|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-RXL (L011053) |
| **МНН:** | руксолитиниб |
| **Торговое название** | РУКСОЛИТИНИБ |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки |
| **Показание:** | Миелофиброз, полицитемия истинная, реакция «трансплантат против хозяина» |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CL011053159 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 17 марта 2023 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 28 февраля 2023 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Никольская Мария Викторовна**  Руководитель отдела медицинской документации ДДКР Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, 111, к1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.nikolskaya@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc130278920)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc130278921)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6](#_Toc130278922)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 10](#_Toc130278923)

[РЕЗЮМЕ 11](#_Toc130278924)

[1. ВВЕДЕНИЕ 14](#_Toc130278925)

[1.1. Химическое название 14](#_Toc130278926)

[1.2. Международное непатентованное название 14](#_Toc130278927)

[1.3. Торговое название 14](#_Toc130278928)

[1.4. Активные ингредиенты 14](#_Toc130278929)

[1.5. Фармакологическая группа 14](#_Toc130278930)

[1.6. Код по АТХ 14](#_Toc130278931)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 14](#_Toc130278932)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 14](#_Toc130278933)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 16](#_Toc130278934)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 18](#_Toc130278935)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 19](#_Toc130278936)

[Список литературы 20](#_Toc130278937)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 21](#_Toc130278938)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 21](#_Toc130278939)

[2.1.1. Химическая формула 21](#_Toc130278940)

[2.1.2. Структурная формула 21](#_Toc130278941)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 21](#_Toc130278942)

[2.2. Лекарственная форма 21](#_Toc130278943)

[2.2.1. Название лекарственной формы 21](#_Toc130278944)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 21](#_Toc130278945)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 22](#_Toc130278946)

[2.2.4. Форма выпуска 25](#_Toc130278947)

[2.3. Правила хранения и обращения 25](#_Toc130278948)

[2.3.1. Условия хранения и транспортировки 25](#_Toc130278949)

[2.3.2. Срок годности 25](#_Toc130278950)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 25](#_Toc130278951)

[Список литературы 25](#_Toc130278952)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 26](#_Toc130278953)

[Введение и резюме 26](#_Toc130278954)

[3.1 Доклиническая фармакология 27](#_Toc130278955)

[3.1.1. Механизм действия 27](#_Toc130278956)

[3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro* 28](#_Toc130278957)

[3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo* 28](#_Toc130278958)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 29](#_Toc130278959)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 29](#_Toc130278960)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 30](#_Toc130278961)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 30](#_Toc130278962)

[3.2.1. Всасывание 30](#_Toc130278963)

[3.2.2. Распределение 30](#_Toc130278964)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 31](#_Toc130278965)

[3.2.4. Метаболизм 31](#_Toc130278966)

[3.2.5. Выведение 31](#_Toc130278967)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 32](#_Toc130278968)

[3.3. Токсикологические исследования 32](#_Toc130278969)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 32](#_Toc130278970)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 33](#_Toc130278971)

[3.3.3. Генотоксичность 33](#_Toc130278972)

[3.3.4. Канцерогенность 34](#_Toc130278973)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 34](#_Toc130278974)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 34](#_Toc130278975)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 34](#_Toc130278976)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 34](#_Toc130278977)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 35](#_Toc130278978)

[3.3.6. Местная переносимость 35](#_Toc130278979)

[3.3.7. Иммунотоксичность 35](#_Toc130278980)

[3.3.8. Токсикокинетика 36](#_Toc130278981)

[3.3.9. Прочие исследования 37](#_Toc130278982)

[3.3.9.1. Фототоксичность 37](#_Toc130278983)

[3.3.9.2. Иммунотоксичность 37](#_Toc130278984)

[3.3.9.3. Токсичность метаболитов 38](#_Toc130278985)

[3.3.9.4. Токсичность примесей 38](#_Toc130278986)

[Список литературы 38](#_Toc130278987)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 39](#_Toc130278988)

[Введение и резюме 39](#_Toc130278989)

[4.1. Фармакокинетика у человека 41](#_Toc130278990)

[4.1.1. Всасывание 41](#_Toc130278991)

[4.1.2. Распределение 41](#_Toc130278992)

[4.1.3. Метаболизм 41](#_Toc130278993)

[4.1.4. Выведение 42](#_Toc130278994)

[4.1.5. Линейность фармакокинетики 42](#_Toc130278995)

[4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов 42](#_Toc130278996)

[4.1.6.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы 42](#_Toc130278997)

[4.1.6.2. Почечная недостаточность 42](#_Toc130278998)

[4.1.6.3. Печеночная недостаточность 43](#_Toc130278999)

[4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 43](#_Toc130279000)

[4.2. Фармакодинамика у человека 44](#_Toc130279001)

[4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 45](#_Toc130279002)

[4.3. Безопасность и эффективность 45](#_Toc130279003)

[4.3.1. Клиническая эффективность 45](#_Toc130279004)

[4.3.1.1. Миелофиброз 46](#_Toc130279005)

[4.3.1.2. Полицитемия истинная 51](#_Toc130279006)

[4.3.1.3. Трансплантат против хозяина (РТПХ) 53](#_Toc130279007)

[4.3.2. Клиническая безопасность 56](#_Toc130279008)

[4.3.2.1. Общее описание профиля безопасности 56](#_Toc130279009)

[4.3.2.2. Нежелательные явления в отдельных показаниях 61](#_Toc130279010)

[4.3.2.2.1. Нежелательные явления в исследованиях в показании миелофиброз 61](#_Toc130279011)

[4.3.2.2.2. Нежелательные явления в исследованиях в показании истинная полицитемия 62](#_Toc130279012)

[4.3.2.2.3. Нежелательные явления в исследованиях в показании РТПХ 64](#_Toc130279013)

[4.3.2.2.4. Описание отдельных НЛР 66](#_Toc130279014)

[4.3.2.2.4. Описание НЛР у особых групп населения 69](#_Toc130279015)

[4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 69](#_Toc130279016)

[Список литературы 70](#_Toc130279017)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 72](#_Toc130279018)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 72](#_Toc130279019)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 73](#_Toc130279020)

[5.3. Инструкции для исследователя 84](#_Toc130279021)

[5.3.1. Показания к применению 84](#_Toc130279022)

[5.3.2. Противопоказания 84](#_Toc130279023)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 85](#_Toc130279024)

[5.3.4. Способ применения и дозы 85](#_Toc130279025)

[5.3.5. Побочное действие 94](#_Toc130279026)

[5.3.6. Передозировка 101](#_Toc130279027)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 101](#_Toc130279028)

[5.3.8. Особые указания 102](#_Toc130279029)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 104](#_Toc130279030)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 105](#_Toc130279031)

[ПРИЛОЖЕНИЕ 107](#_Toc130279032)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 17 марта 2023 г. Брошюры исследователя по препарату DT-RXL (МНН: руксолитиниб), таблетки, 20 мг (производитель: АО «Р-Фарм», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Джакави® (МНН: руксолитиниб), таблетки, 20 мг (производитель: Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария; владелец РУ: Новартис Фарма АГ, Швейцария).

Заявляемые показания:

* *Миелофиброз*

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

* *Полицитемия истинная*

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

* *Трансплантат против хозяина (РТПХ)*

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

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

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  **Филон Ольга Владимировна**  Директор Департамента доклинической и клинической разработки  Медицинской дирекции  АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | Area Under the Curve, площадь под кривой, суммарная концентрация лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения |
| AUC0-∞ | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», рассчитанная от нуля до бесконечности |
| AUC0-t | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от нуля до последнего отбора крови при котором концентрация препарата равна или выше нижнего предела количественного определения |
| CL | Clearance, выведение |
| Cmax | Максимальная концентрация препарата в плазме крови |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events, критерии оценки степени тяжести нежелательных реакций |
| CV | Сoefficient of variation, коэффициент вариации |
| FDA | Food and Drug Administration, управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| GCP | Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика |
| GLP | Good Laboratory Practice, Надлежащая лабораторная практика |
| Hb | Гемоглобин |
| HBV | Hepatitis B virus, вирус гепатита В |
| HСV | Hepatitis С virus, вирус гепатита С |
| HLA | Human Leukocyte Antigens, главный комплекс гистосовместимости |
| ICH | The International Council for Harmonization, Международный совет по гармонизации |
| IC50 | Концентрация полумаксимального ингибирования |
| JAK-киназы | Janus Activated Kinases, янус-активированные киназы |
| MRT | Mean residence time, среднее время пребывания в организме |
| NOAEL | No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| STAT | Signal transducer and activator of transcription, семейство сигнальных белков и активаторов транскрипции |
| T1/2 | Период полувыведения |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации/активности |
| TNF | Tumor necrosis factor, фактор некроза опухоли |
| Vss | Объем распределения в равновесном состоянии |
| α | Граничная величина ошибки первого рода (уровень значимости) |
| β | Граничная величина ошибки второго рода |
| АГ | Артериальная гипертензия |
| АД | Артериальное давление |
| Алло-ТГСК | Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток |
| АЛТ | Аланинаминотрасфераза |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| АО | Акционерное общество |
| АТХ | Анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| БАК | Биохимический анализ крови |
| БЭ | Биоэквивалентность |
| ВГС | Вирус гепатита С |
| ВИЧ | Вирус иммунодефицита человека |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ВПКО | Верхний предел количественного определения |
| ВЭЖХ | Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии |
| ДАД | Диастолическое артериальное давление |
| ДБЛС | Департамент безопасности лекарственных средств |
| ДДКР | Департамент доклинической и клинической разработки |
| ДИ | Доверительные интервалы |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЕАЭС | Евразийский экономический союз |
| ЕЭК | Евразийская экономическая комиссия |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ИЛ-6 | Интерлейкин 6 |
| ИМП | Инструкция по медицинскому применению |
| ИМТ | Индекс массы тела |
| ИП | Истинная полицитемия |
| ИРК | Индивидуальная регистрационная карта |
| ИС | Информированное согласие |
| ИФН | Интерферон |
| ИЦ | Исследовательский центр |
| КАК | Клинический анализ крови |
| КИ | Клиническое исследование |
| КК | Клиренс креатинина |
| КТ | Компьютерная томография |
| ЛПВП | Липопротеиды высокой плотности |
| ЛПНП | Липопротеиды низкой плотности |
| ЛПУ | Лечебно-профилактическое учреждение |
| ЛС | Лекарственное средство |
| ЛЭК | Локальный этический комитет |
| МД | Медицинская дирекция |
| МЕ | Международные единицы |
| Минздрав России | Министерство здравоохранения Российской Федерации |
| ММФ | Микофенолата мофетил |
| МНН | Международное непатентованное название |
| МПЗ | Миелопролиферативные заболевания |
| МРТ | Магнитно-резонансная томография |
| НД | Нормативная документация |
| НЛР | Нежелательные лекарственные реакции |
| НПКО | Нижний предел количественного определения |
| НЭК | Независимый этический комитет |
| НЯ/СНЯ | Нежелательное/серьезное нежелательное явление |
| ОАК | Общий анализ крови |
| ОАМ | Общий анализ мочи |
| ОМЛ | Острый миелоидный лейкоз |
| ООО | Общество с ограниченной ответственностью |
| ОР | Отношение рисков |
| ОРВИ | Острые респираторные вирусные заболевания |
| оРТПХ | Острая реакция «трансплантат против хозяина» |
| ПВХ | Поливинилхлорид |
| ПМФ | Первичный миелофиброз |
| ПО | Полный ответ |
| Пост-ИП МФ | Постполицитемический миелофиброз |
| ППТ | Площадь поверхности тела |
| ПЦР | Полимеразная цепная реакция |
| РКИ | Рандомизированные клинические исследования |
| РНК | Рибонуклеиновая кислота |
| РПТХ | Реакция «трансплантат против хозяина» |
| РУ | Регистрационное удостоверение |
| РФ | Российская Федерация |
| САД | Систолическое артериальное давление |
| СО | Стандартное отклонение |
| СОП | Стандартные операционные процедуры |
| СОЭ | Скорость оседания эритроцитов |
| СРБ | С-реактивный белок |
| сут | Сутки |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ТСКР | Тест сравнительной кинетики растворения |
| УЗИ | Ультразвуковое исследование |
| ФГБУ | Федеральное государственное бюджетное учреждение |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФЗ | Федеральный закон |
| ФИО | Фамилия Имя Отчество |
| ФК | Фармакокинетика |
| ФНО-α | Фактор некроза опухоли альфа |
| ХГЧ | Хорионический гонадотропин человека |
| хРТПХ | Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» |
| ЦМВ | Цитомегаловирусная инфекция |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЧДД | Частота дыхательных движений |
| ЧОО | Частота общего ответа |
| ЧО | Частичный ответ |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| ЭКГ | Электрокардиография |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 17-мар-2023 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, сопровождаются изменением показателей периферической крови.

Первичный миелофиброз (ПМФ) возникает de novo, характеризуется клональной пролиферацией стволовых клеток, аномальной экспрессией цитокинов, фиброзом костного мозга, гепатоспленомегалией вследствие экстрамедуллярного гемопоэза, симптомами опухолевой интоксикации, кахексией, лейкоэритробластозом (состояние, характеризуещееся лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы до бластных клеток, появлением в крови эритробластов), прогрессированием с исходом в острый лейкоз, невысокой выживаемостью.

Истинная полицитемия (ИП; ранее называлась: эритремия, болезнь Вакеза, истинная красная полицитемия) — клональное МПЗ, которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения (панмиелоз), увеличением количества эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов цитокиновой регуляции. Почти все больные являются носителями мутации V617F гена JAK2 или другой функционально сходной мутации.

По данным зарубежных регистров, первичная заболеваемость при ИП составляет 0,4–2,8 случая на 100 000 населения, при ПМФ — 0,1–1 случай на 100 000 населения. Популяционные эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности МПЗ в России отсутствуют. При анализе 10-летней динамики заболеваемости в Санкт-Петербурге первичная заболеваемость при ИП составляет 0,5–1,15 (среднее 0,83) случая на 100 000 населения, для ПМФ — 0,72–1,56 (среднее 1,06) случая на 100 000 населения.

Реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) – иммунная реакция на ткани реципиента, одно из самых частых осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В настоящий момент в мире выполняется около 30000 аллогенных трансплантаций ежегодно. В зависимости от типа донора, типа профилактики РТПХ, режима подготовки к трансплантации и основного заболевания частота развития этого осложнения может составлять от 20 до 80%. Кроме того, хроническая РТПХ у значительного числа пациентов никогда полностью не разрешается, поэтому кумулятивное количество пациентов с РТПХ только возрастает.

Руксолитиниб – единственный пероральный противоопухолевый препарат, относящийся к группе ингибиторов JAK-киназ, ингибирует пролиферацию клеток, индуцирует апоптоз злокачественных клеток и снижает уровень провоспалительных цитокинов в плазме. JAK-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, которые в результате активации транспортируются внутрь ядра и модулируют экспрессию генов. Дисрегуляция пути JAK-STAT ассоциирована с некоторыми видами злокачественных новообразований и увеличением пролиферации и выживаемости злокачественных клеток (миелофиброз, истинная полицитемия). Сигнальные пути JAK-STAT играют роль в регулировании развития, пролиферации и активации некоторых типов клеток, участвующих в патогенезе развития реакции «трансплантат против хозяина». В России препарат зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2013 г.

Для изучения руксолитиниба было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства руксолитиниба.

Клиническая разработка руксолитиниба включала многочисленные исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий и влияния пищи у здоровых добровольцев, исследования многократных доз и фармакокинетики у пациентов с «реакцией трансплантат против хозяина», исследования II фазы для подбора дозы препарата, а также ключевые исследования III фазы у пациентов с миелофиброзом, истинной полицитемией и острой и хронической «реакцией трансплантат против хозяина», на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения руксолитиниба.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, руксолитиниб быстро всасывается после приема внутрь, Сmах достигается через 1 час, пероральная биодоступность составляет 95 % или более. Средняя Сmах и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) повышаются пропорционально в диапазоне доз от 5 до 200 мг. Более 99 % перорально принимаемого руксолитиниба подвергается метаболизму, опосредованному CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2C9. После введения однократной дозы меченого радиоактивной меткой руксолитиниба большая часть (74 %) радиоактивности определялась в моче (выводилось почками), и 22 % выводилось через кишечник. Неизмененное вещество составило менее чем 1 % общего выведенного препарата. Период полувыведения (T1/2) руксолитиниба составляет приблизительно 3 часа, а средний T1/2 его метаболитов - примерно 5,8 часа.

В клинических исследованиях 2 и 3 фазы приняли участие 528 пациентов с миелофиброзом, 381 пациент с истинной полицитемией и 687 пациента с реакцией «трансплантат против хозяина». В исследованиях сравнивали эффективность и безопасность руксолитиниба в сравнении с плацебо или наилучшей доступной терапией. Руксолитиниб назначался в дозах от 5 до 20 мг 2 раза в сутки. Первичной точкой в исследованиях пациентов с МФ было снижение длины пальпируемой селезенки. Во всех исследованиях отмечено статистически значимое преимущество применения руксолитиниба по сравнению с плацебо. Количество пациентов со снижением объема селезенки на ≥ 35 % по сравнению с исходным уровнем составляло от 25,8% до 41,9%. Вероятность сохранения ответа селезенки (снижение ≥ 35 %) на руксолитиниб в течение не менее 24 недель составила 89 % в группе COMFORT-I и 87 % в группе COMFORT-II; 52 % сохраняли реакцию селезенки в течение как минимум 48 недель в COMFORT-II. Вторичные конечные точки у пациентов с истинной полицитемией - контроль гематокрита, - были достигнуты у 60 % пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 18,8 % в группе наилучшей доступной терапии (НДТ), а уменьшение объема селезенки – на ≥ 35 % было достигнуто у 40 % пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 0,9 % в группе НДТ. Обе ключевые вторичные конечные точки также были достигнуты на неделе 32 и сохранили свой ответ через 48 недель после рандомизации.

Руксолитиниб применяется для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с острой РТПХ (оРТПХ) или хронической РТПХ (хРТПХ), у которых неадекватная реакция на кортикостероиды или другую системную терапию. Проводилось несколько клинических исследований: исследование фазы 2 REACH1 и фазы 3 REACH2 и REACH3, подтвердивших эффективность и безопасность руксолитиниба при РТПХ. В исследовании REACH1 на 28-й день у 39 пациентов (54,9 %; 95 % ДИ, 42,7–66,8 %) был полный ответ (ПО). Наилучшая частота общего ответа (ЧОО) в любое время составила 73,2 % (95 % ДИ, 61,4 %-83,1 %; ЧО 56,3 %, ПО 56,3 %). Ответы наблюдались на коже (61,1 %), верхних (45,5 %) и нижних (46,0 %) отделах ЖКТ и печени (26,7 %). Медиана воздействия составила 345 дней. В исследовании REACH2 ЧОО на 28-й день лечения была выше в группе руксолитиниба (62,3 %) по сравнению с группой НДТ (39,4 %, p < 0,0001, ОР: 2,64; 95 % ДИ: 1,65, 4,22). Также была более высокая доля полных респондентов в группе руксолитиниба (34,4 %) по сравнению с группой НДТ (19,4 %). В исследовании REACH3 ЧОО на 24-й неделе была выше в группе руксолитиниба (49,7 %) по сравнению с группой НДТ (25,6 %). Между группами лечения наблюдалась статистически значимая разница (p < 0,0001, ОР: 2,99; 9 5% ДИ: 1,86, 4,80).

DT-RXL, таблетки, 5 мг, 15 мг, 20 мг – воспроизведенный препарат руксолитиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату руксолитиниба Джакави® (владелец РУ – Новартис Фарма АГ, Швейцария). Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-RXL в сравнении с референтным препаратом Джакави®, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-RXL, таблетки 20 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Джакави®, таблетки 20 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата руксолитиниба позволит снизить цену современной терапии миелопролиферативных заболеваний – миелофиброза и истинной полицитемии, а также острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина».

