препарату Джакаві вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах показали, що руксолітиніб є ембріотоксичним і фетотоксичним препаратом. Тератогенність не спостерігалася у щурів або кролів. В той же час, межі експозиції та найвища клінічна дози були низькими, тому порівняння результатів для людини є обмеженими. Потенційний ризик для людини невідомий. Як запобіжний захід застосування препарату Джакаві під час вагітності протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

#### Жінки репродуктивного віку/контрацепція.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування препаратом Джакаві. У разі настання вагітності під час лікування препаратом Джакаві оцінку співвідношення ризику/користі слід проводити на індивідуальній основі з ретельним розглядом потенційних ризиків для плода.

#### Годування груддю

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

#### Фертильність

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

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

Джакаві не чинить або чинить незначну седативну дію. Проте пацієнтам, які відчувають запаморочення після застосування Джакаві, слід утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

**Спосіб застосування та дози.**

Препарат Джакаві слід застосовувати перорально, незалежно від прийому їжі.

Якщо прийом дози препарату пропущено, пацієнту не слід застосовувати додаткову дозу препарату, а наступного разу необхідно прийняти звичайну призначену дозу.

Лікування препаратом Джакаві повинен розпочинати лікар, який має досвід у застосуванні протипухлинних препаратів.

До початку терапії препаратом Джакаві необхідно зробити загальний аналіз крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів крові.

Показники загального аналізу крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів крові, необхідно контролювати кожні 2–4 тижні, а потім за клінічними показаннями до стабілізації доз препарату Джакаві (див. розділ «Особливості застосування»).

### Дозування.

#### *Початкова доза.*

Рекомендовану початкову дозу препарату Джакаві при мієлофіброзі (МФ) встановлюють з урахуванням кількості тромбоцитів (див. таблицю «Початкові дози при мієлофіброзі»).

#### Початкові дози при мієлофіброзі

<b>Кількість тромбоцитів</b>	<b>Початкова доза</b>
Понад 200 000/мм <sup>3</sup> ( $> 200 \times 10^9/\text{л}$ )	20 мг перорально двічі на добу
від 100 000 до 200 000/мм <sup>3</sup> ( $100 \times 10^9/\text{л} - 200 \times 10^9/\text{л}$ )	15 мг перорально двічі на добу
75 000 до менше 100 000/мм <sup>3</sup> ( $75 \times 10^9/\text{л} - < 100 \times 10^9/\text{л}$ )	10 мг перорально двічі на добу
50 000 до менше 75 000/мм <sup>3</sup> ( $50 \times 10^9/\text{л} - < 75 \times 10^9/\text{л}$ )	5 мг перорально двічі на добу

Рекомендована початкова доза Джакаві для пацієнтів з істинною поліцитемією (ІП) становить 10 мг перорально двічі на добу.

Рекомендована початкова доза Джакаві при гострій та хронічній реакції «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ) становить 10 мг перорально двічі на добу. Джакаві можна застосовувати як додаток до тривалого застосування кортикостероїдів та/або інгібіторів кальциневрину (ІКН).

#### *Зміна доз препарату.*

Дози можна титрувати з урахуванням безпеки та ефективності застосування препарату.

#### Мієлофіброз та істинна поліцитемія.

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.

Лікування слід припинити при кількості тромбоцитів менше 50 000/мм<sup>3</sup> ( $50 \times 10^9$ /л) або абсолютній кількості нейтрофілів менше 500/мм<sup>3</sup> ( $0,5 \times 10^9$ /л). При ІП 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.

Слід зменшити дозу, якщо під час лікування кількість тромбоцитів зменшується, як зазначено у таблиці «Рекомендації щодо дозування для пацієнтів з МФ та тромбоцитопенією», з метою уникнення переривання лікування при тромбоцитопенії.

Рекомендації щодо дозування для пацієнтів з МФ та тромбоцитопенією

Кількість тромбоцитів	Доза в момент зниження тромбоцитів				
	25 мг двічі на добу	20 мг двічі на добу	15 мг двічі на добу	10 мг двічі на добу	5 мг двічі на добу
Нова доза					
від 100 000 до < 125 000/мм <sup>3</sup> ( $100 \times 10^9$ /л - $125 \times 10^9$ /л)	20 мг двічі на добу	15 мг двічі на добу	Зміна відсутня	Зміна відсутня	Зміна відсутня
від 75 000 до < 100 000/мм <sup>3</sup> ( $75 \times 10^9$ /л - $100 \times 10^9$ /л)	10 мг двічі на добу	10 мг двічі на добу	10 мг двічі на добу	Зміна відсутня	Зміна відсутня
від 50 000 до < 75 000/мм <sup>3</sup> ( $50 \times 10^9$ /л - $75 \times 10^9$ /л)	5 мг двічі на добу	5 мг двічі на добу	5 мг двічі на добу	5 мг двічі на добу	Зміна відсутня
Менше 50 000/мм <sup>3</sup> ( $< 50 \times 10^9$ /л)	Лікування слід припинити	Лікування слід припинити	Лікування слід припинити	Лікування слід припинити	Лікування слід припинити

При ІП зменшення дози також необхідно розглянути, якщо рівень гемоглобіну нижче 12 г/дл (120 г/л); зменшення дози є рекомендованим, якщо рівень гемоглобіну до < 10 г/дл (100 г/л).

*Реакція «трансплантат проти хазяїна».*

Зниження дози та припинення лікування слід розглянути стосовно пацієнтів з РТПХ та тромбоцитопенією, нейтропенією або підвищеним рівнем загального білірубину після стандартної підтримуючої терапії, включаючи фактори росту, протиінфекційні засоби та переливання крові. Рекомендується зменшити дозу на один рівень (з 10 мг двічі на добу до 5 мг двічі на добу або з 5 мг двічі на добу до 5 мг один раз на добу). Пацієнтам, які не переносять Джакаві в дозі 5 мг 1 раз на добу, лікування слід припинити. Детальні рекомендації щодо

дозування наведено в таблиці «Рекомендації щодо дозування під час терапії руксолітинібом пацієнтів з РТПХ та тромбоцитопенією, нейтропенією або підвищенням рівня загального білірубину».

