Джакави — Jakavi (руксолитиниб)

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

Владелец регистрационного удостоверения:

NOVARTIS PHARMA, AG (Швейцария)

Произведено:

NOVARTIS PHARMA STEIN, AG (Швейцария)

Упаковано:

NOVARTIS PHARMA STEIN, AG (Швейцария)

Код АТХ: L01XE18 (Ruxolitinib)

Активное вещество: руксолитиниб (ruxolitinib)Rec.INN *зарегистрированное ВОЗ*

Лекарственная форма

•	Джакави	Таб. 20 мг: 56 или 60 шт.рег. №: ЛП-002028 от 21.03.13 — *Бессрочно*

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Джакави

Таблетки белого или почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, без фаски, с гравировкой «L20» на одной стороне и «NVR» — на другой.

	1 таб.
руксолитиниба фосфат	26.4 мг,
что соответствует содержанию руксолитиниба	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 285.8 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 273.4 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 19.2 мг, гипролоза — 12.8 мг, повидон — 12.8 мг, кремния диоксид коллоидный — 6.4 мг, магния стеарат — 3.2 мг.

14 шт. — блистеры (4) — пачки картонные.
60 шт. — банки (1) — пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Противоопухолевый препарат. Ингибитор протеинтирозинкиназы

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы

Фармакологическое действие

Ингибитор протеинтирозинкиназы. Руксолитиниб является селективным ингибитором JAK-киназ (Janus Associated Kinases — JAKs) — JAK 1 и JAK 2. Данные киназы способствуют передаче сигналов от многочисленных цитокинов и факторов роста, играющих важную роль в гемопоэзе и функции иммунной системы.

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

Миелофиброз — миелопролиферативное заболевание, связанное с дисрегуляцией сигнального пути JAIC1 и JAK2. Как полагают, основой дисрегуляции является высокий циркулирующий уровень цитокинов, которые активируют путь JAK-STAT, приводя к патологическим функциональным мутациям, таким, как JAK2 V 617F, и к подавлению отрицательных регуляторных механизмов. У пациентов с миелофиброзом обнаруживается дисрегуляция JAK сигнального пути, независимо от наличия мутации JAK2V617F.

Руксолитиниб ингибирует цитокин-индуцированное фосфорилирование STAT 3 в цельной крови, как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с миелофиброзом. Руксолитиниб приводит к максимальному ингибированию фосфорилирования STAT 3 через 2 ч после введения, которое возвращалось к исходному показателю через 8 ч у здоровых добровольцев и у пациентов с миелофиброзом, что указывает на отсутствие кумуляции как исходного вещества, так и его метаболитов.

Исходное повышение воспалительных маркеров, таких как ФНОα, ИЛ-6 и С-реактивный белок, наблюдающееся у пациентов с миелофиброзом, снижается после лечения руксолитинибом. У пациентов с миелофиброзом не отмечалось формирования резистентности к фармакодинамическим эффектам руксолитиниба.

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

Фармакокинетика

Руксолитиниб относится к I классу молекул по биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutical Classification System), с высокой проницаемостью, высокой растворимостью и быстрым распадом. В клинических исследованиях руксолитиниб быстро всасывался после перорального применения со временем достижения C_{max} приблизительно 1 ч. Абсорбция руксолитиниба составляет 95% или более. Средняя C_{max} и общая экспозиция (AUC) повышаются пропорционально в диапазоне доз от 5 до 200 мг. При применении руксолитиниба одновременно с пищей с высоким

содержанием жира наблюдались клинически незначимые изменения фармакокинетики руксолитиниба: средняя C_{max} незначительно снижалась (24%), в то время как AUC практически не изменялась (повышалась на 4%).

Кажущийся C_{ss}^{max} составлял 53-65 л у пациентов с миелофиброзом. В клинически значимых концентрациях руксолитиниба связь с белками in vitro(в основном, с альбумином) составила приблизительно 97%. В исследовании на животных было показано, что руксолитиниб не проникает через ГЭБ.

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

После введения однократной дозы меченого радиоактивной меткой руксолитиниба пациентам большая часть (74%) радиоактивности определялась в моче (выводилось почками), и 22% выводилось через кишечник. Неизмененное вещество составило менее чем 1% общего выведенного препарата. Средний $T_{1/2}$ руксолитиниба составляет приблизительно 3 ч.

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

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

Средняя AUC руксолитиниба увеличивалась у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью на 87%, 28% и 65% соответственно,

по сравнению с нормальной функцией печени, при этом отсутствует явная взаимосвязь со степенью печеночной недостаточности, основанной на шкале Чайлд-Пью. Конечный $T_{1/2}$ увеличен у пациентов с печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами (4.1-5.0 ч против 2.8 ч). У пациентов с печеночной недостаточностью рекомендуется снижение дозы руксолитиниба.

Показания активных веществ препарата Джакави

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

Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Принимают внутрь.