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

(3R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]пропаннитрил, C17H18N6

## 1.2. Международное непатентованное название

Руксолитиниб.

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – руксолитиниб

Внутреннее название продукта - DT-RXL

Внутренний код продукта - L011047.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество – руксолитиниба фосфат.

## 1.5. Фармакологическая группа

Противоопухолевые препараты. Ингибиторы протеинкиназы. Ингибиторы янус-ассоциированной киназы (JAK).

## 1.6. Код по АТХ

L01EJ01

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки, сопровождаются изменением показателей периферической крови.

Первичный миелофиброз (ПМФ) возникает de novo, характеризуется клональной пролиферацией стволовых клеток, аномальной экспрессией цитокинов, фиброзом костного мозга, гепатоспленомегалией вследствие экстрамедуллярного гемопоэза, симптомами опухолевой интоксикации, кахексией, лейкоэритробластозом (состояние, характеризуещееся лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы до бластных клеток, появлением в крови эритробластов), прогрессированием с исходом в острый лейкоз, невысокой выживаемостью.

Истинная полицитемия (ИП; ранее называлась: эритремия, болезнь Вакеза, истинная красная полицитемия) — клональное МПЗ, которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения (панмиелоз), увеличением количества эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов цитокиновой регуляции. Почти все больные являются носителями мутации V617F гена JAK2 или другой функционально сходной мутации [31].

Реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) – иммунная реакция на ткани реципиента, одно из самых частых осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

По данным зарубежных регистров, первичная заболеваемость при ИП составляет 0,4–2,8 случая на 100 000 населения, при ПМФ — 0,1–1 случай на 100 000 населения. Популяционные эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности МПЗ в России отсутствуют. При анализе 10-летней динамики заболеваемости в Санкт-Петербурге первичная заболеваемость при ИП составляет 0,5–1,15 (среднее 0,83) случая на 100 000 населения, для ПМФ — 0,72–1,56 (среднее 1,06) случая на 100 000 населения [31].

В настоящий момент в мире выполняется около 30000 аллогенных трансплантаций ежегодно. В зависимости от типа донора, типа профилактики РТПХ, режима подготовки к трансплантации и основного заболевания частота развития этого осложнения может составлять от 20 до 80%. Кроме того, хроническая РТПХ у значительного числа пациентов никогда полностью не разрешается, поэтому кумулятивное количество пациентов с РТПХ только возрастает.

Этиология МПЗ до сих пор не установлена. Ведущей гипотезой является многоэтапность возникновения заболевания, при которой предрасположенность к нему реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации.

Обнаружение мутации V617F гена JAK2 в 2005 г. стало значительным шагом вперед в понимании биологических особенностей Ph-негативных МПЗ. Практически у всех больных ИП выявляется мутация гена JAK2: в 96 % случаев мутация JAK2V617F (экзон 14), в 2 % — мутация в экзоне 12 гена JAK2. При ПМФ мутация JAK2V617F присутствует примерно в 45–68 % случаев.

Молекулярно-генетические нарушения при МПЗ приводят к активации сигнального пути JAK-STAT. Результатом этого является усиление пролиферации и увеличение количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови при ИП. Патогенез ПМФ сложен и состоит из цепи событий, первичным из которых считается появление патологического клона. Моноциты и мегакариоциты у больных ПМФ активно продуцируют множество цитокинов: трансформирующий фактор роста β (TGF-β) миелоидных предшественников, фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ANG1, OPG, BMP4, избыток которых стимулирует фиброз, неоангиогенез и приводит к остеосклерозу. Наряду с этим нарушается связь стволовых клеток с микроокружением, что способствует появлению экстрамедуллярных очагов гемопоэза, прежде всего в селезенке и печени. Массивный выброс цитокинов — одна из причин развития симптомов опухолевой интоксикации, что приводит к значительному ухудшению качества жизни больных ПМФ.

Прогноз у больных ИП в целом благоприятный, зависит от характера и тяжести тромботических осложнений, времени до трансформации в постполицитемический миелофиброз (пост-ИП МФ) или прогрессирования заболевания с исходом в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Согласно данным ВОЗ, 10-летняя выживаемость больных ИП составляет более 75 %. Риск трансформации в ОМЛ равен 5 %, риск развития миелофиброза составляет менее 10 %. Причиной смерти больных ИП бывают тромбозы, геморрагические и инфекционные осложнения, нарушения функции внутренних органов, частота которых существенно увеличивается при развитии пост-ИП МФ или трансформации в острый миелоидный лейкоз [31].

РТПХ принято разделять на две формы: острую и хроническую (оРТПХ и хРТПХ). Формальным критерием является срок возникновения осложнения: реакцию, резвившуюся в течение первых 100 дней после трансплантации, считают острой, а после 100 дней – хронической. Однако это разделение условно: проявления оРТПХ возможны после 100 дней, а хРТПХ может развиться ранее. Но по сути, в основе острой и хронической РТПХ лежат различные иммунологические механизмы. Острая форма РТПХ обусловлена активацией системы адаптивного иммунитета и специфическим распознаванием Т-клетками донора антигенов реципиента, в результате которого активированные донорские Т-лимфоциты атакуют ткани реципиента. хРТПХ представляет собой системное аутоиммунное заболевание, развитие которого было спровоцировано трансплантацией гемопоэтических клеток и последующей оРТПХ. При этом роль прямого аллораспознавания при хронической форме РТПХ не очевидна, за счет повреждения тимуса при кондиционировании и оРТПХ ответ может развиваться и на аутоантигены, общие для донора и реципиента. Также в патогенезе хронической формы РТПХ важную роль играют B-клетки и вырабатываемые ими аутоантитела [1].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Тактика терапии при ПМФ

Цели терапии ПМФ:

- контроль заболевания: предупреждение прогрессирования, увеличение общей и безрецидивной выживаемости;

- облегчение симптоматики, улучшение качества жизни (лечение анемии и других цитопений, уменьшение размеров селезенки, контроль симптомов интоксикации);

- предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций.

После подтверждения диагноза и установления прогностической группы ПМФ определяют тактику специальной терапии. Основные факторы, влияющие на выбор варианта лечения, следующие:

- группа риска;

- наличие и степень выраженности симптомов заболевания;

- возраст больного;

- сопутствующие заболевания;

- наличие совместимых по системе HLA доноров и возможность выполнения аллоТГСК.

Методы терапевтического воздействия при ПМФ: несмотря на многообразие применяющихся в настоящее время для лечения ПМФ методов, все они могут быть разделены на несколько групп:

* аллоТГСК;
* медикаментозная терапия;
* хирургическое лечение (спленэктомия [СЭ], коррекция портальной гипертензии);
* лучевая терапия;
* гемокомпонентная терапия

В настоящее время медикаментозное лечение является основным средством лечения ПМФ. Данный вид терапии, хотя и не приводит к излечению, но при правильном подходе позволяет сдерживать прогрессирование заболевания, поддерживать удовлетворительное качество жизни больных, а в случае применения руксолитиниба появляется возможность увеличения продолжительности жизни [6].

Традиционными препаратами, применяющимися для лечения ПМФ, являются следующие: Гидроксикарбамид (Гидреа, Гидроксикарбамид медак, Гидроксиуреа); Цитарабин (Алексан, Цитарабин-ЛЭНС, Цитозар, Цитостадин); Меркаптопурин (Меркаптопурин, Пури-Нетол); Бусульфан (Милеран, Миелосан).

Предпочтительным является прием в подобранных с учетом индивидуальной переносимости дозах, позволяющих контролировать показатели крови. Целью применения цитостатиков является сдерживание пролиферации опухоли и контроль показателей крови с целью профилактики осложнений.

Интерферон-альфа (Альтевир, Альфарона, Интерфераль, Интрон А, Реальдирон, Роферон-А, Реаферон-ЕС) более целесообразен у молодых больных, наибольшая эффективность препаратов ИФ-альфа отмечается при назначении в ХФ ПМФ. При БФ эффективность терапии ИФ-альфа не доказана.

Эритропоэзстимулирующие агенты (Эритростим, Эпрекс, Рекормон, Аранесп) – применение данных препаратов возможно с целью стимуляции эритропоэза для купирования анемии и уменьшения потребности в гемотрансфузиях.

Глюкокортикоиды (кортикостероидные гормоны) – Преднизолон (Преднизолон, Преднизолон Никомед); Метилпреднизолон (Метипред; Солу-Медрол); Дексаметазон (Дексаметазон, Дексамед) – имеют механизм действия в виде торможения межклеточной кооперации иммунной системы и снижения секреции цитокинов, уменьшают пролиферацию фибробластов и образование соединительной ткани. Эти препараты модулируют обмен веществ с ограничением катаболизма, могут стимулировать апоптоз опухолевых клеток, уменьшать проявления аутоиммунизации к клеткам крови. Основной клинический эффект проявляется в виде быстрого уменьшения симптомов опухолевой интоксикации. Вместе с тем, имеют большое количество побочных действий, эффект применения нестоек и требует постоянной поддерживающей терапии. В настоящее время при ПМФ применяются в качестве комбинированной терапии с иммуномодуляторами и симптоматической терапии, в различных дозах и схемах применения.

Андрогены (анаболические стероиды) – Нандролон (Феноболин, Ретаболил, Декадураболин), Метандиенон (Метандростенолон, Неробол), Даназол (Веро-Даназол, Дановал, Данодиол, Данол) – препараты синтетических андрогенов с механизмом действия близким к кортикостероидам. Основной эффект состоит в угнетении катаболизма, уменьшения симптомов опухолевой интоксикации, стимуляции гемопоэза. Повышение уровня гемоглобина наблюдается у 30-40% больных, более редко при наличии массивной спленомегалии и цитогенетических аномалий. Лучший ответ наблюдается у больных с умеренной спленомегалией и нормальным кариотипом.

Ингибиторы JAK2 – первые препараты прицельного таргетного действия, блокирующие активность JAK2-киназ, направленные на ключевое звено патогенеза ПМФ – сигнальный путь JAK-STAT. При сравнении с группой исторического контроля терапии руксолитиниб статистически значимо улучшал общую выживаемость больных. Руксолитиниб также может рассматриваться как препарат выбора для пациентов, которые нуждаются в быстром сокращении размеров селезенки и/или купировании симптомов опухолевой интоксикации перед алло-ТГСК [4].

В лечении истинной полицитемии преследуются следующие цели:

- предотвращение и лечение тромботических осложнений;

- контроль симптомов опухолевой интоксикации (снижение массы тела, потливость, лихорадка, зуд);

- сведение к минимуму рисков трансформации в острый лейкоз и пост-ИП МФ;

-предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций

Методы терапевтического воздействия при истинной полицитемии следующие:

- Профилактика тромботических осложнений: антиагреганты - ацетилсалициловая кислота (40–325 мг/сут), клопидогрел (75 мг/сут), тикагрелор (90 мг/сут).

- Физическое удаление избыточной массы циркулирующих эритроцитов: гемоэксфузии (кровопускания); эритроцитаферез (ручной или аппаратный).

- Циторедуктивная терапия: гидроксикарбамид (10–30 мг/кг/сут); ИФН-α (1,5–5 млн МЕ 3 раза в неделю); пегилированный ИФН-α (пэгинтерферон α-2а, пэгинтерферон α-2b, цепэгинтерферон α-2b) (45–160 мкг 1 раз в неделю); руксолитиниб; бусульфан.

- Лечение осложнений заболевания (тромбозы, тромбоэмболии).

- Профилактика (контроль факторов риска) и лечение сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Основные меры профилактики хронической РТПХ направлены на борьбу с агрессией донорских Т-клеток. Наилучшей мерой при этом является максимальная гистосовместимость донора и реципиента. Также применяется метод деплеции Т-клеток – удаление их из трансплантата (число Т-клеток не должно превышать 5 × 104 клеток/кг массы тела реципиента, что однако может повысить риск отторжения трансплантата), введение таких препаратов, как антитимоцитарный глобулин (АТГ) или моноклональных антител, различных иммуносупрессивных препаратов и их комбинаций (ингибиторы кальциневрина, преднизолон, циклофосфамид на 3-й и 4-й дни после ТГСК). Блокада пролиферации Т-клеток достигается назначением метотрексата и микофенолата мофетила (ММФ). Учитывая вклад В-клеток в патогенез хронической РТПХ, эффективным методом профилактики представляется введение ритуксимаба. Методы профилактики определяются в каждом случае индивидуально в зависимости от характеристик донора и реципиента. В обновленных рекомендациях экспертов EBMT (European Society of Blood and Marrow Transplantation) указано обоснование назначения в качестве профилактики РТПХ ингибиторов кальциневрина, ММФ, метотрексата [2]. Согласно рекомендациям EBMT, 1-й линией терапии хронической РТПХ является назначение глюкокортикостероидов (ГКС). Ибрутиниб в лечении РТПХ также рекомендуется в качестве препарата второй линии [3].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Руксолитиниб – единственный пероральный противоопухолевый препарат, относящийся к группе ингибиторов JAK-киназ, ингибирует пролиферацию клеток, индуцирует апоптоз злокачественных клеток и снижает уровень провоспалительных цитокинов в плазме. JAK-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, которые в результате активации транспортируются внутрь ядра и модулируют экспрессию генов. Дисрегуляция пути JAK-STAT ассоциирована с некоторыми видами злокачественных новообразований и увеличением пролиферации и выживаемости злокачественных клеток (миелофиброз, истинная полицитемия). Сигнальные пути JAK-STAT играют роль в регулировании развития, пролиферации и активации некоторых типов клеток, участвующих в патогенезе развития реакции «трансплантат против хозяина».

Руксолитиниб – пероральный противоопухолевый препарат, относящийся к группе ингибироторов JAK-киназ, который зарегистрирован для лечения взрослых пациентов с миелофиброзом, для лечения взрослых пациентов с истинной полицитемией, для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с острой реакцией «трансплантат против хозяина». Эффективность руксолитиниба по каждому из перечисленных показаний была продемонстрирована в клинических исследованиях III фазы.

Руксолитиниб был одобрен к применению FDA в 2011 году, EMA в 2012 году был одобрен для лечения миелопрофилеративных заболеваний. В России препарат был зарегистрирован в 2013 г. К настоящему моменту доступны данные о безопасности руксолитиниба, полученные в ходе клинических исследований руксолитиниба и в ходе постмаркетингового наблюдения.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): инфекции мочевыводящих путей, опоясывающий лишай, пневмония, цитомегаловирусная инфекция, сепсис, анемия, тромбоцитопения, нейтропения, кровотечения (все виды, в том числе кровотечения из желудочно-кишечного тракта), увеличение массы тела, головокружение, головная боль, вертиго, одышка, повышение активности липазы, кровоподтеки, повышение АЛТ, повышение АСТ, повышение уровня креатинфосфокиназы, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, артериальная гипертензия, усталость, панцитопения, внутричерепное кровоизлияние, нарушение равновесия, кашель, носовое кровотечение, метеоризм, мышечные спазмы, артралгии, астения, отеки (в том числе периферические отеки).

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были: туберкулез, болезнь Меньера, реактивация вируса гепатита В.

DT-RXL, таблетки, 5 мг, 15 мг, 20 мг – воспроизведенный препарат руксолитиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату руксолитиниба Джакави® (владелец РУ – Новартис Фарма АГ, Швейцария). Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-RXL в сравнении с референтным препаратом Джакави®, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-RXL, таблетки 20 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Джакави®, таблетки 20 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата руксолитиниба позволит снизить цену современной терапии миелопролиферативных заболеваний – миелофиброза и истинной полицитемии, а также острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина».

## Ожидаемые показания к применению

* ***Миелофиброз***

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

* ***Полицитемия истинная***

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

* ***Трансплантат против хозяина (РТПХ)***

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

## Список литературы

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Балашов Д.Н., Скворцова Ю.В. Федеральные клинические рекомендации по лечению хронической реакции «Трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. М., 2015.
2. Penack O., Marchetti M., Ruutu T., Aljurf M., Bacigalupo A., Bonifazi F., Ciceri F., Cornelissen J., Malladi R., Duarte R.F., Giebel S., Greinix H., Holler E., Lawitschka A., Mielke S., Mohty M., Arat M., Nagler A., Passweg J., Schoemans H., Socié G., Solano C., Vrhovac R., Zeiser R., Kröger N., Basak G.W. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematol 2020;7(2):e157–67. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X.
3. Мачнева Е.Б., Панарина В.Ю., Алиев Т.З., Шевцов Д.В., Сулейманова А.М., Константинова В.В., Буря А.Е., Степанян Н.Г., Скворцова Ю.В., Сидорова Н.В., Османов Е.А., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: основные характеристики, патогенетические механизмы, стратегии терапии и проблемы клинической практики. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):94–111.
4. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕкоМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ Ph-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ, ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ, ПЕРВИЧНЫЙ МИЕЛОФИБРОЗ) (РЕДАКЦИЯ 2018г)
5. Pardanani A., Lasho T.L., Finke C., Hanson C.A., Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. Leukemia. 2007; 21(9):1960--3. doi:10.1038/sj.leu.2404810
6. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). Клиническая онкогематология. 2021;14(2):262–98.

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

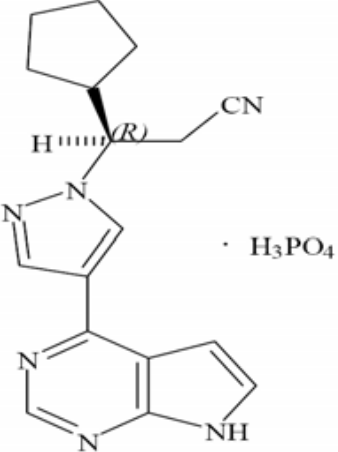
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

[C](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C17H18N6" \o "Find all compounds that have this formula)[17](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C17H18N6" \o "Find all compounds that have this formula)[H](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C17H18N6" \o "Find all compounds that have this formula)[18](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C17H18N6" \o "Find all compounds that have this formula)[N](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C17H18N6" \o "Find all compounds that have this formula)[6](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C17H18N6" \o "Find all compounds that have this formula)

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула руксолитиниба [2].



**Молекулярная масса:** 306.4 г/моль.

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Руксолитиниб является основанием (pKa 4,3 и 11,8); лекарственное вещество – фосфатная соль (1:1). Препарат кристаллический. Растворимость руксолитиниба фосфата зависит от рН. Таким образом, при максимальной дозе отдельные дозы по 25 мг будут растворяться в объеме от 46 до 150 мл жидкости в соответствующем диапазоне рН.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Таблетки круглые, двояковыпуклые, белого или почти белого цвета.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав препарата DT-RXL, таблетки 20 мг.

| **Для дозировки:** | **20 мг** |
| --- | --- |
| *Действующее вещество:* |  |
| Руксолитиниба фосфат  в пересчете на руксолитиниб  (спецификация Фирмы-производителя) | 26,40 мг  20,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |
| Лактозы моногидрат (USP, Ph. Eur.) | 282,60 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 102  (USP, Ph. Eur.) | 273,40 мг |
| Натрия крахмаликолят (тип А) (USP, Ph. Eur.) | 4,00 мг |
| Повидон К25 (USP, Ph. Eur.) | 12,80 мг |
| Кремния диоксид коллоидный (USP, Ph. Eur.) | 6,40 мг |
| Магния стеарат (USP, Ph. Eur.) | 6,40 мг |
| **Масса таблетки** | **640,00 мг** |

Препарат DT-RXL, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества референтному препарату Джакави®, таблетки, 20 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) (табл. 2-2).