Рекомендації щодо дозування під час терапії руксолітинібом пацієнтів з РТПХ та тромбоцитопенією, нейтропенією або підвищенням рівня загального білірубину

<b>Лабораторний параметр</b>	<b>Рекомендації щодо дозування</b>
Кількість тромбоцитів < 20 000/мм <sup>3</sup> (< 20 × 10 <sup>9</sup> /л)	Зменшити дозу Джакаві на один рівень. Якщо кількість тромбоцитів залишається ≥ 20 000/мм <sup>3</sup> (≥ 20 × 10 <sup>9</sup> /л) протягом 7 днів, дозу можна збільшити до початкового рівня, в іншому випадку забезпечити прийом зниженої дози.
Кількість тромбоцитів < 15 000/мм <sup>3</sup> (< 15 × 10 <sup>9</sup> /л)	Припинити прийом препарату Джакаві до досягнення кількості тромбоцитів ≥ 20 000/мм <sup>3</sup> (≥ 20 × 10 <sup>9</sup> /л), потім відновити прийом препарату зі зниженої на один рівень дози.
Абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) від ≥ 500/мм <sup>3</sup> до < 750/мм <sup>3</sup> (0,5 × 10 <sup>9</sup> /л - 0,75 × 10 <sup>9</sup> /л)	Зменшити дозу Джакаві на один рівень. Потім відновити прийом препарату з початкової дози, якщо АКН > 1 000/мм <sup>3</sup> (> 1 × 10 <sup>9</sup> /л).
Абсолютна кількість нейтрофілів < 500/мм <sup>3</sup> (< 0,5 × 10 <sup>9</sup> /л)	Припинити прийом Джакаві до досягнення АКН > 500/мм <sup>3</sup> (> 0,5 × 10 <sup>9</sup> /л), потім відновити прийом препарату зі зниженої на один рівень дози. Якщо АКН > 1 000/мм <sup>3</sup> (> 1 × 10 <sup>9</sup> /л), відновити прийом препарату з початкової дози.
Підвищення рівня загального білірубину, не спричинене РТПХ (без РТПХ печінки)	> 3,0-5,0 × верхньої межі норми (ВМН): продовжити прийом Джакаві, знизивши дозу на один рівень до ≤ 3,0 × ВМН.
	> 5,0-10,0 × ВМН: припинити прийом Джакаві до 14 днів до досягнення рівня загального білірубину ≤ 3,0 × ВМН. Якщо рівень загального білірубину ≤ 3,0 × ВМН, відновити прийом препарату з поточної дози. Якщо рівень загального білірубину не становить ≤ 3,0 × ВМН через 14 днів, відновити прийом препарату зі зниженої на один рівень дози.
	> 10,0 × ВМН: припинити прийом Джакаві до досягнення рівня загального білірубину ≤ 3,0 × ВМН, відновити прийом препарату зі зниженої на один рівень дози.
Підвищення рівня загального білірубину, спричинене РТПХ (РТПХ печінки)	> 3,0 × ВМН: продовжити прийом Джакаві зі зниженої на один рівень дози до досягнення рівня загального білірубину ≤ 3,0 × ВМН.

*Корекція дози препарату при супутньому застосуванні потужних інгібіторів СYP3A4 або подвійного інгібітору СYP2C9/3A4.*

Коли руксолітиніб застосовують з потужними інгібіторами СYP3A4 або подвійними інгібіторами ферментів СYP2C9 і СYP3A4 (наприклад із флуконазолом), стандартну дозу руксолітинібу слід зменшити приблизно на 50 % і приймати двічі на добу (див. розділ «Взаємодія з іншими

лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати застосування руксолітинібу з флуконазолом у дозах вище 200 мг на добу.

Під час супутнього застосування препарату з потужними інгібіторами CYP3A4 або подвійними інгібіторами ферментів CYP2C9 і CYP3A4 рекомендується проводити більш частий (наприклад два рази на тиждень) контроль гематологічних параметрів і клінічних симптомів небажаних реакцій, пов'язаних із застосуванням Джакаві.

### 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 ІП та РТПХ із тяжким порушенням функції нирок становить 5 мг двічі на добу. З точки зору безпеки та ефективності під час лікування препаратом Джакаві пацієнти повинні перебувати під ретельним контролем.

Щодо дозування для пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, є тільки обмежені дані.

Фармакокінетичне/фармакодинамічне моделювання на основі наявних даних свідчить, що 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, що приймаються з інтервалом 12 годин, та застосовується після процедури діалізу і тільки в день проведення гемодіалізу. Для пацієнтів з МФ та кількістю тромбоцитів в діапазоні між  $100\,000/\text{мм}^3$  ( $100 \times 10^9/\text{л}$ ) і  $200\,000/\text{мм}^3$  ( $200 \times 10^9/\text{л}$ ) призначається разова доза 15 мг. Для пацієнтів з МФ та кількістю тромбоцитів  $> 200\,000/\text{мм}^3$  ( $> 200 \times 10^9/\text{л}$ ) – разова доза 20 мг або дві дози по 10 мг, що приймаються з інтервалом 12 годин. Наступні дози препарату слід застосовувати тільки в дні проведення гемодіалізу, після завершення кожної процедури гемодіалізу (одноразове застосування або дві дози по 10 мг з інтервалом 12 годин).

Рекомендована початкова доза для пацієнтів з ІП та термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі, становить 10 мг одноразово або 5 мг двічі на добу з інтервалом 12 годин та застосовується після діалізу 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 окремому пацієнту. Дані щодо застосування препарату пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі або тривалій веновенозній гемофільтрації, відсутні (див. розділ «Фармакокінетика»).

Немає даних про пацієнтів з РТПХ та термінальною стадією ниркової недостатності.

#### *Порушення функції печінки.*

Для пацієнтів з МФ та 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. Рекомендована початкова доза становить 5 мг двічі на добу для пацієнтів з ІП. Пацієнтам, у яких діагностовано порушення функції печінки, під час застосування препарату Джакаві необхідно проводити повний аналіз крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів крові, принаймні кожні один-два тижні протягом перших 6 тижнів після початку лікування препаратом Джакаві, а потім за клінічними показаннями, поки функція печінки та показники крові стабілізуються. Дозу препарату Джакаві можна титрувати з метою зменшення ризику появи цитопенії.

Пацієнтам з легким, помірним або тяжким порушенням функції печінки, не пов'язаним з РТПХ, початкову дозу руксолітинібу необхідно зменшити на 50 % (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнтам з ураженням печінки, пов'язаним з РТПХ, та підвищенням рівня загального білірубину  $> 3 \times \text{ВМН}$  слід частіше проводити аналіз крові щодо токсичності. Рекомендується зменшити дозу на один рівень.

*Пацієнти літнього віку ( $\geq 65$  років).*

Пацієнтам літнього віку додаткове коригування дози препарату не потрібне.

*Припинення лікування.*

Лікування МФ та ІП препаратом може бути продовжено доти, доки 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.