Рекомендуемая начальная доза — 15 мг 2 раза/сут для пациентов с количеством тромбоцитов 100-200×10^9/л; и 20 мг 2 раза/сут для пациентов с количеством тромбоцитов >200×10^9/л. Максимальная рекомендуемая начальная доза у пациентов с количеством тромбоцитов 50-100×10^9/л составляет 5 мг 2 раза/сут с последующим титрованием дозы.

Дозу руксолитиниба подбирают индивидуально с учетом безопасности и эффективности проводимого лечения.

Максимальная доза — 25 мг 2 раза/сут.

Абсолютное число форменных элементов крови необходимо контролировать

каждые 2-4 недели во время подбора дозы руксолитиниба и далее по клиническим показаниям.

Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин), пациентам, находящимся на гемодиализе, пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, пациентам, одновременно получающим сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 (кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол, грейпфрутовый сок) требуется коррекция режима дозирования.

Побочное действие

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто — инфекции мочевыводящих путей, часто — инфекция, вызванная Herpes zoster.

Со стороны системы кроветворения: очень часто — анемия (в т.ч. 3 степени тяжести (>80-65 г/л), тромбоцитопения (1, 2 степени тяжести), нейтропения (1, 2 степени тяжести); часто — анемия 4 степени тяжести (<65 г/л), тромбоцитопения 4 (<25×10^9/л) и 3 (50-25×10^9/л) степени тяжести), нейтропения 4 (<0.5×10^9/л) и 3 (<1-0.5×10^9/л) степени тяжести.

Со стороны обмена веществ: очень часто — гиперхолестеринемия (3,4 степени), часто — повышение массы тела.

Со стороны нервной системы: очень часто — головокружение, головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: часто — метеоризм.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто — повышение активности АЛТ (1 степени), повышение активности АСТ (1, 2 степени), часто — повышение активности АЛТ (в 5-20 раз выше нормы).

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто — подкожные кровоизлияния.

Противопоказания к применению

Беременность, период лактации (грудного вскармливания), детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к руксолитинибу.

Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Женщины детородного возраста в период лечения должны использовать надежные методы контрацепции.

В случае наступления беременности во время терапии необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск индивидуально для каждого пациента, с учетом известных данных об эмбриотоксичности руксолитиниба.

Особые указания

С осторожностью следует применять руксолитиниб у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, у пациентов на гемодиализе, у пациентов с печеночной недостаточностью, у пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями в фазе обострения, также у пациентов с тромбоцитопенией, анемией и нейтропенией, одновременно с сильными мощными ингибиторами изофермента CYP3A4.

До начала лечения руксолитинибом следует провести общий анализ крови.

У пациентов со сниженным количеством тромбоцитов (<200×10^9/л) в начале терапии, приблизительно в 2 раза вырастает вероятность развития тромбоцитопении во время лечения руксолитинибом. Тромбоцитопения, в целом, обратима и обычно корректируется снижением дозы или временным прекращением приема руксолитиниба. Тем не менее, в некоторых случаях, могут потребоваться трансфузии концентратов тромбоцитов.

При развитии анемии у пациентов может потребоваться также переливание эритроцитарной массы. Кроме того, необходимо оценить необходимость коррекции дозы руксолитиниба.

Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов $<0.5\times10^{9}$/л) в случае ее развития, в целом, обратима и корректируется временной отменой приема руксолитиниба.

Перед началом терапии руксолитинибом следует оценить наличие и риск развития тяжелых бактериальных, микобактериальных, грибковых и вирусных инфекций. Терапию не следует начинать до разрешения тяжелого активного инфекционного процесса. Врач должен вести тщательное наблюдение за пациентами, получающими терапию руксолитинибом на предмет развития симптомов инфекции, и в случае необходимости, незамедлительно начинать соответствующее лечение.

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

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния руксолитиниба на способность к вождению и работе с механизмами не проводились. Учитывая возможность развития некоторых побочных эффектов руксолитиниба (головокружение) пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания.

Лекарственное взаимодействие

У здоровых добровольцев прием кетоконазола, мощного ингибитора изофермента $\mathrm{CYP3A4}$, в дозе 200 мг 2 раза/сут в течение 4 дней, приводил к повышению AUC руксолитиниба на 91% и удлинению $T_{1/2}$ с 3.7 ч до 6 ч. В

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

Прием эритромицина, умеренного ингибитора изофермента, в дозе 500 мг 2 раза/сут у здоровых добровольцев в течение нескольких дней, приводил к повышению на 27% AUC руксолитиниба. Коррекция дозы не требуется при одновременном применении руксолитиниба с легкими или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. эритромицином).

У здоровых добровольцев, получавших рифампицин, мощный индуктор изофермента CYP3A4, в дозе 600 мг 1 раз/сут в течение 10 дней, AUC руксолитиниба после приема однократной дозы, снижалась на 71%, $T_{1/2}$ уменьшался с 3.3 ч до 1.7 ч. Относительное количество активных метаболитов повышалось по отношению к исходному веществу.