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-RXL (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Джакави®, таблетки, 20 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

| **Компонент** | **DT-RXL** | **Джакави®** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* |  |  |
| Руксолитиниба фосфат  в пересчете на руксолитиниб  (спецификация Фирмы-производителя) | 26,40 мг  20,00 мг | 26,40 мг  20,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |  |
| Лактозы моногидрат (USP, Ph. Eur.) | 282,60 мг | НД |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 102  (USP, Ph. Eur.) | 273,40 мг | НД |
| Натрия крахмаликолят (тип А) (USP, Ph. Eur.) | 4,00 мг | НД |
| Повидон К25 (USP, Ph. Eur.) | 12,80 мг | НД |
| Кремния диоксид коллоидный (USP, Ph. Eur.) | 6,40 мг | НД |
| Магния стеарат (USP, Ph. Eur.) | 6,40 мг | НД |
| **Масса таблетки:** | **640,0 мг** | **НД** |
| **Примечание:**  НД – нет данных. | | |

Руксолитиниб относится к I классу по БКС.

Для доказательства эквивалентности препарата DT-RXL были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Джакави® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 20 мг. Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 75 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 900 мл.

Для испытания использовали три среды растворения: 0,1 М хлороводородная кислота (среда по НД), ацетатный буферный раствор рН 4,5 и фосфатный буферный раствор рН 6,8. Анализ проб в точках 5, 10, 15, 20, 30, 60 мин выполняли методом УФ-спектрофотометрии.

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата, в среде по НД (0,1 М хлороводородная кислота), в ацетатном буферном растворе рН 4,5 и фосфатном буферном растворе рН 6,8 наблюдалось высвобождение более 85 % действующего вещества в течение 15 минут, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки (в соответствии с требованиями Методических указаний Минздравсоцразвития «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»). Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-5.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-RXL (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с Джакави®, таблетки, 20 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

| **Среда**  **растворения** | **Время, мин** | **Количество высвободившегося**  **действующего вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **руксолитиниб**  **таблетки 20 мг  с. 010123** | **Джакави®**  **таблетки 20 мг**  **c. SEVA4** |
| 0,1 М хлороводородная кислота | 5  10  15  20  30  60 | 95,6  97,4  98,6  99,4  99,9  99,8 | 98,3  99,2  99,7  99,5  99,5  99,7 |
| ***фактор подобия f2*** | | Подобно без математической обработки | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 5  10  15  20  30  60 | 95,6  96,3  97,6  99,0  99,4  99,4 | 96,9  97,4  97,5  98,0  98,2  98,5 |
| ***фактор подобия f2*** | | Подобно без математической обработки | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 5  10  15  20  30  60 | 95,6  96,4  97,8  98,5  99,1  99,4 | 97,4  98,1  98,8  99,1  99,4  99,3 |
| ***фактор подобия f2*** | | Подобно без математической обработки | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-RXL и Джакави®, в дозировке 20 мг в 3 % растворе полисорбата 20 в 0,1 М хлороводородной кислоте.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-RXL и Джакави®, в дозировке 20 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили действующего вещества из препаратов DT-RXL и Джакави®, в дозировке 20 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

Таким образом, по результатам проведения ТСКР препаратов DT-RXL, таблетки, 20 мг (АО «Р-Фарм, Россия») и Джакави®, таблетки, 20 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) показана эквивалентность растворения для 0,1 М хлороводородной кислоты (среда по НД), ацетатного буферного раствора рН 4,5 и фосфатного буферного раствора рН 6,8.

### 2.2.4. Форма выпуска

Таблетки, 5 мг, 15 мг, 20 мг.

По 56 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

На банку наклеена самоклеящаяся этикетка.

Каждая банка помешана в пачку из картона коробочного.

## 2.3. Правила хранения и обращения

При температуре не выше 25оС.

### 2.3.1. Условия хранения и транспортировки

При температуре не выше 25оС.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

### Список литературы

1. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения по теме «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «Руксолитиниб таблетки 20 мг» с препаратом «Джакави таблетки 20 мг» от 21 февраля 2023 г.
2. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 202192Orig1s000 PHARMACOLOGY REVIEW(S)  
   https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2011/202192Orig1s000ClinPharmR.pdf

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат DT-RXL (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат руксолитиниба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату руксолитиниба Джакави® (Владелец РУ – Новартис Фарма АГ, Швейцария), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-RXL, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата руксолитиниба. Поскольку лекарственный препарат DT-RXL является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения руксолитиниба было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства руксолитиниба.

Руксолитиниб является низкомолекулярным селективным ингибитором JАК-киназ JAКl и JАК2 (значение IC50 при 3,3 нМ и 2,8 нМ соответственно). Данные киназы способствуют передаче сигналов от многочисленных цитокинов и факторов роста, играющих важную роль в гемопоэзе и функции иммунной системы. Активированные JАК-киназы, воздействуя на цитокиновые рецепторы, активируют SТАТ-белки (STATs) (переносчики сигнала и активаторы транскрипции), которые в результате активации транспортируются внутрь ядра и модулируют экспрессию генов. Дисрегуляция пути JAК-STAT ассоциирована с некоторыми видами злокачественных новообразований и увеличением пролиферации и выживаемости злокачественных клеток.

Исследования *in vitro* показали, что руксолитиниб ингибировал передачу сигналов JAK/STAT и рост клеточной линии, экспрессирующей конститутивно активный мутант JAK2 (JAK2V617F), который был вовлечен в патогенез большинства филадельфийских хромосомно-негативных миелопролиферативных новообразований (MPNS). Лечение руксолитинибом приводило к подавлению фосфорилированного STAT3 (pSTAT3) и росту опухоли в модели ксенотрансплантата у мышей с клетками, экспрессирующими JAK2V617F, предотвращало спленомегалию, уменьшало количество мутантных клеток JAK2V617F в селезенке, уменьшало циркулирующие воспалительные цитокины (TNF-a, IL6) и приводило к увеличению выживаемости у мышей при дозах, которые не вызывали изменение числа периферических клеток мочевого пузыря.

Руксолитиниб быстро всасывался при пероральном введении у всех видов животных (мышей, крыс, кроликов, собак, яванских макак) со временем достижения максимальной концентрации в плазме крови (Tmax) в пределах от 0,5 до 2 часов. Пероральная биодоступность была высокой у самок крыс (105 %), средней у самцов собак (57 %) и низкой у самцов крыс и самцов обезьян (22–29 %). После перорального введения крысам 14С-руксолитиниба наблюдалось быстрое и широкое распределение. Связывание с белками плазмы было умеренным у крыс, кроликов, собак и мини-свиней (11–33 % несвязанной фракции) и высоким у мышей, обезьян и людей (2–6 % несвязанной фракции). Руксолитиниб активно метаболизируется у мышей, крыс, кроликов, собак, при этом у разных видов обнаружено не менее 54 метаболитов. Метаболизм руксолитиниба включает 2-гидроксилирование или 3-гидроксилирование циклопентильной группы, образование 3-кетоциклопентильного производного, O-глюкуронирование циклопентилпропаннитрильной группы, гидроксилирование циклопентилпропаннитрильной и пирролидиновой групп и гидроксилирование или дигидроксилирование циклопентилпропаннитрильной группы. У крыс большая часть радиоактивности обнаруживалась в моче (50 %), затем в желчи (37 %) и фекалиях (12 %), у мышей выведение происходило, главным образом, с мочой (36 % от общей 49 % экскретируемой радиоактивности), у собак радиоактивность обнаруживалась в моче (34-36 %) и фекалиях (55-58 %). Почечная экскреция неизмененного руксолитиниба была очень ограниченной (<1 % дозы).

Токсикологическая программа исследования руксолитиниба включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Исследования однократной токсичности проводились у крыс и собак. Максимальная несмертельная пероральная доза составила 300 мг/кг для самцов крыс, 100 мг/кг для самок крыс и максимальная испытанная доза для собак 40 мг/кг. Воздействие (AUC 0–24 ч) в этих дозах примерно в 5, 7 и 9 раз превышало клиническую AUC 0–24 ч соответственно, что указывает на умеренный уровень токсичности при пероральном приеме.

При проведении исследований токсичности многократных доз у крыс и собак наблюдалось снижение лимфоцитов, эозинофилов, ретикулоцитов, эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, а также гипоцеллюлярность костного мозга и лимфоидных органов (селезенки, тимуса, лимфатических узлов). У собак (6- и 12-месячное исследование) развились бактериальные, паразитарные и вирусные инфекции. У собак (6-месячное исследование) при воздействии примерно в 1,9 раз больше, чем при максимально рекомендуемой дозе для человека на основе AUC, руксолитиниб вызывал атрофию предстательной железы, у самок крыс (13-недельное исследование) – фиброз сердца при воздействии в 9,5 раз больше, у крыс – атрофию коры надпочечников (6-месячное исследование) при воздействии примерно в 0,14 раза больше, у мышей – гиперплазию нежелезистого желудка (4-недельное исследование) при воздействии примерно в 6,5 раз больше, у крыс – увеличение АЛФ и ГГТ (13-недельное исследование) при воздействии примерно в 9,6 раз больше, у собак – снижение уровней фосфора и кальция при воздействии, примерно в 1,6 раза превышающем воздействие при максимально рекомендуемой дозе для человека на основе AUC. Молодые крысы более чувствительны к токсичности руксолитиниба, чем взрослые крысы.

Не отмечено мутагенного и тератогенного эффектов. Руксолитиниб не оказывал воздействия на фертильность. В исследованиях на животных руксолитиниб увеличивал постимплантационные потери. В 4-недельном исследовании на собаках при воздействии примерно в 5 раз больше, чем при максимально рекомендуемой дозе для человека на основе AUC, отмечалось воспаление ЖКТ.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Руксолитиниб является низкомолекулярным селективным ингибитором JАК-киназ (Janus Associated Kinases - JAКs) JAКl и JАК2 (значение IC50 при 3,3 нМ и 2,8 нМ соответственно). Данные киназы способствуют передаче сигналов от многочисленных цитокинов и факторов роста, играющих важную роль в гемопоэзе и функции иммунной системы. Активированные JАК-киназы, воздействуя на цитокиновые рецепторы, активируют SТАТ-белки (STATs) (переносчики сигнала и активаторы транскрипции), которые в результате активации транспортируются внутрь ядра и модулируют экспрессию генов. Дисрегуляция пути JAК-STAT ассоциирована с некоторыми видами злокачественных новообразований и увеличением пролиферации и выживаемости злокачественных клеток [3, 4].

Исследования *in vitro* показали, что руксолитиниб ингибировал передачу сигналов JAK/STAT и рост клеточной линии, экспрессирующей конститутивно активный мутант JAK2 (JAK2V617F), который был вовлечен в патогенез большинства филадельфийских хромосомно-негативных миелопролиферативных новообразований (MPNS). Лечение руксолитинибом приводило к подавлению фосфорилированного STAT3 (pSTAT3) и росту опухоли в модели ксенотрансплантата у мышей с клетками, экспрессирующими JAK2V617F. Эти результаты предполагают, что изменение сигнального пути JAK/STAT может способствовать терапевтическому или токсическому эффекту руксолитиниба [2].

**3.1.2. Первичная фармакодинамика**

#### 3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro*

Миелофиброз и истинная полицитемия – миелопролиферативные заболевания, связанные с дисрегуляцией сигнального пути JAКl и JАК2. Как полагают, основой дисрегуляции является высокий уровень циркулирующих цитокинов, которые активируют путь JAK­STAT, приводя к патологическим функциональным мутациям, таким, как JAК2V617F, и к подавлению отрицательных регуляторных механизмов. У пациентов с миелофиброзом обнаруживается дисрегуляция JАК сигнального пути, независимо от наличия мутации JAК2Vбl 7F. Активирующие мутации сигнального пути JАК2 (V617F или экзона 12) обнаруживаются у >95% пациентов с истинной полицитемией.

Руксолитиниб подавляет проведение сигнала JAК-STAT и клеточную пролиферацию в цитокин-зависимых онкогематологических моделях, а также в Ва/FЗ цитокин­независимых клетках (за счет экспрессии мутантного JAК2V617F белка) со значением 50%-ой ингибирующей концентрации (IC50) в диапазоне 80-320 нмоль. В исследованиях у JAK2V617F-позитивных животных онкогематологических моделей при применении руксолитиниба внутрь в дозах, не вызывавших эффектов миелосупрессии, предотвращалось развитие спленомегалии, избирательно уменьшалось количество JAK2V617F-мутантных клеток селезенки и концентрация циркулирующих цитокинов (например, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), что приводило к значительному увеличению продолжительности выживаемости.

Сигнальные пути JAK-STАТ играют роль в регулировании развития, пролиферации и активации некоторых типов иммунных клеток, необходимых для патогенеза РТПХ (реакции «трансплантат против хозяина»). В исследованиях с участием животных моделей с острой РТПХ (оРТПХ) показано, что руксолитиниб при приеме внутрь вызывал снижение выработки воспалительных цитокинов и инфильтрацию иммунными клетками стенки толстой кишки) [3, 4].

#### 3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo*

Мышам линии ВаlЬ/с вводили в хвостовую вену 1 х 10⁵ клеток Ba/FЗ-EpoR-JAK2V617F. Мышей отслеживали на спленомегалию и выживаемость в течение 3-недельного периода, чтобы оценить влияние руксолитиниба на течение болезни. У животных, получавших только носитель, наблюдалась спленомегалия со средним весом 471 мг (примерно в 5 раз больше нормы), тогда как вес селезенки мышей, получавших руксолитиниб, составлял 110 мг.

Начиная с 15-го дня, мыши из группы, получавшей носитель, погибли от болезни. На 22-й день погибло более 90% мышей в группе, получавшей носитель, тогда как, напротив, более 90% мышей, получавших руксолитиниб, выжили.

Геномный ПЦР-анализ образцов селезенки показал, что количество клеток JAK2V617F значительно уменьшилось при введении руксолитиниба (33%, р<0,01).

Руксолитиниб нормализовал неконтролируемую передачу сигналов JAK/STAT в селезенке мышей, инокулированных клетками Ba/FЗ-EpoRJAK2V617F.

Лечение руксолитинибом приводило к значительному подавлению повышенных уровней IL-6 и снижению уровней TNF до нормальных значений.

Таким образом, пероральное введение руксолитиниба ингибировало передачу сигналов JAK-STAT, предотвращало спленомегалию, уменьшало количество мутантных клеток JAK2V617F в селезенке, уменьшало циркулирующие воспалительные цитокины (например, TNF-a, IL6) и приводило к увеличению выживаемости у мышей при дозах, которые не вызывали изменение числа периферических клеток мочевого пузыря [2].

Пероральная доза 30 мг/кг два раза в день (90 мг/м2 два раза в день; в 5 раз больше предлагаемой клинической дозы) приводила к значительному (80%) ингибированию роста опухоли у мышей с ксенотрансплантатом плазмоцитомы человека [1].

**3.1.3.** **Вторичная фармакодинамика**

Руксолитиниб в дозах 0,1 и 1 мкг не продемонстрировал значительной (> 50%) перекрестной реактивности ни с одним из 50 анализов связывания *in vitro* и ферментативных анализов. Однако для рецептора аденозина 1 человека (hA1) было отмечено 26%-ое ингибирование при 1 мкг/мл.

Руксолитиниб оценивали с помощью киназного анализа Cerep (T06-11-09) при 0,2 мкм для изучения эффекта препарата в 30 киназных анализах *in vitro*. Руксолитиниб не продемонстрировал значительной перекрестной реактивности (определяемой как ингибирование > 50%) ни против одной из киназ, протестированных в этой группе, за исключением киназ семейства JAK: было подтверждено полное ингибирование активности JAK2, а активность JAK3 была подавлена на 95% [2, 7].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

• NOAEL для системных фармакологических эффектов центральной нервной системы, отмеченных у крыс (снижение температуры тела и снижение общей и амбулаторной активности) после однократного приема внутрь руксолитиниба был определен как 15 мг/кг для самцов и 50 мг/кг для самок, в условиях этого исследования.

• NOAEL для респираторных эффектов, отмеченных у крыс (снижение частоты дыхания, увеличение приливного объема и увеличение минутного объема) после однократного приема внутрь руксолитиниба, был определен как 15 мг/кг для самцов и 50 мг/кг для самок, в условиях этого исследования.

• IC50 руксолитиниба для тока калия HERG в условиях этого исследования составлял 131,6 мкм. Отсутствие сердечно-сосудистых эффектов, отмеченных у кобелей (значительное увеличение частоты сердечных сокращений, значительное сокращение интервала PR, небольшое увеличение удлинения комплекса QRS, значительное сокращение интервала RR и небольшое удлинение интервала QT с поправкой на частоту сердечных сокращений) после однократного приема внутрь руксолитиниба, было идентифицировано как 10 мг/кг, в условиях этого исследования [2].

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Исследований не проводилось.

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Фармакокинетические исследования руксолитиниба проводили на мышах, крысах, кроликах, собаках и яванских макаках.

**3.2.1. Всасывание**

Руксолитиниб быстро всасывался при пероральном введении у всех видов животных (мышей, крыс, кроликов, собак, яванских макак) со временем достижения максимальной концентрации в плазме крови (Tmax) в пределах от 0,5 до 2 часов. Пероральная биодоступность была высокой у самок крыс (105 %), средней у самцов собак (57 %) и низкой у самцов крыс и самцов обезьян (22–29 %). Низкая пероральная биодоступность у самцов крыс может быть связана с интенсивным метаболизмом при первичном прохождении руксолитиниба, составляющим только 7 % связанного с лекарственным веществом материала в плазме через 1 час после введения дозы [1]. Средняя фракция несвязанной плазмы *ex vivo* после лечения руксолитинибом составляла 2,7–4,9 % у мышей, 18 % у крыс, 13 % у кроликов, 9,7 % у собак и 33 % у мини-свиней. Аналогичные значения наблюдались для их несвязанных фракций *in vitro* [4].

Воздействие руксолитиниба (AUC) обычно было пропорционально дозе у мышей, крыс, собак и людей и превышало дозу у самок кроликов. После однократного введения дозы воздействие на самцов крыс было неизменно ниже, чем на их самок (в 2 раза и в 4–21 раз ниже после внутривенного и перорального введения соответственно). Вероятно, это связано с более сильным метаболизмом у самцов. Не было выявлено половых различий в воздействии на мышей и собак. Период полувыведения (T1/2) руксолитиниба был одинаковым у мышей, крыс и обезьян (0,8–1,5 ч при пероральном введении и 0,41–0,88 ч при внутривенном введении) и больше у собак и людей (2,2–4 ч при пероральном введении и 2,5 ч у собак при внутривенном введении). Плазменный клиренс был высоким у крыс (5–9 л/ч/кг) и умеренным у собак, яванских обезьян и людей (0,4–0,9 л/ч/кг). При повторном введении один раз в день мышам, крысам, кроликам и собакам кумуляции не наблюдалось или наблюдалось лишь умеренное (≤ 2 раза) [1].

### 3.2.2. Распределение

После перорального введения крысам 14С-руксолитиниба наблюдалось быстрое и широкое распределение. Помимо органов, участвующих в экскреции или абсорбции (ЖКТ, почки, печень и мочевой пузырь), самый высокий уровень радиоактивности наблюдался в аорте, надпочечниках, гардеровой железе, щитовидной железе и коже [1, 4], определяемый через 0,5-2 часа после перорального введения. Воздействие было высоким в пигментированных тканях (кожа и увеальный тракт) [1].

Руксолитиниб и его метаболиты проникали через гематоэнцефалический барьер (<10 % концентрации в плазме крови) и плацентарный барьер крыс. Руксолитиниб и его метаболиты в значительной степени переносятся в молоОР лактирующих крыс. Радиоактивность, связанная с руксолитинибом, устранялась в течение 24 часов [4].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

Связывание с белками плазмы было умеренным у крыс, кроликов, собак и мини-свиней (11–33 % несвязанной фракции) и высоким у мышей, обезьян и людей (2–6 % несвязанной фракции). Связывание не зависело от концентрации. Объем распределения был больше, чем общий объем воды в организме крыс, собак и мини-свиней, и аналогичен общему объему воды в организме яванских макак и людей [1].