При РТПХ, слід розглянути можливість поступового зменшення дози препарату Джакаві пацієнтам, які відповідають на лікування та після припинення прийому кортикостероїдів. Рекомендується знижувати дозу препарату Джакаві на 50% кожні два місяці. Слід розглянути питання щодо повторного збільшення дози, якщо ознаки або симптоми РТПХ виникають знову під час або після зниження дози препарату Джакаві,

*Діти.*

Безпека та ефективність застосування препарату Джакаві дітям (віком до 18 років) з МФ та ІП не вивчались. Дані відсутні (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Безпека та ефективність застосування Джакаві дітям віком від 12 років з РТПХ підтверджуються даними рандомізованих досліджень фази 3 REACH2 та REACH3. Доза препарату Джакаві для дітей з РТПХ така сама, як і для дорослих. Безпеку та ефективність застосування препарату Джакаві дітям віком до 12 років не встановлено.



## ***Передозування.***

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

## ***Побічні реакції.***

### Резюме профілю безпеки.

#### Мієлофіброз.

Найбільш частими небажаними реакціями, про які повідомлялося, були тромбоцитопенія та анемія.

Гематологічні небажані реакції (будь-який ступінь за Загальними критеріями термінології для позначення небажаних явищ [СТСАЕ]) включали випадки анемії (83,8 %), тромбоцитопенії (80,5 %) і нейтропенії (20,8 %).

Анемія, тромбоцитопенія і нейтропенія є дозозалежними ефектами.

Три найбільш часті негематологічні небажані реакції: синці (33,3 %), інші кровотечі (включаючи носові кровотечі, кровотечі після проведення процедур та гематурію) (24,3 %) та запаморочення (21,9 %).

Три найбільш часті негематологічні відхилення лабораторних показників від норми були представлені підвищеними рівнями аланінамінотрансферази (40,7 %), підвищеними рівнями аспартатамінотрансферази (31,5 %) і гіпертригліцеридемією (25,2 %). У клінічних дослідженнях фази 3 у пацієнтів з МФ не спостерігалось гіпертригліцеридемії чи підвищення рівня аспартатамінотрансферази ступеня тяжкості 3 або 4 за СТСАЕ, а також не спостерігалось підвищення рівня аланінамінотрансферази чи гіперхолестеринемії ступеня тяжкості 4 за СТСАЕ.

Припинення терапії через побічні реакції незалежно від причинно-наслідкового зв'язку спостерігалось у 30,0 % пацієнтів.

#### Істинна поліцитемія.

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося, були анемія та підвищення рівня аланінамінотрансферази.

Гематологічні побічні реакції (будь-якого ступеня за СТСАЕ) включали анемію (61,8 %), тромбоцитопенію (25,0 %) та нейтропенію (5,3 %). Анемія та тромбоцитопенія 3 або 4 ступенів за СТСАЕ спостерігалися у 2,9 % або 2,6 % пацієнтів відповідно.

Трьома найбільш частими негематологічними побічними реакціями були збільшення маси тіла (20,3 %), запаморочення (19,4 %) та головний біль (17,9 %).

Трьома найбільш частими негематологічними відхиленнями лабораторних показників (будь-якого ступеня за STCAE), ідентифікованими як побічні реакції, були підвищення рівнів аланінамінотрансферази (45,3 %), підвищення рівнів аспартатамінотрансферази (42,6 %) та гіперхолестеринемія (34,7%). Підвищення рівнів аланінамінотрансферази чи гіперхолестеринемія 4 ступеня STCAE не спостерігались, був зареєстрований 1 випадок підвищення рівнів аспартатамінотрансферази 4 ступеня STCAE.

Припинення терапії через побічні реакції незалежно від причинно-наслідкового зв'язку спостерігалось у 19,4 % пацієнтів.

#### Гостра РТПХ.

Найчастішими загальними небажані реакціями були тромбоцитопенія, анемія та нейтропенія.

Гематологічні відхилення лабораторних показників від норми, визначені як небажані реакції, включали тромбоцитопенію (85,2 %), анемію (75,0 %) та нейтропенію (65,1 %). Анемія 3 ступеня була зареєстрована у 47,7 % пацієнтів (ступінь 4 не передбачений відповідно до STCAE версії 4.03). Тромбоцитопенія 3 та 4 ступенів відмічалась у 31,3 % та 47,7 % пацієнтів.

Три найчастіші негематологічні побічні реакції включали цитомегаловірусну (ЦМВ) інфекцію (32,3 %), сепсис (25,4 %) та інфекції сечовивідних шляхів (17,9 %).

Три найчастіші негематологічні відхилення лабораторних показників від норми, визначені як небажані реакції, включали підвищений рівень аланінамінотрансферази (54,9 %), підвищений рівень аспартатамінотрансферази (52,3 %) та гіперхолестеринемію (49,2 %). Більшість з них були 1 та 2 ступенів тяжкості.

Припинення терапії через небажані явища, незалежно від причинного зв'язку, спостерігались у 29,4 % пацієнтів.

#### Хронічна РТПХ.

Найчастішими загальними небажані реакціями були анемія, гіперхолестеринемія та підвищений рівень аспартатамінотрансферази.

Гематологічні відхилення лабораторних показників від норми, визначені як небажані реакції, включали анемію (68,6 %), тромбоцитопенію (34,4 %) та нейтропенію (36,2 %). Анемія 3 ступеня була зареєстрована у 14,8 % пацієнтів (ступінь 4 не передбачений відповідно до STCAE версії 4.03). Нейтропенія 3 та 4 ступенів відмічалась у 9,5 % та 6,7 % пацієнтів.

Три найчастіші негематологічні побічні реакції включали артеріальну гіпертензію (15,0 %), головний біль (10,2 %) та інфекції сечовивідних шляхів (9,3 %).

Три найчастіші негематологічні відхилення лабораторних показників від норми, визначені як небажані реакції, включали гіперхолестеринемію (52,3 %), підвищений рівень аспартатамінотрансферази (52,2 %) та підвищений рівень аланінамінотрансферази (43,1 %). Більшість з них були 1 та 2 ступенів тяжкості.

Припинення терапії через небажані явища, незалежно від причинного зв'язку, спостерігалися у 18,1 % пацієнтів.