**3.2.4. Метаболизм**

Руксолитиниб активно метаболизируется у мышей, крыс, кроликов, собак, при этом у разных видов обнаружено не менее 54 метаболитов [1, 4]. Метаболизм руксолитиниба включает 2-гидроксилирование или 3-гидроксилирование циклопентильной группы, образование 3-кетоциклопентильного производного, O-глюкуронирование циклопентилпропаннитрильной группы, гидроксилирование циклопентилпропаннитрильной и пирролидиновой групп и гидроксилирование или дигидроксилирование циклопентилпропаннитрильной группы. Эти модификации привели к различным диастереомерам в образцах, причем не все диастереомеры были обнаружены в образцах человека. В то время как неизмененный препарат был преобладающим циркулирующим видом через 1 час после введения дозы (близко к Tmax) у мышей, самок крыс, собак и людей после перорального приема, он по-прежнему составлял только 25–45% циркулирующих связанных с лекарством веществ материала у животных по сравнению с 74 % у людей. В плазме самцов крыс и самок кроликов через 1–2 ч после введения препарата были обнаружены лишь низкие уровни исходного препарата (2–7 % материала, связанного с лекарством).

В то время как большая часть циркулирующих метаболитов человека (М7, М8, М9, М11, М14, М16, М18, М27) наблюдалась в плазме животных, значительная часть циркулирующего материала, связанного с препаратом, через 1–2 часа после введения дозы состояла из специфических для животных метаболитов у крыс (примерно 20 %), самок кроликов (50–57 %) и собак (18–32 %). Некоторые из них представляют собой диастереомеры метаболитов человека. Все перечисленные выше человеческие метаболиты являются фармакологически активными и вместе составляют около 18 % эффективности руксолитиниба *in vivo*. Наиболее значимыми метаболитами были 2-гидроксициклопентильное производное, M18 (примерно 15 % от AUC для материала, связанного с препаратом) и 3-гидроксициклопентильное производное, M27 (примерно 7 % от AUC для материала, связанного с лекарством). Из исследованных видов профиль метаболитов у собак был наиболее сходным с таковым у людей. Более активный метаболизм наблюдался в микросомах печени самцов крыс по сравнению с самками крыс, и было показано, что ферменты, специфичные для самцов крыс, CYP2C11 и CYP3A2, обладают значительной активностью в отношении руксолитиниба [1].

**3.2.5. Выведение**

У крыс большая часть радиоактивности обнаруживалась в моче (50 %), затем в желчи (37 %) и фекалиях (12 %), у мышей выведение происходило, главным образом, с мочой (36 % от общей 49 % экскретируемой радиоактивности), у собак радиоактивность обнаруживалась в моче (34-36 %) и фекалиях (55-58 %). Почечная экскреция неизмененного руксолитиниба была очень ограниченной (<1 % дозы) [4]. Экскретируемый материал мышей, крыс и людей состоял преимущественно из метаболитов, в то время как исходное лекарство составляло 20-25 % радиоактивности в фекалиях собак. Выделение с желчью препарата у крыс состояло в основном из метаболитов, не обнаруженных в образцах человека [1].

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Руксолитиниб не обладал значительной ингибирующей активностью в отношении CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 или 2D6 в концентрациях до 25 мкМ (примерно в 2000 раз выше клинической Css, в свободном состоянии). Несмотря на слабую ингибирующую активность в отношении CYP3A4 (IC50 8,8 мкМ; примерно в 750 раз выше клинической Css, в свободном состоянии), это вряд ли будет иметь клиническое значение. Руксолитиниб не является метаболически зависимым ингибитором CYP3A4.

Руксолитиниб обладал слабой ингибирующей активностью или не обладал ингибирующей активностью в отношении транспортеров BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 и OCT2. Значения IC50 были >6,5 мкМ, что более чем в 550 раз превышает клиническую Css в свободном состоянии, что указывает на то, что эта активность вряд ли будет клинически значимой. Руксолитиниб не является субстратом Р-гликопротеина, но, как было показано, является ингибитором этого переносчика. Значение IC50 составило 21 мкМ, и, хотя это значение намного превышает клиническую Css в свободном состоянии (11,7 нМ), оно меньше расчетной концентрации руксолитиниба в кишечнике (25 мг в 250 мл; 326 мкМ), что позволяет предположить, что руксолитиниб может увеличивать воздействие перорально вводимых препаратов, являющихся субстратами этого переносчика. Метаболит М18 руксолитиниба не обладал значительной ингибирующей активностью в отношении транспорта P-гликопротеина, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 или OCT2 при ≤3 мкМ (в 21 раз выше клинической Cmax 143 нМ).

Таким образом, совместно применяемые препараты, являющиеся индукторами/ингибиторами CYP3A4, могут изменять экспозицию руксолитиниба, а руксолитиниб потенциально может изменять экспозицию совместно применяемых препаратов, являющихся субстратами Р-гликопротеина [1].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Руксолитиниб хорошо переносился после однократного перорального приема у крыс и собак. Максимальная несмертельная пероральная доза составила 300 мг/кг для самцов крыс, 100 мг/кг для самок крыс и максимальная испытанная доза для собак 40 мг/кг. Воздействие (AUC 0–24 ч) в этих дозах примерно в 5, 7 и 9 раз превышало клиническую AUC 0–24 ч соответственно, что указывает на умеренный уровень токсичности при пероральном приеме [1, 4]. Легкая летаргия и рвота соответственно наблюдались при дозе 100 мг/кг у крыс (воздействие примерно равно или в 6,4 раза превышает воздействие при максимальной рекомендуемой дозе для человека на основе AUC у самцов и самок соответственно) или 40 мг/кг у собак (экспозиция примерно в 7,9 раз превышает экспозицию при максимальной рекомендуемой дозе для человека на основе AUC). В исследовании на крысах, оценивающем функцию ЦНС, потемнение слизистых оболочек и кожи было отмечено при воздействии примерно в 0,10 или 3,8 раза по сравнению с максимально рекомендуемой дозой для человека (по AUC у самцов и самок соответственно) [4].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Исследования токсичности повторных пероральных доз руксолитиниба проводились в течение 4 недель на мышах, 6 месяцев на крысах, 5 дней на кроликах и 12 месяцев на собаках.

При воздействии примерно в 3 или 0,7 раза по сравнению с максимально рекомендуемой дозой для человека на основе AUC у крыс и собак соответственно привели к снижению лимфоцитов, эозинофилов, ретикулоцитов, эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, а также гипоцеллюлярности костного мозга и лимфоидных органов (селезенки, тимуса, лимфатических узлов). У собак (6- и 12-месячное исследование) развились бактериальные, паразитарные и вирусные инфекции.

Другие результаты включали воспаление ЖКТ (4-недельное исследование на собаках; при воздействии примерно в 5 раз больше, чем при максимально рекомендуемой дозе для человека на основе AUC), атрофию предстательной железы (6-месячное исследование на собаках; при воздействии примерно в 1,9 раза больше, чем при воздействии при максимальной рекомендуемой дозе для человека на основе AUC), фиброз сердца (13-недельное исследование на самках крыс; при воздействии примерно в 9,5 раз больше, чем при максимально рекомендуемой дозе для человека на основе AUC), атрофия коры надпочечников (6-месячное исследование на крысах; при воздействии примерно в 0,14 раза больше, чем при максимально рекомендуемой дозе для человека на основе AUC), гиперплазии нежелезистого желудка (4-недельное исследование на мышах; при воздействии примерно в 6,5 раз больше, чем при максимально рекомендуемой дозе для человека на основе AUC), увеличение АЛФ и ГГТ (исследование на самках крыс в течение 13 недель; при воздействии примерно в 9,6 раз больше, чем при максимально рекомендуемой дозе для человека на основе AUC), и снижение уровней фосфора и кальция (собака ≥ 5 мг/кг/день; при воздействии, примерно в 1,6 раза превышающем воздействие при максимально рекомендуемой дозе для человека на основе AUC) [4, 1].

Ранняя смерть крыс наблюдались при дозах ≥ 30 мг/кг/день, когда лечение начинали на 7-й день после рождения. На основании несвязанного AUC экспозиция при NOAEL у молодых крыс, получавших лечение уже на 7-й день после рождения был в 0,3 раза выше, чем у взрослых пациентов, принимавших 25 мг два раза в день, в то время как замедление роста костей и переломы возникали при воздействии, которое было в 1,5 и 13 раз выше, чем у взрослых пациентов, принимавших 25 мг два раза в день, соответственно. Эффекты были более серьезными, когда введение было начато в более раннем постнатальном периоде. За исключением развития костей, эффекты руксолитиниба у молодых крыс были аналогичны таковым у взрослых крыс. Молодые крысы более чувствительны к токсичности руксолитиниба, чем взрослые крысы [3].

### 3.3.3. Генотоксичность

Руксолитиниб не продемонстрировал положительных результатов на мутагенность в тесте на бактериальную мутагенность (тест Эймса) или микроядерном анализе костного мозга крысы *in vivo* [4].

### 3.3.4. Канцерогенность

В 6-месячном исследовании не наблюдалось значительного увеличения неопластических поражений, не было выявлено новообразований у трансгенных мышей Tg.RasH2 при воздействиях Cmax и AUC, которые превышали в 8 раз значения, наблюдаемые в клинических исследованиях (≤ 125 мг/кг/день перорально). В этом исследовании не было явной токсичности, и снижение массы тела наблюдалось только у самок. NOAEL считался равным 250 мг/кг/день [1, 4, 5].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

#### 3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

Не было отмечено влияния на фертильность крыс, когда и самцы, и самки получали ≤ 60 мг/кг/день перорально руксолитиниба. У ряда обработанных самок крыс наблюдался длительный диэструс, но это не влияло на спаривание или фертильность. Различия в стадиях диэструса не наблюдались в исследовании токсичности на собаках (включая исследование токсичности повторных доз в течение 6 месяцев) [1].

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

В исследованиях на животных руксолитиниб увеличивал постимплантационные потери [3, 4], снижал массу плода при ≥ 60 мг/кг/день у крыс и ≥ 50 мг/кг/день у кроликов. Воздействие (AUC) при NOEL было субклиническим. Руксолитиниб и/или его метаболиты проникают через плаценту у крыс с воздействием на ткани плода примерно в 0,7 раза по сравнению с материнской кровью [1]. Не было доказательств тератогенного действия у крыс и кроликов [3, 4].

#### 3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие

В исследовании пре- и постнатального развития у крыс наблюдались незначительное увеличение продолжительности беременности и уменьшение количества потомства при дозе 30 мг/кг/сутки (ER AUC 0,32). Уменьшение размера приплода может быть результатом эмбриофетальной летальности, наблюдаемой в исследованиях эмбриофетального развития, в то время как увеличение продолжительности беременности (22,1 дня по сравнению с 21,7 днями) имеет неопределенную связь с лечением. За исключением открывания глаз и раскрытия ушных раковин, происходящих ранее у детенышей после лечения матери перорально руксолитинибом в дозе ≥ 15 мг/кг/сут (что не считалось неблагоприятным), на постнатальную выживаемость, репродуктивную функцию детенышей и другие параметры развития не влияло лечение матери руксолитинибом в ≤ 30 мг/кг/день [1]. У щенков наблюдали снижение средней исходной массы тела и короткий период снижения средней массы тела. У лактирующих крыс руксолитиниб и/или его метаболиты выделялись в молоко в концентрации, которая в 13 раз превышала концентрацию в плазме крови матери [1, 3, 4].

Руксолитиниб вводили перорально беременным крысам или кроликам в период органогенеза в дозах 15, 30 или 60 мг/кг/сутки у крыс и 10, 30 или 60 мг/кг/сутки у кроликов. Не было доказательств тератогенного действия. Однако снижение веса плода примерно на 9 % было отмечено у крыс при самой высокой и токсичной для матери дозе 60 мг/кг/день. Эта доза приводит к экспозиции (AUC), которая примерно в 2 раза превышает клиническую экспозицию при максимальной рекомендуемой дозе 25 мг два раза в день. У кроликов меньшая масса плода примерно на 8 % и повышенная поздняя резорбция были отмечены при самой высокой и токсичной для матери дозе 60 мг/кг/день. Эта доза составляет примерно 7 % клинического воздействия при максимально рекомендуемой дозе [6].

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

В исследованиях на ювенильных крысах введение руксолитиниба приводило к влиянию на показатели роста и костной ткани. Снижение роста костей наблюдалось при дозах ≥5 мг/кг/сут, когда лечение начиналось на 7-й день после рождения (сопоставимо с новорожденным человеком), и при дозах ≥15 мг/кг/сут, когда лечение начиналось на 14 или 21-й день после рождения (сопоставимо с человеческим младенцем, 1-3 года). Переломы и раннее прекращение жизни крыс наблюдались при дозах ≥30 мг/кг/сут, когда лечение начинали на 7-й день после рождения. Исходя из несвязанной AUC, экспозиция на уровне NOAEL (уровень нежелательных эффектов не наблюдался) у молодых крыс, получавших лечение уже на 7-й день после рождения, была в 0,3 раза выше, чем у взрослых пациентов в дозе 25 мг два раза в день, в то время как снижение роста костей и переломов наблюдалось при дозировках, которые были в 1,5 и 13 раз выше, чем у взрослых пациентов по 25 мг два раза в день соответственно. Эффекты, как правило, были более серьезными, когда введение начиналось ранее в послеродовой период. За исключением развития костей, эффекты руксолитиниба у ювенильных крыс были аналогичны таковым у взрослых крыс. Молодые крысы более чувствительны к токсичности руксолитиниба, чем взрослые крысы [6].

### 3.3.6. Местная переносимость

В 4-недельном исследовании на собаках при воздействии примерно в 5 раз больше, чем при максимально рекомендуемой дозе для человека на основе AUC, отмечалось воспаление ЖКТ [1, 4].

### 3.3.7. Иммунотоксичность

Никаких специализированных исследований иммунотоксичности представлено не было. Лимфопения с сопутствующим воздействием на лимфоидную ткань была характерной чертой исследований токсичности. Основываясь на одном исследовании на собаках, популяции В-клеток практически не изменились, в то время как общая популяция Т-клеток (хелперные Т-клетки и цитотоксические Т-клетки, но комплексное иммунофенотипирование не проводилось) была снижена в кровотоке. Иммунокомпетентность непосредственно не оценивалась, но снижение количества циркулирующих Т-лимфоцитов и признаки заражения условно-патогенными клещами у собак после длительного лечения руксолитинибом позволяют предположить наличие некоторого нарушения иммунной системы. Хотя уровни В-клеток не были затронуты, функция В-клеток напрямую не оценивалась. Данные свидетельствуют о том, что клиническое применение руксолитиниба может быть связано с повышенным риском инфицирования[1].

### 3.3.8. Токсикокинетика

Результаты токсикокинетики на собаках представлены в таблицах ниже.

**Таблица 3-1.** Изучение токсикокинетики на собаках породы Бигль [1].

| **Пол** | **День** | **Параметр** | **0.5 мг/кг** | **2.5 мг/кг** | **5 мг/кг** | **10 мг/кг** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Самцы | 0 | Сmax, (мкм) | 0,515 ±0,32 | 2,24 ± 0,72 | 3,90± 1,5 | 7,99 ± 3,6 |
| Tmax (ч) | 0,500 ± 0,0 | 0,500 ± 0,0 | 0,571 ±0,19 | 0,714±0,27 |
| AUC0-1, (мкм\*ч) | 0,752 ± 0,67 | 2,79 ± 0,96 | 7,38 ± 2,4 | 18,3 ±6,4 |
| t1/2 (ч) | - | 0,640 ± 0,14 | 0,818±0,13 | 1,21 ±0,16 |
| 40 | Сmax, (мкм) | 0,471 ± 0,14 | 1,94 ± 0,36 | 3,51 ± 0,98 | 9,70 ± 3,3 |
| Tmax (ч) | 0,500 ± 0,0 | 0,500 ± 0,0 | 0,643 ± 0,24 | 0,714±0,27 |
| AUC0-1, (мкм\*ч) | 0,690 ± 0,52 | 2,75 ±0,71 | 8,29 ± 2,4 | 27,5 ± 9,6 |
| t1/2 (ч) | - | 0,705±0,17 | 1,04 ±0,20 | 1,31 ±0,36 |
| 175 | Сmax, (мкм) | 0,627 ± 0,23 | 3,01 ±0,63 | 6,19 ±0,79 | 15,0±7,0 |
| Tmax (ч) | 0,500 ± 0,0 | 0,643 ± 0,24 | 0,857 ± 0,24 | 1,17 ±0,41 |
| AUC0-1, (мкм\*ч) | 1,16±0,49 | 7,54 ± 2,0 | 18,3 ± 5,8 | 72,8 ± 55 |
| t1/2 (ч) | 0,923 ± 0,26 | 1,16±0,21 | 1,22 ± 0,25 | 2,09 ± 0,82 |
| Самки | 0 | Сmax, (мкм) | 0,491 ± 0,26 | 2,35 ± 1,1 | 4,24 ± 0,55 | 7,67 ± 2,4 |
| Tmax (ч) | 0,500 ± 0,0 | 0,500 ± 0,0 | 0,500 ± 0,0 | 0,571 ±0,19 |
| AUC0-1, (мкм\*ч) | 0,621 ± 0,48 | 4,16±2,4 | 6,35 ± 2,0 | 21,0± 11 |
| t1/2 (ч) | - | 0,936 ± 0,32 | 0,686 ± 0,17 | 1,19 ±0,41 |
| 40 | Сmax, (мкм) | 0,448 ± 0,25 | 2,14 ± 0,82 | 3,87 ± 0,99 | 9,53 ± 3,8 |
| Tmax (ч) | 0,571±0,19 | 0,500 ± 0,0 | 0,500 ± 0,0 | 0,786 ±0,27 |
| AUC0-1, (мкм\*ч) | 0,663 ± 0,49 | 3,63 ± 2,0 | 6,19± 1,5 | 26,3 ± 17 |
| t1/2 (ч) | - | 0,846 ± 0,24 | 0,752±0,16 | 1,23 ± 0,44 |
| 175 | Сmax, (мкм) | 0,588 ± 0,19 | 3,48±1,1 | 4,46 ± 0,89 | 11,5 ± 7,3 |
| Tmax (ч) | 0,571 ±0,19 | 0,643 ± 0,24 | 0,786 ± 0,27 | 0,917 ± 0,20 |
| AUC0-1, (мкм\*ч) | 1,07 ±0,72 | 8,10± 3,9 | 11,0± 2,2 | 38,8 ± 22 |
| t1/2 (ч) | 0,965 ± 0,22 | 1,08±0,24 | 1,09±0,21 | 1,48 ± 0,28 |

**Таблица 3-2.** Изучение токсикокинетики на собаках породы Бигль [1].

| **Пол** | **День** | **Параметр** | **5 мг/кг** | **15 мг/кг** | **30 мг/кг** | **60 мг/кг** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Самцы | 0 | Сmax, (мкм) | 0,0116 | 0,0918 | 0,209 | 0,501 |
| Tmax (ч) | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
| AUC0-t, (мкм\*ч) | 0,00823 | 0,0902 | 0,298 | 1,07 |
| t1/2 (ч) | - | 0,358 | 1,07 | 0,787 |
| 27 | Сmax, (мкм) | 0,0139 | 0,0707 | 0,188 | 0,400 |
| Tmax (ч) | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
| AUC0-t, (мкм\*ч) | 0,00919 | 0,092 | 0,237 | 0,720 |
| t1/2 (ч) | - | 0,887 | 1,94 | 0,899 |
| 181 | Сmax, (мкм) | 0,0492 | 0,165 | 0,500 | 0,707 |
| Tmax (ч) | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
| AUC0-t, (мкм\*ч) | 0,0533 | 0,296 | 0,662 | 1,32 |
| t1/2 (ч) | 1,04 | 1,33 | 1,11 | 1,77 |
| Самки | 0 | Сmax, (мкм) | 0,0968 | 0,660 | 2,83 | 3,03 |
| Tmax (ч) | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
| AUC0-t, (мкм\*ч) | 0,113 | 0,832 | 3,33 | 14,1 |
| t1/2 (ч) | 0,931 | 1,98 | 1,22 | 1,07 |
| 27 | Сmax, (мкм) | 0,116 | 0,821 | 1,11 | 2,65 |
| Tmax (ч) | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
| AUC0-t, (мкм\*ч) | 0,130 | 1,03 | 2,41 | 10,1 |
| t1/2 (ч) | 0,829 | 1,10 | 1,26 | 1,15 |
| 181 | Сmax, (мкм) | 0,209 | 1,72 | 4,98 | 6,11 |
| Tmax (ч) | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
| AUC0-t, (мкм\*ч) | 0,361 | 2,33 | 7,40 | 25,8 |
| t1/2 (ч) | 1,79 | 1,66 | 1,47 | 1,40 |

### 3.3.9. Прочие исследования

#### 3.3.9.1. Фототоксичность

Нет данных.