#### Резюме побічних реакцій під час клінічних досліджень в таблиці.

Безпеку у пацієнтів з МФ оцінено за даними довготривалих спостережень в рамках двох досліджень фази 3 (COMFORT I та COMFORT II), включно з даними, отриманими у пацієнтів, які спочатку були рандомізовані до групи руксолітинібу (n = 301), та у пацієнтів, які пройшли курс лікування руксолітинібом після переходу з контрольної групи (n = 156). Медіана експозиції, на якій базуються категорії частоти небажаних реакцій на препарат (НРП), у пацієнтів з МФ становить 30,5 місяця (діапазон від 0,3 до 68,1 місяця).

Безпеку у пацієнтів з ІП оцінено за даними довготривалих спостережень в рамках двох досліджень фази 3 (RESPONSE, RESPONSE 2), включно з даними, отриманими у пацієнтів, які спочатку були рандомізовані до групи руксолітинібу (n = 184), та у пацієнтів, які пройшли курс лікування руксолітинібом після переходу з контрольної групи (n = 156). Медіана експозиції, на якій базуються категорії частоти НРП, у пацієнтів з ІП становить 41,7 місяця (діапазон від 0,03 до 59,7 місяця).

Безпеку застосування препарату Джакаві пацієнтам з гострою РТПХ вивчали у дослідженні фази 3 REACH2, включаючи дані, отримані у пацієнтів, які спочатку були рандомізовані до групи препарату Джакаві (n = 152), та пацієнтів, які пройшли курс лікування препаратом Джакаві після переходу з групи найкращої наявної терапії (ННТ) (n = 49). Медіана експозиції, на якій базуються категорії частоти НРП, становила 8,9 тижня (діапазон від 0,3 до 66,1 тижня).

Безпеку застосування препарату Джакаві пацієнтам з хронічною РТПХ вивчали у дослідженні фази 3 REACH3, включаючи дані, отримані у пацієнтів, які спочатку були рандомізовані до групи препарату Джакаві (n = 165), та пацієнтів, які пройшли курс лікування препаратом Джакаві після переходу з групи найкращої наявної терапії (n = 61). Медіана експозиції, на якій базуються категорії частоти НРП, становила 41,4 тижня (діапазон від 0,7 до 127,3 тижня).

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, ступінь 4 - небезпечний для життя або інвалідизуючий, ступінь 5 - летальний.

Небажані реакції на застосування препарату, що спостерігалися в ході проведення клінічних досліджень за участю пацієнтів з МФ та ІП (таблиця «Частота побічних реакцій на препарат у 3 фазі досліджень за участю пацієнтів з МФ та ІП»), а також гострою та хронічною РТПХ (таблиця «Частота побічних реакцій на препарат, про які повідомлялось у дослідженнях 3 фази за участю пацієнтів з РТПХ»), 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 ( $< 1/10000$ ); невідомо (неможливо встановити за наявними даними).

Частота побічних реакцій на препарат у 3 фазі досліджень за участю пацієнтів з МФ та ІП

Небажані реакції	Частота у пацієнтів з МФ	Частота у пацієнтів з ІІІ
<b>Інфекції та інвазії</b>		
Інфекції сечовивідних шляхів <sup>d</sup>	Дуже часто	Дуже часто
Оперізувальний герпес <sup>d</sup>	Дуже часто	Дуже часто
Пневмонія	Дуже часто	Часто
Сепсис	Часто	Нечасто
Туберкульоз	Нечасто	Невідомо <sup>e</sup>
Реактивація вірусу гепатиту В	Невідомо <sup>e</sup>	Нечасто
<b>Розлади з боку крові та лімфатичної системи<sup>a,d</sup></b>		
Анемія <sup>a</sup>		
Ступінь 4 СТСАЕ <sup>c</sup> (< 6,5 г/дл)	Дуже часто	Нечасто
Ступінь 3 СТСАЕ <sup>c</sup> (< 8,0–6,5 г/дл)	Дуже часто	Часто
Будь-який ступінь СТСАЕ <sup>c</sup>	Дуже часто	Дуже часто
Тромбоцитопенія <sup>a</sup>		
Ступінь 4 СТСАЕ <sup>c</sup> (< 25000/мм <sup>3</sup> )	Часто	Нечасто
Ступінь 3 СТСАЕ <sup>c</sup> (50000–25000/мм <sup>3</sup> )	Дуже часто	Часто
Будь-який ступінь СТСАЕ <sup>c</sup>	Дуже часто	Дуже часто
Нейтропенія <sup>a</sup>		
Ступінь 4 СТСАЕ <sup>c</sup> (< 500/мм <sup>3</sup> )	Часто	Нечасто
Ступінь 3 СТСАЕ <sup>c</sup> (< 1000–500/мм <sup>3</sup> )	Часто	Нечасто
Будь-який ступінь СТСАЕ <sup>c</sup>	Дуже часто	Часто
Панцитопенія <sup>a,b</sup>		
Кровотечі (будь-які кровотечі, включаючи внутрішньочерепні крововиливи, кровотечі шлунково-кишкового тракту, синці та інші кровотечі)	Дуже часто	Дуже часто
Синці	Дуже часто	Дуже часто
Кровотечі шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Часто
Внутрішньочерепні крововиливи	Часто	Нечасто
Інші кровотечі (включаючи носові кровотечі, кровотечі після проведення процедур та гематурію)	Дуже часто	Дуже часто
<b>Розлади з боку обміну речовин і харчування</b>		
Гіперхолестеринемія <sup>a</sup>	Дуже часто	Дуже часто
Будь-який ступінь СТСАЕ <sup>c</sup>		
Гіпергліцеринемія <sup>a</sup>	Дуже часто	Дуже часто
Будь-який ступінь СТСАЕ <sup>c</sup>		
Збільшення маси тіла	Дуже часто	Дуже часто
<b>Розлади з боку нервової системи</b>		
Запаморочення	Дуже часто	Дуже часто
Головний біль	Дуже часто	Дуже часто
<b>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</b>		
Підвищений рівень ліпази, будь-який ступінь за СТСАЕ <sup>c</sup>	Дуже часто	Дуже часто
Запор	Дуже часто	Дуже часто
Метеоризм	Часто	Часто

<b>Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів</b>		
Підвищений рівень аланінамінотрансферази <sup>a</sup>		
Ступінь СТСАЕ <sup>c</sup> 3 (> 5 × - 20 × ВМН)	Часто	Часто
Будь-який ступінь СТСАЕ <sup>c</sup>	Дуже часто	Дуже часто
Підвищений рівень аспаратамінотрансферази <sup>a</sup>		
Будь-який ступінь СТСАЕ <sup>c</sup>	Дуже часто	Дуже часто
<b>Розлади з боку судинної системи</b>		
Артеріальна гіпертензія	Дуже часто	Дуже часто

<sup>a</sup> Частота визначається на основі нових або посиленних відхилень лабораторних показників від норми порівняно з вихідним рівнем.