#### 3.3.9.2. Иммунотоксичность

Никаких специализированных исследований иммунотоксичности представлено не было. Лимфопения с сопутствующим воздействием на лимфоидную ткань была характерной чертой исследований токсичности. Основываясь на одном исследовании на собаках, популяции В-клеток практически не изменились, в то время как общая популяция Т-клеток (хелперные Т-клетки и цитотоксические Т-клетки, но комплексное иммунофенотипирование не проводилось) была снижена в кровотоке. Иммунокомпетентность непосредственно не оценивалась, но снижение количества циркулирующих Т-лимфоцитов и признаки заражения условно-патогенными клещами у собак после длительного лечения руксолитинибом позволяют предположить наличие некоторого нарушения иммунной системы. Хотя уровни В-клеток не были затронуты, функция В-клеток напрямую не оценивалась. Данные свидетельствуют о том, что клиническое применение руксолитиниба может быть связано с повышенным риском инфицирования[1].

#### 3.3.9.3. Токсичность метаболитов

Основные циркулирующие метаболиты человека были фармакологически активны, но с меньшей активностью, чем исходное вещество [1]. Таким образом, не ожидается дополнительной токсичности руксолитиниба, связанной с токсичностью его метаболитов.

#### 3.3.9.4. Токсичность примесей

Руксолитиниб имеет один хиральный центр, а лекарственное вещество представляет собой R-энантиомер. В лекарственной субстанции присутствует небольшое количество S-энантиомера, что считается токсикологически приемлемым [1].

## Список литературы

1. Australian Public Assessment Report for Ruxolitinib Proprietary Product Name: Jakavi Sponsor: Novartis Pty Ltd. 2014.
2. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 202192Orig1s000 PHARMACOLOGY REVIEW(S)202192Orig1s000PharmR.pdf (fda.gov)  
   https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2011/202192Orig1s000ClinPharmR.pdf
3. EMA. Summary of product characteristics. Jakavi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information\_en.pdf
4. https://www.novartis.ca/sites/www.novartis.ca/files/jakavi\_scrip\_e.pdf
5. Morton, D., C.L. Alden, A.J. Roth and T. Usui. (2002) The Tg rasH2 mouse in cancer hazard identification. Toxicol. Pathol. 30: 139‒146.
6. NIH; DailyMed. Current Medication Information for Jakafi (Ruxolitinib) Tablet (Updated: December 2014). Available from, as of July 28, 2015: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f1c82580-87ae-11e0-bc84-0002a5d5c51b>.
7. MacDonald, J., J.E. French, R.J. Gerson et al. (2004) The utility of genetically modified mouse assays for identifying human carcinogens: a basic understanding and path forward. Toxicol. Sci. 77: 188‒194.

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-RXL, таблетки, 5 мг, 15 мг, 20 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-RXL, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат руксолитиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Джакави®, таблетки, 5 мг, 15 мг, 20 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария), которому DT-RXL полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и качественному составу вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата руксолитиниба.

Клиническая разработка руксолитиниба включала многочисленные исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий и влияния пищи у здоровых добровольцев, исследования многократных доз и фармакокинетики у пациентов с «реакцией трансплантат против хозяина», исследования II фазы для подбора дозы препарата, а также ключевые исследования III фазы у пациентов с миелофиброзом, истинной полицитемией и острой и хронической «реакцией трансплантат против хозяина», на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения руксолитиниба.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев руксолитиниб хорошо переносился в дозах до 25 мг 2 раза в сутки. Один доброволец, принимавший руксолитиниб в дозе 50 мг 2 раза в день, прекратил исследование по причине развития нейтропении 4 степени. Стоит отметить, что доза 100 мг 1 раз в день переносилась здоровыми добровольцами хорошо. Частота прекращения участия в КИ пациентами c миелофиброзом по причине развития нежелательных явлений в первый год терапии в среднем составила 4%. У пациентов руксолитиниб применялся в виде многократных доз от 5 мг до 20 мг 2 раза в день.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, руксолитиниб быстро всасывается после приема внутрь, Сmах достигается через 1 час, пероральная биодоступность составляет 95 % или более. Средняя Сmах и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) повышаются пропорционально в диапазоне доз от 5 до 200 мг. Более 99 % перорально принимаемого руксолитиниба подвергается метаболизму, опосредованному CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2C9. После введения однократной дозы меченого радиоактивной меткой руксолитиниба большая часть (74 %) радиоактивности определялась в моче (выводилось почками), и 22 % выводилось через кишечник. Неизмененное вещество составило менее чем 1 % общего выведенного препарата. Период полувыведения (T1/2) руксолитиниба составляет приблизительно 3 часа, а средний T1/2 его метаболитов – примерно 5,8 часа.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности руксолитиниба (Джакави®) были проведены у пациентов с миелофиброзом, истинной полицитемией и острой и хронической «реакцией трансплантат против хозяина».

В клинических исследованиях 2 и 3 фазы приняли участие 528 пациентов с миелофиброзом, 381 пациент с истинной полицитемией и 687 пациента с реакцией «трансплантат против хозяина». Средний возраст пациентов с миелофиброзом составил 66-68 лет (от 35 до 91 года), у пациентов с истинной полицитемией – 60 лет (от 33 до 90 лет), а у пациентов с острой реакцией «трансплантат против хозяина» составлял 58 лет (от 18 до 73 лет), у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» составил 49 лет (от 12 до 76 лет). В исследованиях сравнивали эффективность и безопасность руксолитиниба в сравнении с плацебо или наилучшей доступной терапией. Руксолитиниб назначался в дозах от 5 до 20 мг 2 раза в сутки.

Первичной точкой в исследованиях пациентов с МФ было снижение длины пальпируемой селезенки. Во всех исследованиях отмечено статистически значимое преимущество применения руксолитиниба по сравнению с плацебо. Количество пациентов со снижением объема селезенки на ≥ 35 % по сравнению с исходным уровнем составляло от 25,8% до 41,9%. Вероятность сохранения ответа селезенки (снижение ≥ 35 %) на руксолитиниб в течение не менее 24 недель составила 89 % в группе COMFORT-I и 87 % в группе COMFORT-II; 52 % сохраняли реакцию селезенки в течение как минимум 48 недель в COMFORT-II. Вторичные конечные точки у пациентов с истинной полицитемией – контроль гематокрита, – был достигнут у 60 % пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 18,8 % в группе наилучшей доступной терапии (НДТ), а уменьшение объема селезенки – на ≥ 35 % было достигнуто у 40 % пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 0,9 % в группе НДТ. Обе ключевые вторичные конечные точки также были достигнуты на неделе 32 и сохранили свой ответ через 48 недель после рандомизации.

Руксолитиниб применяется для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с острой РТПХ (оРТПХ) или хронической РТПХ (хРТПХ), у которых неадекватная реакция на кортикостероиды или другую системную терапию. Проводилось несколько клинических исследований: исследование фазы 2 REACH1 и фазы 3 REACH2 и REACH3, подтвердивших эффективность и безопасность руксолитиниба при РТПХ. В исследовании REACH1 на 28-й день у 39 пациентов (54,9 %; 95 % ДИ, 42,7–66,8 %) был полный ответ (ПО). Наилучшая частота общего ответа (ЧОО) в любое время составила 73,2 % (95 % ДИ, 61,4 %-83,1 %; ЧО 56,3 %, ПО 56,3 %). Ответы наблюдались на коже (61,1 %), верхних (45,5 %) и нижних (46,0 %) ЖКТ и печени (26,7 %). Медиана воздействия составила 345 дней. В исследовании REACH2 ЧОО на 28-й день лечения была выше в группе руксолитиниба (62,3 %) по сравнению с группой НДТ (39,4 %, p < 0,0001, ОР: 2,64; 95 % ДИ: 1,65, 4,22). Также была более высокая доля полных респондентов в группе руксолитиниба (34,4 %) по сравнению с группой НДТ (19,4 %). В исследовании REACH3 ЧОО на 24-й неделе была выше в группе руксолитиниба (49,7 %) по сравнению с группой НДТ (25,6 %). Между группами лечения наблюдалась статистически значимая разница (p < 0,0001, ОР: 2,99; 9 5% ДИ: 1,86, 4,80).

К настоящему моменту доступны данные о безопасности руксолитиниба, полученные в ходе клинических исследований руксолитиниба и в ходе постмаркетингового наблюдения.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): инфекции мочевыводящих путей, опоясывающий лишай, пневмония, цитомегаловирусная инфекция, сепсис, анемия, тромбоцитопения, нейтропения, кровотечения (все виды, в том числе кровотечения из желудочно-кишечного тракта), увеличение массы тела, головокружение, головная боль, вертиго, одышка, повышение активности липазы, кровоподтеки, повышение АЛТ, повышение АСТ, повышение уровня креатинфосфокиназы, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, артериальная гипертензия, усталость, панцитопения, внутричерепное кровоизлияние, нарушение равновесия, кашель, носовое кровотечение, метеоризм, мышечные спазмы, артралгии, астения, отеки (в том числе периферические отеки).

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были: туберкулез, болезнь Меньера, реактивация вируса гепатита В.

## 4.1. Фармакокинетика у человека

Фармакокинетика руксолитиниба всесторонне описана у здоровых добровольцев и пациентов.

### 4.1.1. Всасывание

Руксолитиниб относится к 1 классу молекул по биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutical Classification System) с высокой проницаемостью и высокой растворимостью. В клинических исследованиях (КИ) руксолитиниб быстро всасывался после приема внутрь со временем достижения максимальной концентрации (Сmах) приблизительно 1 час (Tmax). Пероральная биодоступность составляет 95 % или более. Средняя Сmах и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) повышаются пропорционально в диапазоне доз от 5 до 200 мг [1]. Сmах колебалась от 205 нМ до 7100 нМ, а AUC варьировалась от 862 нМ\*час до 30700 нМ\*час при разовой дозе в диапазоне от 5 мг до 200 мг [2]. При применении руксолитиниба одновременно с пищей с высоким содержанием жиров наблюдались клинически незначимые изменения фармакокинетики (ФК) руксолитиниба: средняя Сmах незначительно снижалась (24 %), в то время как AUC практически не изменялась (повышалась на 4 %) [1].

### 4.1.2. Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии составил 72 л у пациентов с МФ с межиндивидуальной вариабельностью (CV) 29,4 % и 75 л у пациентов с ИП, межиндивидуальная CV у данных пациентов составила 22,6 %. В клинически значимых концентрациях связь руксолитиниба с белками *in vitro* (в основном с альбумином) составила приблизительно 97 %. В исследовании у животных было показано, что руксолитиниба не проникает через гематоэнцефалический барьер [1, 2].

### 4.1.3. Метаболизм

Более 99 % перорально принимаемого руксолитиниба подвергается метаболизму, опосредованному CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2C9 [2, 19]. Основными циркулирующими метаболитами в плазме крови человека были М18, образующиеся в результате 2-гидроксилирования, и М16 и М27 (стереоизомеры), образующиеся в результате 3-гидроксилирования. Другие идентифицированные метаболиты включают M9 и M49, которые образуются в результате гидроксилирования и образования кетонов. Не все структуры метаболитов полностью охарактеризованы, и предполагается, что многие метаболиты существуют в виде стереоизомеров [3].

После приема препарата внутрь в крови циркулирует 60 % руксолитиниба в неизмененном виде. В крови человека определены 2 основных активных метаболита руксолитиниба, составляющих 25 % и 11 % AUC. Фармакологическая активность руксолитиниба на 18 % складывается из активности его метаболитов. В клинически значимых концентрациях руксолитиниба не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 и не является мощным индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4 [1]. Метаболиты руксолитиниба сохраняют ингибирующую активность в отношении JAK1 и JAk2 в меньшей степени, чем исходный препарат [4]. Данные *in vitro* показывают, что руксолитиниба может ингибировать P-gp и BCRP [1].

### 4.1.4. Выведение

После введения однократной дозы меченого радиоактивной меткой руксолитиниба большая часть (74 %) радиоактивности определялась в моче (выводилось почками), и 22 % выводилось через кишечник. Неизмененное вещество составило менее чем 1 % общего выведенного препарата. Период полувыведения (T1/2) руксолитиниба составляет приблизительно 3 часа [1], а средний T1/2 его метаболитов – примерно 5,8 часа.

### 4.1.5. Линейность фармакокинетики

ФК руксолитиниба изменяется пропорционально вводимым (однократно, многократно) дозам [1, 2].

### 4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов

#### 4.1.6.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы

*Влияние возраста, пола или расы*

На основании исследований на здоровых добровольцах не наблюдалось существенных различий в ФК руксолитиниба в зависимости от пола и расы. В популяционной фармакокинетической оценке у пациентов с МФ не было выявлено никакой связи между пероральным клиренсом и возрастом или расой пациента [1]. Клиренс руксолитиниба составил 17,7 л/ч у женщин и 22,1 л/ч у мужчин с МФ (межсубъектная CV = 39 %); 12,7 л/ч (CV = 42 %) у пациентов с ИП и 11,9 л/ч (CV = 43 %) у пациентов с острой РТПХ [2]. Воздействие было увеличено у пациентов с РТПХ с низкой площадью поверхности тела (ППТ). У субъектов с ППП 1 м2, 1,25 м2 и 1,5 м2 прогнозируемое среднее воздействие (AUC) было соответственно на 31 %, 22 % и 12 % выше, чем у типичного взрослого (1,79 м2).

*Пациенты в возрасте <18 лет*

Эффективность и безопасность препарата руксолитиниба у пациентов младше 18 лет с МФ и ИП не установлена. Профиль ФК, наблюдаемый у подростков с острой или хронической РТПХ, был сопоставим с общей популяцией пациентов.

Применение руксолитиниба у детей с острой или хронической РТПХ в возрасте до 12 лет еще не изучалось.

#### 4.1.6.2. Почечная недостаточность

AUC метаболитов руксолитиниба повышается с увеличением степени тяжести нарушения функции почек и достигает существенных значений у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе. руксолитиниба не выводится посредством диализа. Для пациентов с тяжелой и терминальной стадиями почечной недостаточности (КК (клиренс креатинина) менее 30 мл/мин) рекомендуется коррекция дозы руксолитиниба [5].

#### 4.1.6.3. Печеночная недостаточность

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

Вне зависимости от степени поражения печени у пациентов с РТПХ не выявлено влияние на параметры популяционной фармакокинетической модели [5].

**4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

*Средства, которые могут изменить концентрацию руксолитиниба в плазме крови*

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4: у здоровых добровольцев прием кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 4 дней, приводил к повышению AUC руксолитиниба на 91 % и удлинению T1/2 с 3,7 ч до 6,0 ч.

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

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

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

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

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

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

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

У здоровых добровольцев, получавших рифампицин, мощный индуктор изофермента CYP3A4, в дозе 600 мг 1 раз в день в течение 10 дней AUC руксолитиниба после приема однократной дозы уменьшалась на 71 % и T1/2 снижался с 3,3 ч до 1,7 ч. Относительное количество активных метаболитов повышалось по отношению к исходному веществу.

Р-гликопротеин и другие белки-переносчики: не рекомендуется коррекция дозы при применении руксолитиниба одновременно с лекарственными средствами (ЛС), взаимодействующими с P-gp и другими белками-переносчиками.

*Другие изученные лекарственные взаимодействия*

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

Пероральные контрацептивы: исследование у здоровых добровольцев продемонстрировало отсутствие влияния руксолитиниба на ФК пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и левоноргестрел, в связи с чем не ожидается снижения эффективности пероральных контрацептивов с данной комбинацией действующих веществ при одновременном применении с руксолитиниба [1].

## 4.2. Фармакодинамика у человека

Руксолитиниб является противоопухолевым средством, которое ингибирует пролиферацию клеток, индуцирует апоптоз злокачественных клеток и снижает уровень провоспалительных цитокинов в плазме путем ингибирования JAK-индуцированного фосфорилирования преобразователя сигнала и активатора транскрипции (STAT) [19]. Ингибирование фосфорилирования STAT3, которое используется в качестве маркера активности JAK, 2 под действием руксолитиниба достигается через два часа после введения дозы, которое возвращается к исходному уровню через 10 часов у пациентов с миелофиброзом (МФ) и истинной полицитемией (ИП), что указывает на отсутствие кумуляции как исходного вещества, так и его метаболитов [1].

В клинических испытаниях руксолитиниб уменьшал спленомегалию и улучшал симптомы МФ [19]. Исходное повышение концентрации маркеров воспалительного процесса, таких как ФНО- альфа, ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ), наблюдающееся у пациентов с МФ и ИП, снижается после лечения руксолитиниба [1]. руксолитиниба ингибирует как мутантный, так и дикий тип JAK2 4; однако было показано, что мутация JAK2V617F, которая часто наблюдается примерно у 50 % пациентов с МФ, снижает чувствительность руксолитиниба, что также может быть связано с возможной резистентностью к лечению ингибиторами JAK [20]. У пациентов с МФ не отмечалось формирования резистентности к фармакодинамическим эффектам руксолитиниба.

В клиническом исследовании не отмечалось удлинения QT/QTc интервала при применении руксолитиниба однократно в супратерапевтических дозах (200 мг), что указывает на отсутствие влияния на реполяризацию миокарда [1].

**4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Нет данных.

## 4.3. Безопасность и эффективность

В клинических исследованиях 2 и 3 фазы приняли участие 528 пациентов с миелофиброзом, 381 пациент с истинной полицитемией и 782 пациента с реакцией «трансплантат против хозяина». Средний возраст пациентов с миелофиброзом составил 66-68 лет (от 35 до 91 года), у пациентов с истинной полицитемией – 60 лет (от 33 до 90 лет), а у пациентов с острой реакцией «трансплантат против хозяина» составлял 58 лет (от 18 до 73 лет), у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» составил 49 лет (от 12 до 76 лет). В исследованиях сравнивали эффективность и безопасность руксолитиниба в сравнении с плацебо или наилучшей доступной терапией.

### 4.3.1. Клиническая эффективность

Руксолитиниб – ингибитор цитокин-индуцированного фосфорилирования STAT3, не обладает кумулятивным действием, как исходного вещества, так и его метаболитов. Руксолитиниб снижал концентрации маркеров воспалительного процесса, таких как ФНО-альфа, ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ), наблюдающееся у пациентов с МФ и ИП. У пациентов с МФ не отмечалось формирования резистентности к фармакодинамическим эффектам руксолитиниба. В КИ не отмечалось удлинения QT/QTc интервала при применении руксолитиниба однократно в супратерапевтических дозах (200 мг), что указывает на отсутствие влияния на реполяризацию миокарда.

Руксолитиниб применяется для лечения связанной с заболеванием спленомегалии или симптомов у взрослых пациентов с первичным МФ (также известным как хронический идиопатический МФ), МФ после ИП или МФ после эссенциальной тромбоцитемии. В клинических исследованиях приняло участие порядка 528 пациентов с МФ. Первичной точкой в исследованиях было снижение длины пальпируемой селезенки. Во всех исследованиях отмечено статистически значимое преимущество применения руксолитиниба по сравнению с плацебо. Количество пациентов со снижения объема селезенки на ≥ 35 % по сравнению с исходным уровнем составляло от 25,8% до 41,9%. Вероятность сохранения ответа селезенки (снижение ≥ 35 %) на руксолитиниб в течение не менее 24 недель составила 89 % в группе COMFORT-I и 87 % в группе COMFORT-II; 52 % сохраняли реакцию селезенки в течение как минимум 48 недель в COMFORT-II.