<sup>b</sup> Панцитопенія визначається як рівень гемоглобіну < 100 г/л, кількість тромбоцитів < 100 × 10<sup>9</sup>/л і кількість нейтрофілів < 1,5 × 10<sup>9</sup>/л (або низький рівень лейкоцитів 2 ступеня, якщо кількість нейтрофілів не встановлена) одночасно в межах однієї лабораторної оцінки.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Ці НРП описано в тексті інструкції.

<sup>e</sup> Ці НРП з постмаркетингового досвіду.

Після відміни препарату у пацієнтів з МФ можливе 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота побічних реакцій на препарат, про які повідомлялось у дослідженнях 3 фази за участю пацієнтів з РТПХ

Небажані реакції	Гостра РТПХ (REACH2)	Хронічна РТПХ (REACH3)
	Частота	Частота
<b>Інфекції та інвазії</b>		
ЦМВ інфекції	Дуже часто	Часто
Ступінь ≥ 3 за СТСАЕ <sup>3</sup>	Дуже часто	Часто
Сепсис	Дуже часто	-
Ступінь ≥ 3 за СТСАЕ	Дуже часто	-
Інфекції сечовивідних шляхів	Дуже часто	Часто
Ступінь ≥ 3 за СТСАЕ	Часто	Часто
Вірусні інфекції БК	-	Часто
Ступінь ≥ 3 за СТСАЕ	-	Нечасто

<b>Розлади з боку крові та лімфатичної системи</b>		
Громбоцитопенія <sup>1</sup>	Дуже часто	Дуже часто
Ступінь 3 за СТСАЕ	Дуже часто	Часто
Ступінь 4 за СТСАЕ	Дуже часто	Дуже часто
Анемія <sup>1</sup>	Дуже часто	Дуже часто
Ступінь 3 за СТСАЕ	Дуже часто	Дуже часто
Нейтропенія <sup>1</sup>	Дуже часто	Дуже часто
Ступінь 3 за СТСАЕ	Дуже часто	Часто
Ступінь 4 за СТСАЕ	Дуже часто	Часто
Панцитопенія <sup>1,2</sup>	Дуже часто	-
<b>Розлади з боку обміну речовин і харчування</b>		
Гіперхолестеринемія <sup>1</sup>	Дуже часто	Дуже часто
Ступінь 3 за СТСАЕ	Часто	Часто
Ступінь 4 за СТСАЕ	Часто	Нечасто
Збільшення маси тіла	-	Часто
Ступінь $\geq 3$ за СТСАЕ	-	Дані відсутні <sup>5</sup>
<b>Розлади з боку нервової системи</b>		
Головний біль	Часто	Дуже часто
Ступінь $\geq 3$ за СТСАЕ	Нечасто	Часто
<b>Розлади з боку судинної системи</b>		
Артеріальна гіпертензія	Дуже часто	Дуже часто
Ступінь $\geq 3$ за СТСАЕ	Часто	Часто
<b>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</b>		
Підвищена активність ліпази <sup>1</sup>	-	Дуже часто
Ступінь 3 за СТСАЕ	-	Часто
Ступінь 4 за СТСАЕ	-	Нечасто
Підвищена активність амілази <sup>1</sup>	-	Дуже часто
Ступінь 3 за СТСАЕ	-	Часто
Ступінь 4 за СТСАЕ	-	Часто
Нудота	Дуже часто	-
Ступінь $\geq 3$ за СТСАЕ	Нечасто	-
Запор	-	Часто
Ступінь $\geq 3$ за СТСАЕ	-	Дані відсутні <sup>5</sup>
<b>Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів</b>		
Підвищений рівень аланінамінотрансферази <sup>1</sup>	Дуже часто	Дуже часто
Ступінь 3 за СТСАЕ	Дуже часто	Часто
Ступінь 4 за СТСАЕ	Часто	Нечасто
Підвищений рівень аспаратамінотрансферази <sup>1</sup>	Дуже часто	Дуже часто
Ступінь 3 за СТСАЕ	Часто	Часто
Ступінь 4 за СТСАЕ	Дані відсутні <sup>5</sup>	Нечасто
<b>Порушення з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини</b>		
Підвищення рівня креатиніну фосфокінази в крові <sup>1</sup>	-	Дуже часто
Ступінь 3 за СТСАЕ	-	Часто
Ступінь 4 за СТСАЕ	-	Часто
<b>Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів</b>		
Підвищення рівня креатиніну в крові <sup>1</sup>	-	Дуже часто

Ступінь 3 за СТСАЕ	-	Часто
Ступінь 4 за СТСАЕ	-	Дані відсутні <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Частота визначається на основі нових або посиленних відхилень лабораторних показників від норми порівняно з вихідним рівнем.

<sup>2</sup> Панцитопенія визначається як рівень гемоглобіну < 100 г/л, кількість тромбоцитів < 100 × 10<sup>9</sup>/л та кількість нейтрофілів < 1,5 × 10<sup>9</sup>/л (або низький рівень лейкоцитів ступеня 2, якщо кількість нейтрофілів відсутня) одночасно при одній і той самій лабораторній оцінці.

<sup>3</sup> СТСАЕ версії 4.03.

<sup>4</sup> Сепсис ступеня тяжкості ≥ 3 включає 20 (10 %) випадків захворювання ступеня 5.

<sup>5</sup> Дані відсутні: про жодний випадок не повідомлялось.

## Опис окремих побічних реакцій на застосування лікарського засобу.

### *Анемія.*

У клінічних дослідженнях фази 3 у пацієнтів з МФ медіана часу до першого прояву анемії зі ступенем тяжкості 2 або вищим за СТСАЕ становила 1,5 місяця. Один пацієнт (0,3 %) припинив лікування через розвиток анемії.

У пацієнтів, які отримували руксолітиніб, середня величина максимального зниження рівня гемоглобіну від вихідного рівня становила 10 г/л після 8–12 тижнів терапії, після чого рівень гемоглобіну поступово відновлювався до нового рівноважного показника, який був приблизно на 5 г/л нижчим за вихідний. Ця закономірність спостерігалася у пацієнтів незалежно від того, чи проводилася їм під час лікування трансфузія.

У рандомізованому, плацебоконтрольованому дослідженні COMFORT I 60,6 % пацієнтам з МФ, які отримували лікування лікарським засобом Джакаві, та 37,7 % пацієнтам з МФ, які отримували плацебо, проводили переливання еритроцитарної маси в період рандомізованого лікування. У дослідженні COMFORT II частота переливання еритроцитарної маси становила 53,4 % у групі застосування лікарського засобу Джакаві та 41,1 % у групі оптимального доступного лікування.

У рандомізованому періоді базових досліджень про анемію менш часто повідомляли у пацієнтів з ІП, ніж у пацієнтів з МФ (40,8 % порівняно з 82,4 %). У популяції пацієнтів з ІП про події зі ступенем тяжкості 3 та 4 за СТСАЕ повідомляли у 2,7 %, тоді як у популяції пацієнтів з МФ частота становила 42,56 %.

Під час досліджень фази 3 за участю пацієнтів з гострою та хронічною РТПХ про анемію ступеня тяжкості 3 за СТСАЕ повідомлялось у 47,7 % та 14,8 % пацієнтів.

### *Тромбоцитопенія.*

У клінічних дослідженнях фази 3 у пацієнтів з МФ, у яких розвинулася тромбоцитопенія зі ступенем тяжкості 3 або 4, медіана часу до першого прояву становила приблизно 8 тижнів. Загалом тромбоцитопенія була оборотною після зниження дози або переривання лікування. Медіана часу до відновлення кількості тромбоцитів понад 50000/мм<sup>3</sup> становила 14 днів. У рандомізований період переливання тромбоцитарної маси проводилось 4,7 % пацієнтів, які отримували руксолітиніб, та 4,0 % пацієнтів, які отримували контрольні схеми лікування. Припинення лікування через тромбоцитопенію спостерігалось у 0,7 % пацієнтів, які отримували руксолітиніб, та у 0,9 % пацієнтів, які отримували контрольні схеми лікування. У

пацієнтів з кількістю тромбоцитів до початку лікування  $100000\text{--}200000/\text{мм}^3$  була більш висока частота тромбоцитопенії зі ступенем тяжкості 3 або 4 порівняно з пацієнтами з кількістю тромбоцитів  $> 200000/\text{мм}^3$  (64,2 % порівняно з 38,5 %).

У рандомізований період базових досліджень тромбоцитопенія рідше виникала у пацієнтів з ІП (16,8 %) порівняно з пацієнтами з МФ (69,8 %). Частота тяжких випадків (тобто зі ступенем 3 або 4 за СТСАЕ) тромбоцитопенії у пацієнтів з ІП (2,7 %) була нижчою, ніж у пацієнтів з МФ (11,6 %).

У дослідженні фази 3 за участю пацієнтів з гострою РТПХ тромбоцитопенія зі ступенем тяжкості 3 та 4 спостерігалась у 31,3 % та 47,7 % пацієнтів. У дослідженні фази 3 за участю пацієнтів з хронічною РТПХ частота розвитку тромбоцитопенії зі ступенем тяжкості 3 та 4 була нижчою (5,9 % та 10,7 %), ніж у пацієнтів з гострою РТПХ.

#### *Нейтропенія.*

У клінічних дослідженнях фази 3 у пацієнтів з МФ, у яких розвинулася нейтропенія зі ступенем тяжкості 3 або 4, медіана часу до першого прояву становила приблизно 12 тижнів. У рандомізований період про переривання лікування або зниження дози через нейтропенію повідомляли у 1,0 % пацієнтів, а у 0,3 % пацієнтів лікування було відмінено через нейтропенію.

У рандомізований період досліджень фази 3 за участю пацієнтів з ІП про нейтропенію повідомляли у 1,6 % пацієнтів, які отримували руксолітиніб, порівняно з 7 % пацієнтів контрольної групи. В групі руксолітинібу в одного пацієнта розвинулася нейтропенія ступеня тяжкості 4 за СТСАЕ. Під час тривалого спостереження за пацієнтами, які отримували руксолітиніб, повідомлялося про нейтропенію 4 ступеня за СТСАЕ у 2 пацієнтів.

У клінічних дослідженнях фази 3 у пацієнтів з гострою РТПХ нейтропенія зі ступенем тяжкості 3 або 4 спостерігалась у 17,9 % та 20,6 % пацієнтів. У клінічних дослідженнях фази 3 у пацієнтів з хронічною РТПХ частота розвитку нейтропенії зі ступенем тяжкості 3 або 4 була нижчою, (9,5 % та 6,7 %), ніж у пацієнтів з гострою РТПХ.

#### *Кровотечі.*

У базових дослідженнях фази 3 за участю пацієнтів з МФ про випадки кровотечі (включаючи внутрішньочерепні крововиливи та кровотечі шлунково-кишкового тракту, синці та інші кровотечі) повідомляли у 32,6 % пацієнтів, які отримували руксолітиніб, та 23,2 % пацієнтів, які отримували контрольне лікування (плацебо або оптимальне доступне лікування). Частота подій зі ступенем тяжкості 3–4 була подібною у пацієнтів, які отримували лікування руксолітинібом або контрольне лікування (4,7 % порівняно з 3,1 %). Більшість пацієнтів з кровотечею під час лікування повідомляли про синці (65,3 %). Про синці частіше повідомляли у пацієнтів, які отримували руксолітиніб, порівняно з контрольним лікуванням (21,3 % порівняно з 11,6 %). Про внутрішньочерепні крововиливи повідомляли у 1 % пацієнтів, які отримували руксолітиніб, та у 0,9 % пацієнтів, які отримували контрольне лікування. Про кровотечі шлунково-кишкового тракту повідомляли у 5,0 % пацієнтів, які отримували руксолітиніб, порівняно з 3,1 % при контрольному лікуванні. Про інші кровотечі (включаючи носові кровотечі, кровотечі після проведення процедур та гематурію) повідомляли у 13,3 % пацієнтів, які отримували лікування руксолітинібом, та у 10,3 % при контрольному лікуванні.

Під час тривалого спостереження в рамках клінічних досліджень фази 3 за участю пацієнтів з МФ сукупна частота випадків кровотечі зросла пропорційно збільшенню часу спостереження. Утворення синців є найчастішим повідомлюваним випадком кровотечі (33,3 %).



Внутрішньочерепні крововиливи та кровотечі шлунково-кишкового тракту відмічались у 1,3 % та 10,1 % пацієнтів відповідно.