Руксолитиниб применяется для лечения пациентов с ИП с резистентностью или непереносимостью гидроксимочевины. Безопасность и эффективность руксолитиниба для лечения ИП оценивали в рандомизированном открытом исследовании фазы 3 с активным контролем (RESPONSE) у 222 пациентов. 110 пациентов были рандомизированы в группу руксолитиниба и 112 пациентов в группу НДТ. Контроль гематокрита был достигнут у 60 % пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 18,8 % в группе наилучшей доступной терапии (НДТ), а уменьшение объема селезенки на ≥ 35 % было достигнуто у 40 % пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 0,9 % в группе НДТ. Обе ключевые вторичные конечные точки также были достигнуты на неделе 32 и сохранили свой ответ через 48 недель после рандомизации.

Руксолитиниб применяется для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с острой РТПХ (оРТПХ) или хронической РТПХ (хРТПХ), у которых неадекватная реакция на кортикостероиды или другую системную терапию. Проводилось несколько клинических исследований: исследование фазы 2 REACH1 и фазы 3 REACH2 и REACH3, подтвердивших эффективность и безопасность руксолитиниба при РТПХ. Проводилось несколько клинических исследований: исследование фазы 2 REACH1 и фазы 3 REACH2 и REACH3, подтвердивших эффективность и безопасность руксолитиниба при РТПХ. Общее количество пациентов составило 687 человек. В исследовании REACH1 на 28-й день у 39 пациентов (54,9 %; 95 % ДИ, 42,7–66,8 %) был полный ответ (ПО). Наилучшая частота общего ответа (ЧОО) в любое время составила 73,2 % (95 % ДИ, 61,4 %-83,1 %; ЧО 56,3 %, ПО 56,3 %). Ответы наблюдались на коже (61,1 %), верхних (45,5 %) и нижних (46,0 %) ЖКТ и печени (26,7 %). Медиана воздействия составила 345 дней. В исследовании REACH2 ЧОО на 28-й день лечения была выше в группе руксолитиниба (62,3 %) по сравнению с группой НДТ (39,4 %, p < 0,0001, ОР: 2,64; 95 % ДИ: 1,65, 4,22). Также была более высокая доля полных респондентов в группе руксолитиниба (34,4 %) по сравнению с группой НДТ (19,4 %). В исследовании REACH3 ЧОО на 24-й неделе была выше в группе руксолитиниба (49,7 %) по сравнению с группой НДТ (25,6 %). Между группами лечения наблюдалась статистически значимая разница (p < 0,0001, ОР: 2,99; 9 5% ДИ: 1,86, 4,80).

#### 4.3.1.1. Миелофиброз

Руксолитиниб применяется для лечения связанной с заболеванием спленомегалии или симптомов у взрослых пациентов с первичным МФ, МФ после ИП или МФ после эссенциальной тромбоцитемии.

Эффективность и безопасность руксолитиниба была доказана у пациентов с МФ в открытом исследовании фазы 2 ROBUST (N = 48), проведенным в Великобритании. На 48 неделе 57 % пациентов с заболеванием промежуточного риска 1 и 50 % всех пациентов достигли комбинированной первичной конечной точки ≥ 50% уменьшения пальпируемой длины селезенки и/или ≥ 50 % уменьшения формы оценки симптомов МФ. TSS от исходного уровня без существенных различий между группами риска (p = 0,599). Уменьшение пальпируемой длины селезенки на ≥ 50% на 48-й неделе наблюдалось у 50 % пациентов с МФ промежуточного риска 1 и у 39,6 % всех пациентов. Среднее уменьшение пальпируемой длины селезенки составило 51,6 % среди пациентов с заболеванием промежуточного риска 1 и 46,7 % в общей популяции. При последней доступной оценке у 79 % популяции пациентов, включая всех пациентов с заболеванием промежуточного риска 1, было некоторое уменьшение пальпируемой длины селезенки; у 4 из 14 пациентов с заболеванием промежуточного риска 1 и у 7 из 21 пациента с заболеванием высокого риска было полное разрешение пальпируемой спленомегалии. На 48-й неделе у 20,8 % всех включенных в исследование пациентов, включая 21,4 % пациентов с МФ промежуточного риска 1, наблюдалось ≥ 50 %-ное снижение МФ TSS с абсолютным улучшением показателей отдельных симптомов, отражающим соответствующие улучшения в общей популяции исследования. Среди поддающихся оценке пациентов 55,6 % имели снижение TSS на ≥ 50 [16].

Эффективность и безопасность руксолитиниба была также доказана у пациентов с МФ в двух рандомизированных исследованиях фазы 3 (COMFORT-I и COMFORT-II) в сравнении с плацебо (сахарные таблетки) или наилушим доступным лечением (НДЛ) (гидроксимочевина, химиотерапевтический агент или глюкокортикоиды). В обоих исследованиях у пациентов была пальпируемая спленомегалия. Начальная доза руксолитиниба основывалась на количестве тромбоцитов. Пациенты с числом тромбоцитов от 100 до 200×109/л принимали руксолитиниб в дозе 15 мг два раза в сутки, а пациентам с количеством тромбоцитов выше 200×109/л —20 мг два раза в сутки. Затем дозу подбирали индивидуально на основе переносимости и эффективности: максимальные дозы 20 мг два раза в день для пациентов с количеством тромбоцитов 100-125×109/л, 10 мг два раза в день для пациентов с количеством тромбоцитов 75-100×109/л и 5 мг два раза в день для пациентов с количеством тромбоцитов 50-75×109/л.

COMFORT-I представляло собой двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемым исследованием с участием 309 пациентов, которые были невосприимчивы к доступной терапии [1]. Средний возраст составил 68 лет (от 40 до 91 года) [2].

COMFORT-II было открытым рандомизированным исследованием с участием 219 пациентов. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу руксолитиниба и НДТ. В группе наилучшей доступной терапии 47 % пациентов получали гидроксимочевину и 16 % пациентов получали глюкокортикоиды [1]. Средний возраст составил 66 лет (от 35 до 85 лет) [2].

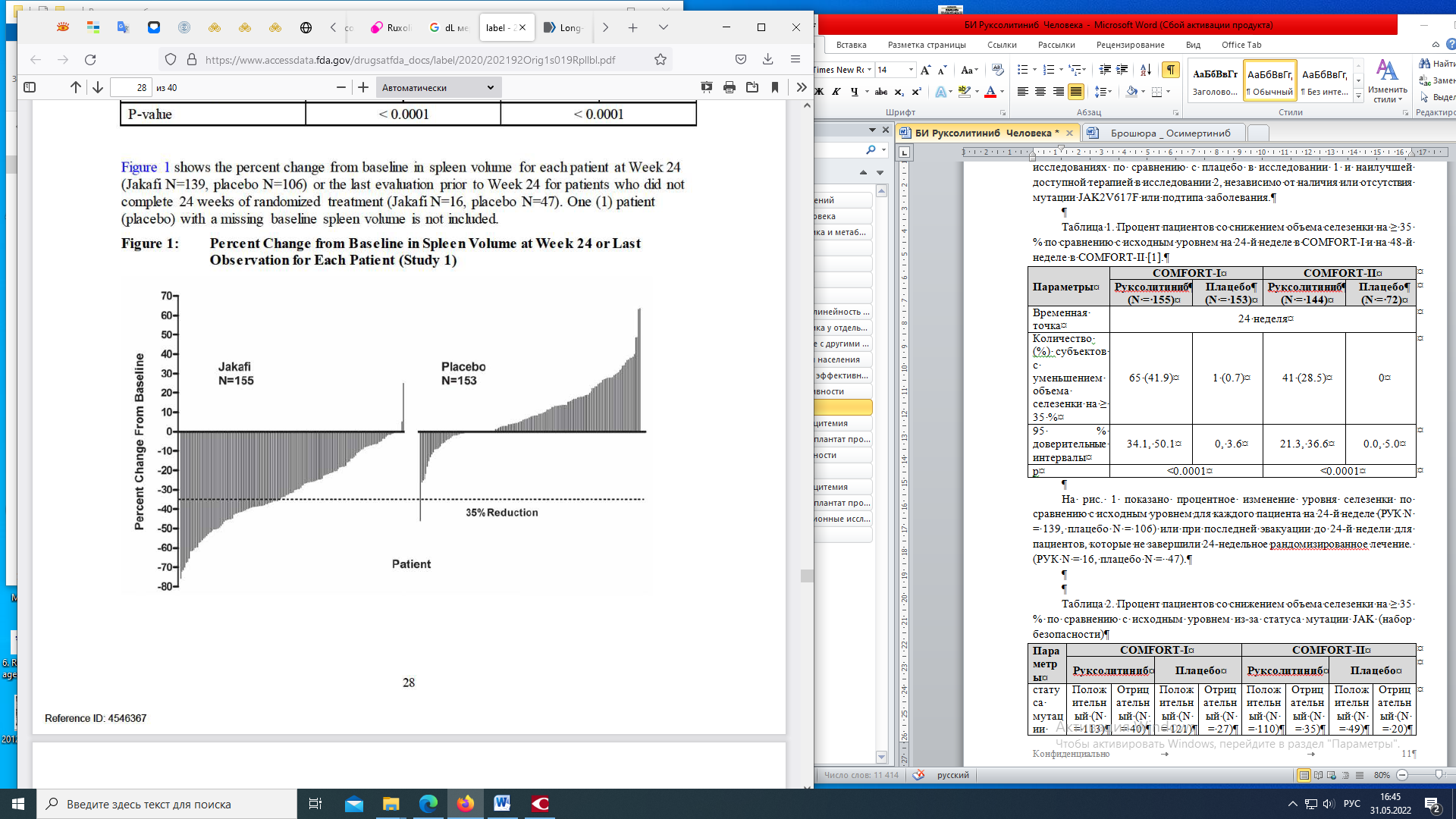
Значительно большая доля пациентов в группе руксолитиниба достигла снижения объема селезенки на ≥ 35 % по сравнению с исходным уровнем в обоих исследованиях по сравнению с плацебо в исследовании COMFORT-I и НДТ в исследовании COMFORT-II, независимо от наличия или отсутствия мутации JAK2V617F или подтипа заболевания. Вероятность сохранения ответа селезенки (снижение ≥ 35 %) на руксолитиниб в течение не менее 24 недель составила 89 % в группе COMFORT-I и 87 % в группе COMFORT-II; 52 % сохраняли реакцию селезенки в течение как минимум 48 недель в COMFORT-II.

**Таблица 4-1.** Процент пациентов со снижением объема селезенки на ≥ 35 % по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе в COMFORT-I и на 48-й неделе в COMFORT-II [1].

| **Параметры** | **COMFORT-I** | | **COMFORT-II** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Руксолитиниб**  **(N = 155)** | **Плацебо**  **(N = 153)** | **Руксолитиниб**  **(N = 144)** | **Плацебо**  **(N = 72)** |
| Временная точка | 24 неделя | | 48 неделя | |
| Количество (%) субъектов с уменьшением объема селезенки на ≥ 35 % | 65 (41,9) | 1 (0,7) | 41 (28.5) | 0 |
| 95 % доверительные интервалы | 34,1, 50,1 | 0, 3,6 | 21.3, 36.6 | 0.0, 5.0 |
| р | <0,0001 | | <0,0001 | |

На Рисунке 4-1 показано процентное изменение уровня селезенки по сравнению с исходным уровнем для каждого пациента на 24-й неделе (руксолитиниб N = 139, плацебо N = 106) или при последней терапии до 24-й недели для пациентов, которые не завершили 24-недельное рандомизированное лечение (руксолитиниб N = 16, плацебо N = 47).

**Рисунок 4-1.** Процентное изменение объема селезенки по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе или при последнем наблюдении для каждого пациента (COMFORT-I) [2].



**Таблица 4-2**. Процент пациентов со снижением объема селезенки на ≥ 35 % по сравнению с исходным уровнем из-за статуса мутации JAK [1].

| **Параметры** | **COMFORT-I** | | | | **COMFORT-II** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Руксолитиниб** | | **Плацебо** | | **Руксолитиниб** | | **Плацебо** | |
| статуса мутации JAK | Положительный (N = 113)  n (%) | Отрицательный (N = 40)  n (%) | Положительный (N = 121)  n (%) | Отрицательный (N = 27)  n (%) | Положительный (N = 110)  n (%) | Отрицательный (N = 35)  n (%) | Положительный (N = 49)  n (%) | Отрицательный (N = 20)  n (%) |
| Количество (%) субъектов с уменьшением объема селезенки на ≥ 35 % | 54  (47,8) | 11  (27,5) | 1  (0,80 | 0 | 36  (32,7) | 5  (14,3) | 0 | 0 |
| Временная точка | После 24 недель | | | | После 48 недель | | | |

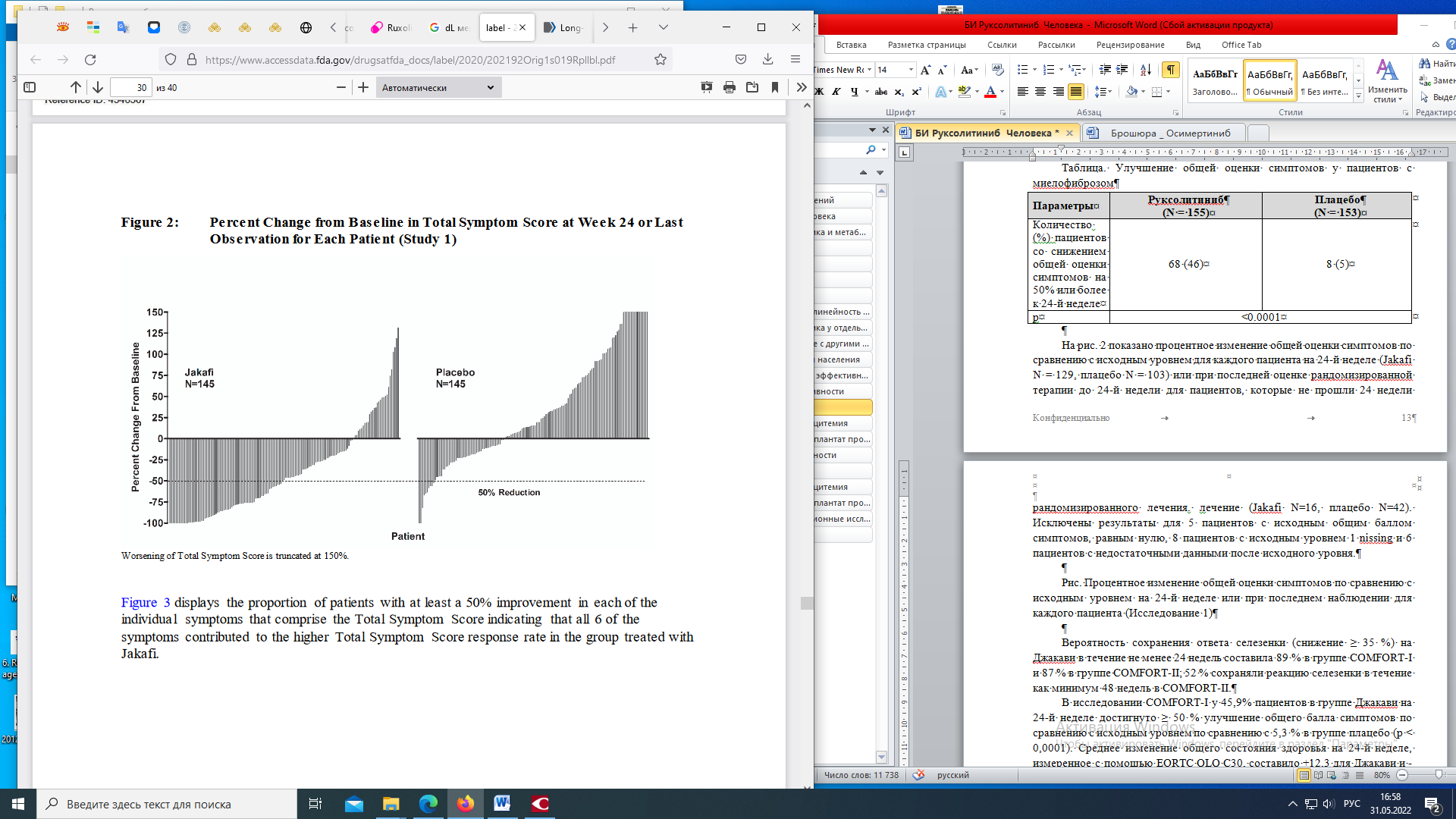
В начале исследования средняя общая оценка симптомов составила 18,0 % в группе руксолитиниба и 16,5 % в группе плацебо. У большей доли пациентов в группе руксолитиниба наблюдалось снижение общей оценки симптомов на 50 % или больше, чем в группе плацебо, при этом среднее время до ответа составляло менее 4 недель.

**Таблица 4-3.** Улучшение общей оценки симптомов у пациентов с миелофиброзом [1].

| **Параметры** | **Руксолитиниб**  **(N = 155)** | **Плацебо**  **(N = 153)** |
| --- | --- | --- |
| Количество (%) пациентов со снижением общей оценки симптомов на 50% или более к 24-й неделе | 68 (46) | 8 (5) |
| р | <0.0001 | |

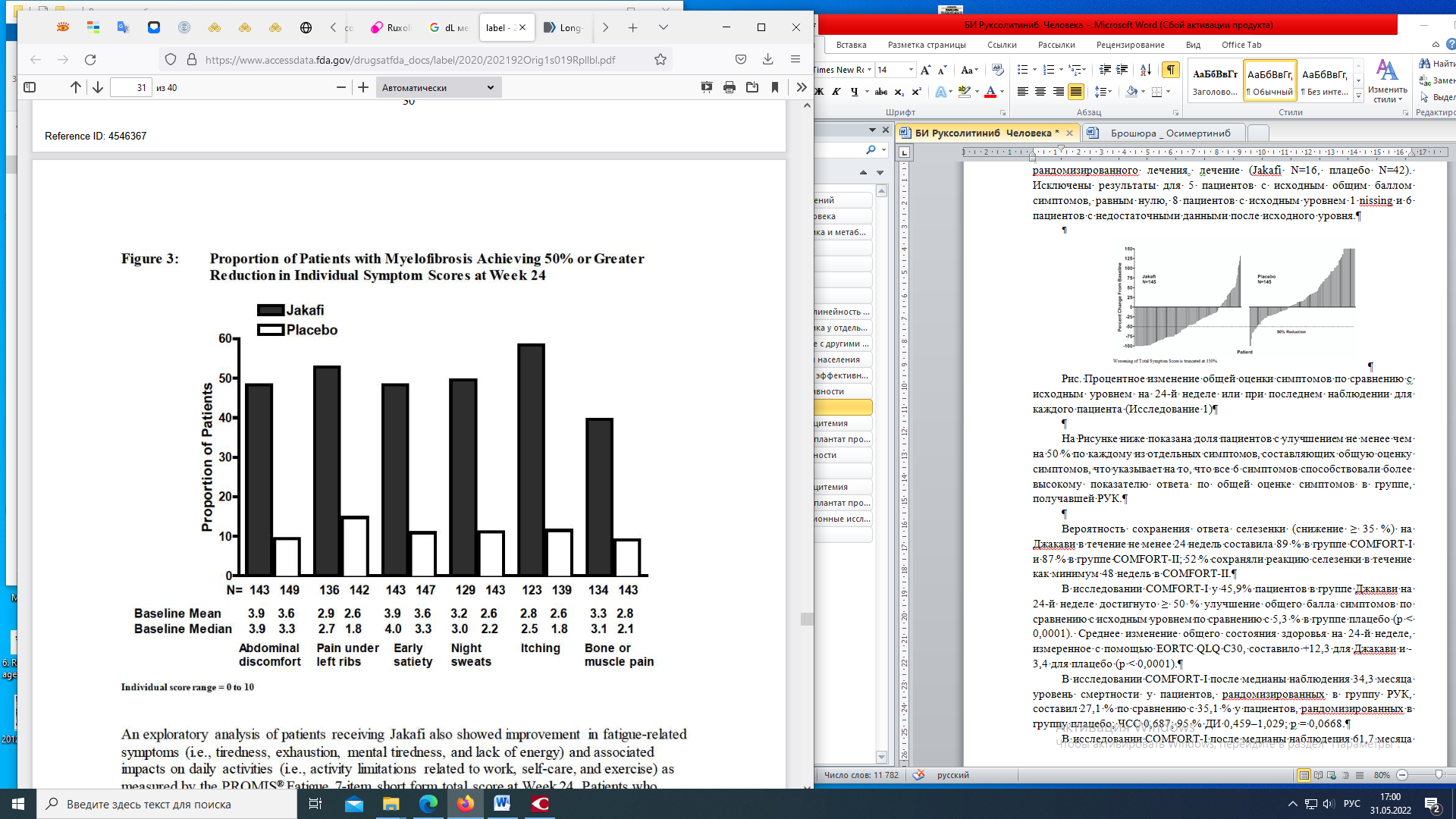
На Рисунке 4-2 показано процентное изменение общей оценки симптомов по сравнению с исходным уровнем для каждого пациента на 24-й неделе (руксолитиниб N = 129, плацебо N = 103) или при последней оценке рандомизированной терапии до 24-й недели для пациентов, которые не прошли 24 недели рандомизированного лечения (руксолитиниб N = 16, плацебо N = 42).