У порівняльній період досліджень фази 3 за участю пацієнтів з ІП про випадки кровотечі (включаючи внутрішньочерепні крововиливи та кровотечі шлунково-кишкового тракту, синці та інші кровотечі) повідомляли у 16,8 % пацієнтів, які отримували руксолітиніб, у 15,3 % пацієнтів, які отримували оптимальне доступне лікування у дослідженні RESPONSE, та у 12,0 % пацієнтів, які отримували оптимальне доступне лікування у дослідженні RESPONSE 2. Про синці повідомляли у 10,3 % пацієнтів, які отримували лікування руксолітинібом, у 8,1 % пацієнтів, які отримували оптимальне доступне лікування у дослідженні RESPONSE, та у 2,7 % пацієнтів, які отримували оптимальне доступне лікування у дослідженні RESPONSE 2. Про внутрішньочерепні крововиливи або кровотечі шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, які отримували руксолітиніб, не повідомляли. У одного пацієнта, який отримував лікування руксолітинібом, був випадок кровотечі зі ступенем тяжкості 3 (кровотеча після проведення процедури); про випадки кровотечі зі ступенем тяжкості 4 не повідомляли. Про інші кровотечі (включаючи носову кровотечу, кровотечу після проведення процедури, кровоточивість ясен) повідомляли у 8,7 % пацієнтів, які отримували лікування руксолітинібом, у 6,3 % пацієнтів, які отримували оптимальне доступне лікування у дослідженні RESPONSE, та у 6,7 % пацієнтів, які отримували оптимальне доступне лікування у дослідженні RESPONSE 2.

Під час тривалого спостереження в рамках досліджень фази 3 за участю пацієнтів з ІП сукупна частота випадків кровотечі зростає пропорційно збільшенню часу спостереження. Утворення синців є найчастішим повідомлюваним випадком кровотечі (17,4 %). Внутрішньочерепні крововиливи та кровотечі шлунково-кишкового тракту відмічались відповідно у 0,3 % та 3,5 % пацієнтів.

У порівняльній період дослідження фази 3 за участю пацієнтів з гострою РТПХ випадки кровотеч відмічались у 25,0 % та 22,0 % пацієнтів відповідно у групах руксолітинібу та ННТ. Випадки кровотеч у підгрупах пацієнтів були загалом схожі між групами лікування: синці (5,9 % у групі руксолітинібу проти 6,7 % у групі ННТ), кровотечі шлунково-кишкового тракту (9,2 % проти 6,7 %) та інші кровотечі (13,2 % проти 10,7 %). Внутрішньочерепні крововиливи відмічались у 0,7 % пацієнтів у групі ННТ та не були зафіксовані у жодного пацієнта в групі руксолітинібу.

У порівняльній період дослідження фази 3 за участю пацієнтів з хронічною РТПХ випадки кровотеч відмічались у 11,5 % та 14,6 % пацієнтів відповідно у групах руксолітинібу та ННТ. Випадки кровотеч у підгрупах пацієнтів були загалом схожі між групами лікування: синці (4,2 % у групі руксолітинібу проти 2,5 % у групі ННТ), кровотечі шлунково-кишкового тракту (1,2 % проти 3,2 %) та інші кровотечі (6,7 % проти 10,1 %). Про випадки внутрішньочерепних крововиливів не повідомлялось у жодній групі лікування.

### *Інфекції.*

У базових дослідженнях фази 3 у пацієнтів з МФ про інфекцію сечовивідних шляхів зі ступенем тяжкості 3 або 4 повідомляли у 1,0 % пацієнтів, про оперізувальний герпес – у 4,3 % та про туберкульоз – у 1,0 %. У клінічних дослідженнях фази 3 про сепсис повідомляли у 3,0 % пацієнтів. Результати розширеного подальшого спостереження за пацієнтами, які отримували лікування руксолітинібом, продемонстрували відсутність тенденції до зростання частоти сепсису з часом.

У рандомізований період досліджень фази 3 у пацієнтів з ІП про інфекцію сечовивідних шляхів зі ступенем тяжкості 3 за СТСАЕ повідомляли в одному випадку (0,5 %), випадків зі ступенем тяжкості 4 не було. Частота оперізувального герпесу була подібною у пацієнтів з ІП (4,3 %) та пацієнтів з МФ (4,0 %). Було одне повідомлення про постгерпетичну невралгію зі ступенем тяжкості 3 за СТСАЕ серед пацієнтів з ІП. Пневмонія спостерігалась у 0,5 % пацієнтів, які отримували лікування руксолітинібом, порівняно з 1,6 % пацієнтів, які отримували контрольне лікування. Жоден пацієнт в групі руксолітинібу не повідомляв про сепсис чи туберкульоз.

Під час довготривалого спостереження в рамках досліджень фази 3 за участю пацієнтів з ІП часто повідомлялося про інфекції сечовивідних шляхів (11,8 %), оперізувальний герпес (14,7 %) та пневмонію (7,1 %). Сепсис був зареєстрований у 0,6 % пацієнтів. При тривалому спостереженні у жодного пацієнта не спостерігався туберкульоз.

У порівняльній період дослідження фази 3 за участю пацієнтів з гострою РТПХ інфекції сечовивідних шляхів відмічались у 9,9 % (ступінь  $\geq 3$ , 3,3 %) пацієнтів у групі руксолітинібу порівняно з 10,7 % (ступінь  $\geq 3$ , 6,0 %) у групі ННТ. ЦМВ інфекції відмічались у 28,3 % (ступінь  $\geq 3$ , 9,3 %) пацієнтів у групі руксолітинібу порівняно з 24,0 % (ступінь  $\geq 3$ , 10,0 %) у групі ННТ. Випадки сепсису відмічались у 12,5 % (ступінь  $\geq 3$ , 11,1 %) пацієнтів у групі руксолітинібу порівняно з 8,7 % (ступінь  $\geq 3$ , 6,0 %) у групі ННТ. Вірусна інфекція ВК спостерігалась тільки у групі руксолітинібу у 3 пацієнтів, у яких зареєстровано один випадок ступеня 3. За результатами розширеного подальшого спостереження за пацієнтами, які отримували руксолітиніб, інфекції сечовивідних шляхів відмічались у 17,9 % (ступінь  $\geq 3$ , 6,5 %) пацієнтів, а ЦМВ інфекції відмічались у 32,3 % (ступінь  $\geq 3$ , 11,4 %) пацієнтів. ЦМВ інфекції з ураженням органа відмічались у дуже небагатьох пацієнтів; ЦМВ коліт, ЦМВ ентерит та ЦМВ інфекція шлунково-кишкового тракту будь-якого ступеня тяжкості відмічались у чотирьох, двох та одного пацієнта. Випадки сепсису, включаючи септичний шок, будь-якого ступеня тяжкості відмічались у 25,4 % (ступінь  $\geq 3$ , 21,9 %) пацієнтів.