**Рисунок 4-2.** Процентное изменение общей оценки симптомов по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе или при последнем наблюдении для каждого пациента (COMFORT-I) [1].



На Рисунке 4-3 ниже показана доля пациентов с улучшением не менее чем на 50 % по каждому из отдельных симптомов, составляющих общую оценку симптомов, что указывает на то, что все 6 симптомов способствовали более высокому показателю ответа, по общей оценке, симптомов в группе, получавшей руксолитиниб.

**Рисунок 4-3.** Доля пациентов с миелофиброзом, у которых на 24-й неделе достигнуто 50% или более снижение индивидуальных показателей симптомов [2].



В исследовании COMFORT-I у 45,9 % пациентов в группе руксолитиниба на 24-й неделе достигнуто ≥ 50 % улучшение общего балла симптомов по сравнению с исходным уровнем по сравнению с 5,3 % в группе плацебо (p < 0,0001). Среднее изменение общего состояния здоровья на 24-й неделе, измеренное с помощью EORTC QLQ C30, составило + 12,3 для руксолитиниба и -3,4 для плацебо (p < 0,0001).

В исследовании COMFORT-I после медианы наблюдения 34,3 месяца уровень смертности у пациентов, рандомизированных в группу руксолитиниба, составил 27,1 % по сравнению с 35,1 % у пациентов, рандомизированных в группу плацебо; ОР 0,687; 95 % ДИ 0,459–1,029; р = 0,0668.

В исследовании COMFORT-I после медианы наблюдения 61,7 месяца уровень смертности среди пациентов, рандомизированных в группу лечения руксолитинибом, составил 44,5 % (69 из 155 пациентов) по сравнению с 53,2 % (82 из 154) в группе пациентов, рандомизированных в группу плацебо. Риск смерти в группе руксолитиниба снизился на 31 % по сравнению с плацебо (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,50–0,96; р = 0,025).

В исследовании COMFORT-II после медианы наблюдения 34,7 мес уровень смертности у пациентов, рандомизированных в группу лечения руксолитинибом, составил 19,9 % по сравнению с 30,1 % у пациентов, рандомизированных в группу наилучшего доступного лечения (НДЛ); ОР 0,48; 95 % ДИ 0,28–0,85; р = 0,009. В обоих исследованиях более низкие показатели смертности, отмеченные в группе руксолитиниба, были преимущественно обусловлены результатами, полученными в подгруппах пациентов с истинной полицитемией и постэссенциальной тромбоцитемией.

В исследовании COMFORT-II при медиане наблюдения 55,9 месяцев уровень смертности у пациентов, рандомизированных в группу лечения руксолитинибом, составил 40,4 % (59 из 146 пациентов) по сравнению с 47,9 % (35 из 73 пациентов) у пациентов, рандомизированных в группу НДЛ. Риск смерти в группе руксолитиниба снизился на 33 % по сравнению с группой НДЛ (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,44–1,02; р = 0,062) [1].

#### 4.3.1.2. Полицитемия истинная

Руксолитиниб применяется для лечения пациентов с ИП, у которых резистентность или непереносимость гидроксимочевины.

Безопасность и эффективность руксолитиниба для лечения ИП оценивали в рандомизированном открытом исследовании фазы 3 с активным контролем (RESPONSE) у 222 пациентов. 110 пациентов были рандомизированы в группу руксолитиниба и 112 пациентов в группу НДТ. Начальная доза руксолитиниба составляла 10 мг два раза в сутки. Затем дозу корректировали для отдельных пациентов в зависимости от переносимости и эффективности с максимальной дозой 25 мг два раза в сутки. НДТ выбиралась исследователем индивидуально для каждого пациента и включала гидроксимочевину (59,5 %), интерферон/пегилированный интерферон (11,7 %), анагрелид (7,2 %), пипоброман (1,8 %) и наблюдение (15,3 %). Средний возраст составил 60 лет (от 33 до 90 лет).

Исследование было разработано для измерения снижения потребности во флеботомии, начиная с 8-й недели и продолжающейся до 32-й недели, в дополнение к уменьшению объема селезенки не менее чем на 35 % на 32-й неделе.

Контроль гематокрита был достигнут у 60 % пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 18,8 % в группе НДТ, а уменьшение объема селезенки на ≥ 35 % было достигнуто у 40 % пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 0,9 % в группе НДТ (Рисунок 4-3).

Обе ключевые вторичные конечные точки также были достигнуты на неделе 32 и сохранили свой ответ через 48 недель после рандомизации. Доля пациентов, достигших полной гематологической ремиссии, составила 23,6 % в группе руксолитиниба по сравнению с 8,0 % в группе НДТ (p = 0,0013), а доля пациентов, достигших стойкого первичного ответа на 48-й неделе, составила 20 % в группе руксолитиниба и 0,9 % в группе НДТ (p < 0,0001).

**Рисунок 4-4.** Пациенты, достигшие первичной конечной точки и компонентов первичной конечной точки на 32-й неделе.

Бремя симптомов оценивали с общей шкалы симптомов MPN-SAF (TSS). На 32 неделе у 49 % и 64 % пациентов, получавших руксолитиниб, было достигнуто ≥ 50 % снижение TSS-14 и TSS-5 соответственно, по сравнению только с 5 % и 1 1% пациентов, получавших НДТ.

Восприятие пользы от лечения измеряли с помощью опросника «Общее впечатление пациентов об изменениях» (PGIC). 66 % пациентов, получавших руксолитиниб, по сравнению с 19 % пациентов, получавших НДТ, сообщили об улучшении состояния уже через четыре недели после начала лечения. Улучшение восприятия пользы лечения также было выше у пациентов, получавших руксолитиниб на 32-й неделе (78 % против 33 %) [1].

**Таблица 4-4.** Процент пациентов с истинной полицитемией, достигших первичных и ключевых вторичных конечных точек в исследовании RESPONSE [2].

| **Параметры** | **Руксолитиниб**  **(N = 110)** | **Наилучшая доступная терапия**  **(N = 112)** |
| --- | --- | --- |
| Количество (%) пациентов, достигших первичного ответа на 32-й неделе | 22 (23 %) | 1 (<1 %) |
| 95% ДИ частоты ответов (%) | (15 %, 32 %) | (0 %, 5 %) |
| р | <0.0001 | |
| Количество (%) пациентов, достигших первичного ответа на 48-й неделе | 22 (20 %) | 1 (<1 %) |
| 95% ДИ частоты ответов (%) | (13 %, 29 %) | (0 %, 5 %) |
| р | <0.0001 | |
| Количество (%) пациентов, достигших полной гематологической ремиссии на 32-й неделе | 26 (24 %) | 9 (8 %) |
| 95% ДИ частоты ответов (%) | (16 %, 33 %) | (4 %, 15 %) |
| р | 0.0016 | |

Дополнительные анализы исследования RESPONSE для оценки продолжительности ответа проводились на 80-й и 256-й неделе после рандомизации. Из 25 пациентов, у которых был достигнут первичный ответ на 32-й неделе, у 3 пациентов наблюдалось прогрессирование к 80-й неделе и у 6 пациентов к 256-й неделе. Вероятность сохранения ответа с 32-й по 80-ю и 256-ю неделю составила 92 % и 74 % соответственно.

**Таблица 4-5.** Длительность первичного ответа в исследовании RESPONSE.

| **Параметры** | **Руксолитиниб**  **(N = 110)** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **32 неделя** | **80 неделя** | **256 неделя** |
| Первичный ответ достигнут на 32-й неделе n/N (%) | 25/110 (23 %) | Не применимо | Не применимо |
| Пациенты, сохраняющие первичный ответ | Не применимо | 22/25 | 19/25 |
| Вероятность сохранения первичного ответа | Не применимо | 92 % | 74 % |

Второе рандомизированное открытое активно-контролируемое исследование фазы 3b (RESPONSE 2) было проведено у 149 пациентов с ИП, которые были резистентны или не переносили гидроксимочевину, но без ощутимой спленомегалии. Первичная конечная точка, определяемая как доля пациентов, достигших отсутствия необходимости флеботомии на 28-й неделе, была достигнута (62,2 % в группе руксолитиниба по сравнению с 18,7 % в группе НДТ). Ключевая вторичная конечная точка, определяемая как доля пациентов, достигших полной гематологической ремиссии на 28-й неделе, также была достигнута (23,0 % в группе руксолитиниба против 5,3 % в группе НДТ) [1].

Препарат продемонстрировал потенциал значительного улучшения безопасности или эффективности по сравнению с доступной терапией при лечении ИП [14].

#### 4.3.1.3. Трансплантат против хозяина (РТПХ)

Руксолитиниб применяется для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с острой РТПХ (оРТПХ) или хронической РТПХ (хРТПХ), у которых неадекватная реакция на кортикостероиды или другую системную терапию [1].

Несколько ретроспективных клинических исследований оценивали лечение руксолитинибом у пациентов с оРТПХ или оРТПХ. Ретроспективное исследование, проведенное в 19 центрах трансплантации стволовых клеток в Европе и США, оценило исходы у 95 пациентов с РТПХ, получавших руксолитинибом. У пациентов с оРТПХ частотой общего ответа (ЧОО) составила 81,5 % (45/54), в том числе частота полного ответа (ПО) — 46,3 % (25 пациентов). У пациентов с хРТПХ ЧОО составила 85,4 % (35/41), в том числе у 32 пациентов (78,0 %) с частичным ответом (ЧО) и у трех пациентов (7,3 %) с ПО. Оценка 6-месячной выживаемости и частота рецидивов РТПХ составила 79 (95 % ДИ: 67,3–90,7 %) и 6,8 % соответственно для пациентов с оРТПХ и 97,4 (95 % ДИ: 92,3–100 %) и 5,7 % соответственно для пациентов с хРТПХ. Кроме того, наблюдалась низкая частота рецидивов основного злокачественного новообразования (9,3 и 2,4 % у пациентов с оРТПХ и хРТПХ соответственно) [8]. Клинические улучшения при лечении руксолитинибом наблюдались у пациентов с оРТПХ в органах ЖКТ, печени или коже, а также у пациентов с оРТПХ в коже, печени, ЖКТ, легких или костно-мышечной ткани. Долгосрочное наблюдение (медиана: оРТПХ, 19 месяцев; оРТПХ, 24 месяца) показало, что у 41 % пациентов с оРТПХ и у 24 % с оРТПХ наблюдался постоянный ответ и не наблюдалось иммуносупрессии. Однолетняя общая выживаемость (ОВ) составила 62,4 (95 % ДИ: 49,4–75,4 %) и 92,7 % (95 % ДИ: 84,7–100 %) для оРТПХ и оРТПХ соответственно [9]. Побочными эффектами (НЯ) были в первую очередь реактивация цитомегаловируса (оРТПХ: 33 %; оРТПХ: 15 %), цитопения 3/4 степени (33 %; 7 %) и цитопения 1/2 степени (22 %; 10 %). Один пациент с хРТПХ умер от обострения РТПХ после прекращения приема руксолитиниба; остальные пациенты были успешно пролечены низкой поддерживающей дозой руксолитиниба или медленным снижением дозы после ответа на лечение [8].

Аналогичные результаты были получены у взрослых пациентов с оРТПХ или оРТПХ [10, 11, 12] и у детей с оРТПХ [13].

Проводилось несколько клинических исследований: исследование фазы 2 REACH1 и фазы 3 REACH2 и REACH3, подтвердивших эффективность и безопасность руксолитиниба при РТПХ. Три исследования REACH представляют собой крупнейшие и наиболее полные проспективные клинические испытания на сегодняшний день по оценке ингибитора JAK1/JAK2 в условиях РТПХ.

Исследование REACH1, проспективное открытое одногрупповое, многоцентровое исследование фазы 2, в котором оценивалась эффективность руксолитиниба в комбинации с кортикостероидами у пациентов с оРТПХ 2-4 степени, резистентной к стероидам [8]. 49 пациентам вводили по 5 мг руксолитиниба раза в день, с увеличением дозы до 10 мг два раза в день через три дня при отсутствии токсичности. Средний возраст был 58 лет (диапазон 18-73 лет).

На 28-й день у 39 пациентов (54,9 %; 95 % ДИ, 42,7–66,8 %) был ПО. Наилучшая ЧОО в любое время составила 73,2 % (95 % ДИ, 61,4 %-83,1 %; ЧО 56,3 %, ПО 56,3 %). Ответы наблюдались на коже (61,1 %), верхних (45,5 %) и нижних (46,0 %) ЖКТ и печени (26,7 %). Медиана воздействия составила 345 дней. Наиболее частыми побочными реакциями среди всех 71 участника исследования были инфекции (55 %) и отеки (51 %), а наиболее распространенными лабораторными отклонениями были анемия (75 %), тромбоцитопения (75 %) и нейтропения (58 %).

Оценка общей выживаемости через 6 и 12 месяцев составила 51,0 % (95 % ДИ, 38,7 %-62,1 %) и 42,6 % (95 % ДИ, 30,0 %-54,6 %) соответственно. Медиана выживаемости составила 7,6 (95 % ДИ, 3,1: оценка невозможна) месяцев. Вероятность того, что респонденты на 28-й день были живы через 6 и 12 месяцев, составила 73,2 % (95 % ДИ, 55,9–84,6 %) и 66,2 % (95 % ДИ, 47,8–79,4 %) соответственно. На 28-й день у 24 (55,8 %) из 43 пациентов, получавших руксолитиниб и кортикостероиды, наблюдалось снижение дозы кортикостероидов на 50 % или более по сравнению с исходным уровнем. Наиболее частыми НЯ, возникшими во время лечения, были анемия (64,8 %), тромбоцитопения (62,0 %), гипокалиемия (49,3 %), нейтропения (47,9 %) и периферические отеки (45,1 %). Рруксолитиниб вызывал устойчивый ответ и обнадеживающую выживаемость по сравнению с историческими данными у пациентов со стероид-резистентной РТПХ, у которых в остальном исходы были неудовлетворительными. Профиль безопасности соответствовал ожидаемому для руксолитиниба и данной популяции пациентов [7].

Исследование REACH2 – рандомизированное открытое многоцентровое исследование фазы 3 руксолитиниба в сравнении с наилучшей доступной терапией (НДТ) у пациентов с оРТПХ 2–4 степени после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) и недостаточного ответа на кортикостероиды и / или другие системные методы лечения.

309 пациентов были рандомизированы 1:1 в группу руксолитиниба (с начальной дозой – 10 мг два раза в сутки) или НДТ. Рефрактерность к кортикостероидам определяли, когда у пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания по крайней мере через 3 дня, отсутствие ответа через 7 дней или неудачное снижение дозы кортикостероидов.

Среди всех пациентов наиболее частыми органами, поражающими оРТПХ, были кожа (54,0 %) и нижние отделы ЖКТ (68,3 %). У большего числа пациентов в группе руксолитиниба была оРТПХ с поражением кожи (60,4 %) и печени (23,4 %), по сравнению с группой НДТ (кожа: 47,7 % и печень: 16,1 %).

REACH2 достиг своей основной цели. ЧОО на 28-й день лечения была выше в группе руксолитиниба (62,3 %) по сравнению с группой НДТ (39,4 %). Между группами лечения наблюдалась статистически значимая разница (p < 0,0001, двусторонний, ОР: 2,64; 95 % ДИ: 1,65, 4,22).

Также была более высокая доля полных респондентов в группе руксолитиниба (34,4 %) по сравнению с группой НДТ (19,4 %).

ЧОО на 28-й день составила 76 % для РТПХ 2 степени, 56 % для РТПХ 3 степени и 53 % для РТПХ 4 степени в группе руксолитиниба, 51 % для РТПХ 2 степени, 38 % для РТПХ 3 степени и 23 % для РТПХ 4 степени в группе НДТ.

Среди пациентов, не ответивших на 28-й день в группах руксолитиниба и НДТ, 2,6 % и 8,4 % имели прогрессирование заболевания соответственно.

**Таблица 4-6.** Общая частота ответов на 28-й день в REACH2.

| **Параметры** | **Руксолитиниб**  **N = 154** | | **Наилучшая доступная терапия**  **N = 155** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **n (%)** | **95 % (ДИ)** | **n (%)** | **95 % (ДИ)** |
| Общий ответ | 96 (62,3) | 54,2, 70,0 | 61 (39,4) | 31.6, 47.5 |
| ОШ (95 % ДИ) | 2,64 (1,65, 4,22) | | | |
| p-значение | p <0,0001 | | | |
| Полный ответ | 53 (34,4) | | 30 (19,40 | |
| Частичный ответ | 43 (27,9) | | 31 (20,0) | |

Исследование достигло своей ключевой вторичной конечной точки на основе анализа первичных данных. Стойкий ЧОО на 56-й день составила 39,6 % (9 5% ДИ: 31,8, 47,8) в группе руксолитиниба и 21,9 % (95 % ДИ: 15,7, 29,3) в группе НДТ. Между двумя группами лечения была статистически значимая разница (ОР: 2,38; 95 % ДИ: 1,43, 3,94; р = 0,0007). Доля пациентов с ПО составила 26,6 % в группе руксолитиниба по сравнению с 16,1 % в группе НДТ. В целом, 49 пациентов (31,6 %), первоначально рандомизированных в группу НДТ, перешли в группу руксолитиниба .

Исследование REACH3 – рандомизированное открытое многоцентровое исследование фазы 3 руксолитиниба в сравнении с наилучшей доступной терапией (НДТ) у пациентов с хРТПХ после аллоТГСК и недостаточного ответа на кортикостероиды и / или другие системные методы лечения.

329 пациентов с умеренной или тяжелой рефрактерной к кортикостероидам хРТПХ были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу руксолитиниба или НДТ. Рефрактерность к кортикостероидам определяли, когда у пациентов отсутствовал ответ или прогрессирование заболевания через 7 дней, или персистирование заболевания в течение 4 недель, или двукратное снижение дозы кортикостероидов. Начальная доза руксолитиниба составляла 10 мг два раза в сутки. Средний возраст составил 49 лет (от 12 до 76 лет).

REACH3 достиг своей основной цели. На момент первичного анализа (дата окончания сбора данных: 08 мая 2020 г.) ЧОО на 24-й неделе была выше в группе руксолитиниба (49,7 %) по сравнению с группой НДТ (25,6 %). Между группами лечения наблюдалась статистически значимая разница (стратифицированный критерий Кокрана-Мантеля-Хензеля p < 0,0001, двусторонний, ОШ: 2,99; 9 5% ДИ: 1,86, 4,80).