У порівняльній період дослідження фази 3 за участю пацієнтів з хронічною РТПХ інфекції сечовивідних шляхів відмічались у 8,5 % (ступінь  $\geq 3$ , 1,2 %) пацієнтів у групі руксолітинібу порівняно з 6,3 % (ступінь  $\geq 3$ , 1,3 %) у групі ННТ. Вірусна інфекція ВК (Betapolyomavirus) відмічалась у 5,5 % (ступінь  $\geq 3$ , 0,6 %) пацієнтів у групі руксолітинібу порівняно з 1,3 % у групі ННТ. ЦМВ інфекції відмічались у 9,1 % (ступінь  $\geq 3$ , 1,8 %) пацієнтів у групі руксолітинібу порівняно з 10,8 % (ступінь  $\geq 3$ , 1,9 %) у групі ННТ. Випадки сепсису відмічались у 2,4 % (ступінь  $\geq 3$ , 2,4 %) пацієнтів у групі руксолітинібу порівняно з 6,3 % (ступінь  $\geq 3$ , 5,7 %) у групі ННТ. За результатами розширеного подальшого спостереження за пацієнтами, які отримували руксолітиніб, інфекції сечовивідних шляхів та вірусні інфекції ВК (Betapolyomavirus) відмічались у 9,3 % (ступінь  $\geq 3$ , 1,3 %) та 4,9 % (ступінь  $\geq 3$ , 0,4 %) пацієнтів. ЦМВ інфекції та випадки сепсису відмічались у 8,8 % (ступінь  $\geq 3$ , 1,3 %) та 3,5 % (ступінь  $\geq 3$ , 3,5 %) пацієнтів.

#### *Підвищений рівень ліпази.*

У рандомізований період дослідження RESPONSE зниження рівнів ліпази було вищим у групі руксолітинібу порівняно з контрольною групою, головним чином через різницю у підвищеннях 1 ступеня (18,2 % проти 8,1 %). Підвищення ступеня  $\geq 2$  були подібними у групах лікування. Під час дослідження RESPONSE 2 частота була порівнянною у групі руксолітинібу та

контрольній групі (10,8 % проти 8 %). Під час тривалого спостереження в рамках досліджень фази 3 за участю пацієнтів з ІП у 7,4 % та 0,9 % пацієнтів повідомлялось про підвищення рівня ліпази 3 та 4 ступеня. У цих пацієнтів не повідомлялося про супутні ознаки та симптоми панкреатиту та про підвищений рівень ліпази.

У дослідженнях фази 3 за участю пацієнтів з МФ високі рівні ліпази відмічались у 18,7 % та 19,3 % пацієнтів в групі руксолітинібу порівняно з 16,6 % та 14,0 % у контрольних групах під час досліджень COMFORT I та COMFORT II. Про супутні ознаки та симптоми панкреатиту не повідомлялося у пацієнтів із підвищеним рівнем ліпази.

У порівняльній період дослідження фази 3 за участю пацієнтів з гострою РТПХ нові або погіршені значення ліпази зафіксовано у 19,7 % пацієнтів у групі руксолітинібу порівняно з 12,5 % у групі ННТ; відповідне збільшення ступеня 3 (3,1 % проти 5,1 %) та ступеня 4 (0 % проти 0,8 %) захворювання було подібним. За результатами розширеного подальшого спостереження за пацієнтами, які отримували руксолітиніб, значення підвищеної активності ліпази відмічались у 32,2 % пацієнтів; захворювання ступенів 3 та 4 відмічалось у 8,7 % та 2,2 % пацієнтів.

У порівняльній період дослідження фази 3 за участю пацієнтів з хронічною РТПХ нові або погіршені значення ліпази відмічались у 32,1 % пацієнтів у групі руксолітинібу порівняно з 23,5 % у групі ННТ; відповідне збільшення ступеня 3 (10,6 % проти 6,2 %) та ступеня 4 (0,6 % проти 0 %) захворювання було подібним. За результатами розширеного подальшого спостереження за пацієнтами, які отримували руксолітиніб, значення підвищеної активності ліпази відмічались у 35,9 % пацієнтів; захворювання ступенів 3 та 4 відмічалось у 9,5 % та 0,4 % пацієнтів.

#### *Підвищений систолічний артеріальний тиск.*

У базових дослідженнях фази 3 у пацієнтів з МФ підвищення систолічного артеріального тиску від вихідного рівня на 20 мм рт.ст. та вище принаймні на одному з візитів задокументовано у 31,5 % пацієнтів порівняно з 19,5 % пацієнтів, які отримували контрольне лікування. У дослідженні COMFORT I (пацієнти з МФ) середнє збільшення систолічного артеріального тиску від вихідного рівня становило 0–2 мм рт.ст. при лікуванні руксолітинібом порівняно зі зниженням на 2–5 мм рт.ст. у групі плацебо. Результати дослідження COMFORT II продемонстрували незначну відмінність у середніх величинах між пацієнтами з МФ, які отримували руксолітиніб, порівняно з тими, хто отримував контрольне лікування.

У рандомізованому періоді базового дослідження у пацієнтів з ІП середня величина систолічного артеріального тиску зростала на 0,65 мм рт.ст. у групі руксолітинібу порівняно зі зниженням на 2 мм рт.ст. у групі оптимального доступного лікування.

#### *Діти.*

Всього 20 пацієнтів віком від 12 до < 18 років з РТПХ були проаналізовані щодо безпеки: 9 пацієнтів (5 у групі руксолітинібу та 4 у групі ННТ) у дослідженні REACH2 та 11 пацієнтів (4 у групі руксолітинібу та 7 у групі ННТ) у дослідженні REACH3. З огляду на подібну експозицію, що спостерігається у дітей та дорослих, небажані реакції на руксолітиніб при застосуванні у рекомендованій дозі 10 мг двічі на добу подібні за частотою та ступенем тяжкості.

#### *Пацієнти літнього віку.*

Всього 29 пацієнтів у дослідженні REACH2 та 25 пацієнтів у дослідженні REACH3 віком > 65 років, які отримували руксолітиніб, були проаналізовані щодо безпеки. Не було виявлено нових проблем з безпеки, а профіль безпеки у пацієнтів віком > 65 років загалом узгоджується з профілем безпеки, що спостерігався у пацієнтів віком від 18 до 65 років.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:  
<https://aisf.dec.gov.ua>

#### **Термін придатності.**

3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 14 таблеток у блістері, по 4 блістери у коробці із картону пакувального.

#### **Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

Новартіс Фарма Штейн АГ / Novartis Pharma Stein AG.

#### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

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