Среди не ответивших на цикл 7 день 1 в группах руксолитиниба и НДТ у 2,4 % и 12,8 % было прогрессирование заболевания соответственно.

**Таблица 4-7.** Общая частота ответов на цикл 7, день 1 в REACH3.

| **Параметры** | **Руксолитиниб**  **N = 165** | | **Наилучшая доступная терапия**  **N = 164** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **n (%)** | **95 % (ДИ)** | **n (%)** | **95 % (ДИ)** |
| Общий ответ | 82 (49,7) | 41,8, 57,6 | 42 (25,6) | 19.1, 33.0 |
| ОШ (95 % ДИ) | 2,99 (1,86, 4,80) | | | |
| p-значение | p <0,0001 | | | |
| Полный ответ | 11 (6,7) | | 5 (3,0 | |
| Частичный ответ | 71 (43,0) | | 37 (22,6) | |

Ключевая вторичная конечная точка продемонстрировала статистически значимое снижение риска руксолитиниба на 63 % по сравнению с НДТ (HR: 0,370; 95 % ДИ: 0,268, 0,510, p < 0,0001).

*Детская популяция*

У детей с РТПХ (12 лет и старше) безопасность и эффективность руксолитиниба подтверждаются данными рандомизированных исследований фазы 3 REACH2 и REACH3. В REACH2 ответы наблюдались на 28-й день у 4/5 пациентов-подростков с оРТПХ (3 имели ПО и 1 - ЧО) в группе руксолитиниба и у 3/4 пациентов-подростков (3 имели ПО) в группе НДТ. В REACH3 ответы наблюдались на 7-й день 1-го цикла у 3/4 пациентов-подростков с хРТПХ (у всех был ЧО) в руксолитиниба и у 2/8 пациентов-подростков (у обоих был ПО) в группе НДТ [1].

**4.3.2. Клиническая безопасность**

#### 4.3.2.1. Общее описание профиля безопасности

*Миелофиброз*

Безопасность руксолитиниба у пациентов с МФ была оценена в исследованиях фазы 2 (ROBUST) и фазы 3 (COMFORT-I и COMFORT-II).

Наиболее частыми побочными эффектами были анемия (45,8 %) и тромбоцитопения (37,5 %), что привело к одному и трем случаям прекращения приема препарата. Средние уровни тромбоцитов снизились примерно на 40 % по сравнению с исходным уровнем до 4-й недели, а затем стабилизировались. Средний уровень гемоглобина снизился на 10 % по сравнению с исходным уровнем к 12-й неделе, а затем восстановился до 5% ниже исходного уровня к 48-й неделе [17]. Инфекции были более распространены в исследовании ROBUST, чем в исследованиях COMFORT, включая в основном инфекции мочевыводящих путей (16,7 %) и инфекции нижних (14,6 %) или верхних (10,4 %) дыхательных путей. Следует отметить, что у одного пациента развилась прогрессирующая многоочаговая энцефалопатия [18], а у двух пациентов развился стафилококковый сепсис. Однако во время испытания не было зарегистрировано ни одного случая опоясывающего герпеса, гепатита В или туберкулеза [16]. Также были отмечены следующие НЯ: утомляемость, диарея, одышка, головная боль, головокружение и тошнота [15].

*Истинная полицитемия*

Безопасность руксолитиниба в исследовании фазы 3 (RESPONSE, RESPONSE 2) показали, что наиболее распространенными побочными эффектами, были низкий уровень эритроцитов (анемия) и низкий уровень тромбоцитов (тромбоцитопения). Наиболее распространенными побочными эффектами, не связанными с кровью, были головокружение, запор и опоясывающий лишай [14].

*Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ)*

В ретроспективных клинических исследованиях руксолитиниба у пациентов с оРТПХ или хРТПХ наблюдалась низкая частота рецидивов основного злокачественного новообразования (9,3 и 2,4 % у пациентов с оРТПХ и хРТПХ соответственно) [9]. Долгосрочное наблюдение (медиана: оРТПХ, 19 месяцев; оРТПХ, 24 месяца) показало, что не наблюдалось иммуносупрессии [10]. НЯ были в первую очередь – реактивация цитомегаловируса (оРТПХ: 33 %; оРТПХ: 15 %), цитопения 3/4 степени (33 %; 7 %) и цитопения 1/2 степени (22 %; 10 %). Один пациент с хРТПХ умер от обострения РТПХ после прекращения приема руксолитиниба ; остальные пациенты были успешно пролечены низкой поддерживающей дозой руксолитиниба или медленным снижением дозы после ответа на лечение [7].

В исследовании REACH1профиль безопасности соответствовал ожидаемому для руксолитиниба. У 53 пациентов (74,6 %) было по крайней мере 1 НЯ, появившееся во время исследования. НЯ привели к прекращению приема руксолитиниба, снижению дозы и отмене дозы у 23 (32,4 %), 25 (35,2 %) и 29 (40,8 %) пациентов соответственно. Тромботическая микроангиопатия была зарегистрирована у 2 пациентов (2,8 %). Наиболее частыми НЯ были анемия (64,8 %), тромбоцитопения (62,0 %) и нейтропения (47,9 %). Инфекционные заболевания наблюдались у 57 больных (80,3 %); наиболее частыми были цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция (19,7 %; ЦМВ-инфекция 12,7 %; ЦМВ-виремия 5,6 %; ретинит 1,4%), сепсис (12,7 %) и бактериемия (9,9). У двух пациентов были летальные НЯ (легочное кровотечение и сепсис [n = 1, каждый]), которые считались связанными как с руксолитинибом, так и с кортикостероидами [6].

Безопасность руксолитиниба у пациентов с РТПХ также была оценена в исследованиях 3 фазы REACH2 и REACH3.

***Основные результаты безопасности руксолитиниба***

Анемия

В клинических исследованиях фазы 3 при МФ среднее время до появления первой анемии 2 степени или выше по CTCAE составляло 1,5 месяца. Один пациент (0,3 %) прекратил лечение из-за анемии.

У пациентов, получавших руксолитиниб, среднее снижение уровня гемоглобина достигло надира примерно на 10 г/л ниже исходного уровня через 8–12 недель терапии, а затем постепенно восстановилось до нового равновесного состояния, которое было примерно на 5 г/л ниже исходного уровня. Такая закономерность наблюдалась у пациентов независимо от того, получали ли они гемотрансфузии во время терапии.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании COMFORT-I 60,6 % пациентов с МФ, получавших руксолитиниб, и 37,7 % пациентов с МФ, получавших плацебо, получали переливание эритроцитарной массы во время рандомизированного лечения. В исследовании COMFORT-II частота переливаний эритроцитарной массы составила 53,4 % в группе руксолитиниба и 41,1 % в группе наилучшей доступной терапии.

В рандомизированный период опорных исследований анемия у больных ИП встречалась реже, чем у больных МФ (40,8 % против 82,4 %). В популяции ИП события 3-й и 4-й степени по СТСАЕ были отмечены у 2,7 %, в то время как у пациентов с МФ частота составила 42,56 %.

В фазе 3 исследований острой и хронической РТПХ анемия 3 степени по CTCAE была зарегистрирована у 47,7 % и 14,8 % пациентов соответственно.

Тромбоцитопения

В клинических исследованиях фазы 3 при МФ у пациентов, у которых развилась тромбоцитопения 3 или 4 степени, среднее время до начала заболевания составляло примерно 8 недель. Тромбоцитопения, как правило, была обратимой при снижении или отмене дозы. Среднее время до восстановления уровня тромбоцитов выше 50 000/мм3 составило 14 дней. В рандомизированный период переливание тромбоцитов было проведено 4,7 % пациентов, получавших руксолитиниб, и 4,0 % пациентов, получавших контрольные схемы. Прекращение лечения из-за тромбоцитопении произошло у 0,7 % пациентов, получавших руксолитиниб, и у 0,9 % пациентов, получавших контрольные схемы. У пациентов с числом тромбоцитов от 100 000/мм3 до 200 000/мм3 до начала лечения руксолитинибом была более высокая частота тромбоцитопении 3 или 4 степени по сравнению с пациентами с числом тромбоцитов >200 000/мм3 (64,2 % против 38,5 %).

В рандомизированный период опорных исследований частота тромбоцитопении у пациентов с ИП была ниже (16,8 %) по сравнению с пациентами с МФ (69,8 %). Частота тяжелой (3 и 4 степени по СТСАЕ) тромбоцитопении была ниже у пациентов с ИП (2,7 %), чем у пациентов с МФ (11,6 %).

В 3-й фазе исследования острой РТПХ тромбоцитопения 3-й и 4-й степени наблюдалась у 31,3 % и 47,7 % пациентов соответственно. В фазе 3 исследования хронической РТПХ тромбоцитопения 3 и 4 степени была ниже (5,9 % и 10,7 %), чем при оРТПХ.

Нейтропения

В клинических исследованиях фазы 3 при МФ у пациентов, у которых развилась нейтропения 3 или 4 степени, среднее время до начала заболевания составляло 12 недель. В течение рандомизированного периода о сохранении или снижении дозы из-за нейтропении сообщалось у 1,0 % пациентов, а 0,3 % пациентов прекратили лечение из-за нейтропении.

В рандомизированный период исследований фазы 3 у пациентов с ИП нейтропения была зарегистрирована у 1,6 % пациентов, принимавших руксолитиниб, по сравнению с 7 % в группе НДТ. В группе руксолитиниба у одного пациента развилась нейтропения 4 степени по CTCAE. Расширенное наблюдение за пациентами, получавшими руксолитиниб, выявило 2 пациентов с нейтропенией 4 степени по CTCAE.

В 3-й фазе исследования острой РТПХ нейтропения 3-й и 4-й степени наблюдалась у 17,9 % и 20,6 % пациентов соответственно. В 3 фазе исследования хронической РТПХ нейтропения 3 и 4 степени была ниже (9,5 % и 6,7 %), чем при острой РТПХ.

Кровотечения

В опорных исследованиях фазы 3 кровотечения при МФ (в том числе внутричерепные и желудочно-кишечные, кровоподтеки и другие кровотечения) были зарегистрированы у 32,6 % пациентов, получавших руксолитиниб, и у 23,2 % пациентов, получавших плацебо или НДТ. Частота событий 3-4 степени была одинаковой у пациентов, получавших руксолитиниб или препараты сравнения (4,7 % против 3,1 %). Большинство пациентов с кровотечениями во время лечения сообщали о кровоподтеках (65,3 %). Синяки чаще регистрировались у пациентов, принимавших руксолитиниб, по сравнению с контрольными препаратами (21,3 % против 11,6 %). Внутричерепное кровотечение было зарегистрировано у 1 % пациентов, получавших руксолитиниб и у 0,9 % пациентов, получавших эталонное лечение. Желудочно-кишечные кровотечения были зарегистрированы у 5,0 % пациентов, принимавших руксолитиниб, по сравнению с 3,1 %, получавших эталонное лечение. Другие кровотечения (в том числе такие явления, как носовое кровотечение, послеоперационное кровотечение и гематурия) были зарегистрированы у 13,3 % пациентов, получавших руксолитиниб, и у 10,3 % пациентов, получавших эталонные методы лечения.

При длительном наблюдении за клиническими исследованиями фазы 3 при МФ кумулятивная частота кровотечений увеличивалась пропорционально увеличению времени наблюдения. Синяки были наиболее частыми случаями кровотечения (33,3 %). Внутричерепные и желудочно-кишечные кровотечения были зарегистрированы у 1,3 % и 10,1 % пациентов соответственно.

В сравнительном периоде исследований фазы 3 у пациентов с ИП кровотечения (в том числе внутричерепные и желудочно-кишечные, синяки и другие кровотечения) были зарегистрированы у 16,8 % пациентов, получавших руксолитиниб, у 15,3 % пациентов, получавших НДТ в исследовании RESPONSE, и у 12,0 % пациентов, получающих наилучшую доступную терапию в исследовании RESPONSE 2. Синяки были зарегистрированы у 10,3 % пациентов, получавших руксолитиниб, у 8,1 % пациентов, получавших НДТ в исследовании RESPONSE, и у 2,7 % пациентов, получавших НДТ в исследовании RESPONSE 2. У пациентов, получавших руксолитиниб, не было зарегистрировано случаев внутричерепного кровотечения или желудочно-кишечного кровотечения. У одного пациента, получавшего руксолитиниб, развилось кровотечение 3 степени (кровотечение после процедуры); кровотечения 4 степени не было зарегистрировано. Другие кровотечения (включая такие события, как носовое кровотечение, постпроцедурное кровотечение, кровоточивость десен) были зарегистрированы у 8,7 % пациентов, получавших руксолитиниб, у 6,3 % пациентов, получавших НДТ в исследовании RESPONSE, и у 6,7 % пациентов, получавших НДТ в исследовании RESPONSE 2.

При длительном наблюдении за исследованиями фазы 3 при ИП кумулятивная частота эпизодов кровотечения увеличивалась пропорционально увеличению времени наблюдения. Синяки были наиболее частыми случаями кровотечения (17,4 %). Внутричерепные и желудочно-кишечные кровотечения были зарегистрированы у 0,3 % и 3,5 % пациентов соответственно.

В сравнительном периоде исследования оРТПХ фазы 3 случаи кровотечения были зарегистрированы у 25,0 % и 22,0 % пациентов в группах руксолитиниба и НДТ соответственно. Подгруппы кровотечений в целом были схожи между группами лечения: кровоподтеки (5,9 % в группе руксолитиниба против 6,7 % в группе НДТ), желудочно-кишечные события (9,2 % против 6,7 %) и другие кровотечения (13,2 % против 10,7 %). Случаи внутричерепного кровотечения были зарегистрированы у 0,7 % пациентов в группе НДТ и ни у одного пациента в группе руксолитиниба.

В сравнительном периоде исследования хРТПХ фазы 3 случаи кровотечения были зарегистрированы у 11,5 % и 14,6 % пациентов в группах руксолитиниба и НДТ соответственно. Подгруппы кровотечений в целом были сходными между группами лечения: кровоподтеки (4,2 % в группе руксолитиниба против 2,5 % в группе НДТ), желудочно-кишечные события (1,2 % против 3,2 %) и другие кровотечения (6,7 % против 10,1 %). Ни в одной из групп лечения не было зарегистрировано случаев внутричерепного кровотечения.

Инфекции

В опорных исследованиях фазы 3 при МФ инфекция мочевыводящих путей 3 или 4 степени была зарегистрирована у 1,0 % пациентов, опоясывающий герпес у 4,3 % и туберкулез у 1,0 %. В фазе 3 клинических исследований сепсис был зарегистрирован у 3,0 % пациентов. Расширенное наблюдение за пациентами, получавшими руксолитиниб, не выявило тенденции к увеличению частоты сепсиса с течением времени.

В рандомизированном периоде исследований фазы 3 у пациентов с ИП сообщалось об одной (0,5 %) инфекции мочевыводящих путей 3-й степени по CTCAE и ни об одной инфекции мочевыводящих путей 4-й степени. Частота опоясывающего герпеса была одинаковой у пациентов с ИП (4,3 %) и пациентов с МФ (4,0 %). Был один отчет о постгерпетической невралгии 3 степени по CTCAE среди пациентов с ИП. О пневмонии сообщалось у 0,5 % пациентов, получавших руксолитиниб, по сравнению с 1,6 % пациентов, получавших НДТ. Ни один пациент в группе руксолитиниба не сообщил о сепсисе или туберкулезе.

Во время длительного наблюдения фазы 3 в исследованиях ИП часто сообщалось об инфекциях мочевыводящих путей (11,8 %), опоясывающем герпесе (14,7 %) и пневмонии (7,1 %). Сепсис был зарегистрирован у 0,6 % больных. Ни у одного больного в отдаленном периоде не было выявлено туберкулеза.

В фазе 3 исследования оРТПХ в течение сравнительного периода инфекции мочевыводящих путей были зарегистрированы у 9,9 % (степень ≥ 3, 3,3 %) пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 10,7 % (степень ≥ 3, 6,0 %) в группе НДТ. ЦМВ-инфекции были зарегистрированы у 28,3 % (степень ≥ 3, 9,3 %) пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 24,0 % (степень ≥ 3, 10,0 %) в группе НДТ. О случаях сепсиса сообщалось у 12,5 % (степень ≥ 3, 11,1 %) пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 8,7 % (степень ≥3, 6,0 %) в группе НДТ. BK-вирусная инфекция была зарегистрирована только в группе руксолитиниба у 3 пациентов с одним событием 3 степени. Во время длительного наблюдения за пациентами, получавшими руксолитиниб, инфекции мочевыводящих путей были зарегистрированы у 17,9 % (степень ≥ 3, 6, 5%) пациентов, а ЦМВ-инфекции — у 32,3 % (степень ≥ 3, 11,4 %). ЦМВ-инфекция с поражением органов наблюдалась у очень небольшого числа пациентов; ЦМВ-колит, ЦМВ-энтерит и ЦМВ-желудочная инфекция любой степени тяжести были зарегистрированы у четырех, двух и одного пациента соответственно. О случаях сепсиса, включая септический шок, любой степени сообщалось у 25,4 % (степень ≥ 3, 21,9 %) пациентов.

В фазе 3 исследования хРТПХ в течение сравнительного периода инфекции мочевыводящих путей были зарегистрированы у 8,5 % (степень ≥ 3, 1,2 %) пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 6,3 % (степень ≥3, 1,3 %) в группе НДТ. BK-вирусная инфекция была зарегистрирована у 5,5 % (степень ≥ 3, 0,6 %) пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 1,3 % в группе НДТ. ЦМВ-инфекции были зарегистрированы у 9,1 % (степень ≥ 3, 1,8 %) пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 10,8 % (степень ≥3, 1,9 %) в группе НДТ. О случаях сепсиса сообщалось у 2,4 % (степень ≥ 3, 2,4 %) пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 6,3 % (степень ≥ 3, 5,7 %) в группе НДТ. Во время длительного наблюдения за пациентами, получавшими руксолитиниб, инфекции мочевыводящих путей и ВК-вирусные инфекции были зарегистрированы у 9,3 % (степень ≥ 3, 1,3 %) и 4,9 % (степень ≥ 3, 0,4 %) пациентов соответственно. ЦМВ-инфекции и события сепсиса были зарегистрированы у 8,8 % (степень ≥ 3, 1,3 %) и 3,5 % (степень ≥ 3, 3,5 %) пациентов соответственно.

Повышение активности липазы

В рандомизированном периоде исследования RESPONSE ухудшение показателей липазы было выше в группе, принимавшей руксолитиниб, по сравнению с контрольной группой, в основном из-за различий между уровнями повышения 1 степени (18,2 % против 8,1 %). Повышение уровня ≥ 2 степени было одинаковым в группах лечения. В RESPONSE 2 частоты были сопоставимы между руксолитинибом и контрольной группой (10,8 % против 8 %). При длительном наблюдении за 3-й фазой исследований ИП 7,4 % и 0,9 % пациентов сообщили о повышении уровня липазы 3-й и 4-й степени. У этих пациентов не было зарегистрировано сопутствующих признаков и симптомов панкреатита с повышенными значениями липазы.

В исследованиях фазы 3 при МФ высокие значения липазы были зарегистрированы у 18,7 % и 19,3 % пациентов в группах руксолитиниба по сравнению с 16,6 % и 14,0 % в контрольных группах в исследованиях COMFORT-I и COMFORT-II соответственно. У пациентов с повышенными значениями липазы не сообщалось о сопутствующих признаках и симптомах панкреатита.

В сравнительном периоде исследования острой РТПХ фазы 3 новые или ухудшенные значения липазы были зарегистрированы у 19,7 % пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 12,5 % в группе НДТ; соответствующие степени 3 (3,1 % против 5,1 %) и степени 4 (0 % против 0,8 %) были одинаковыми. Во время длительного наблюдения за пациентами, получавшими руксолитиниб, повышение уровня липазы было зарегистрировано у 32,2 % пациентов; степень 3 и 4 была зарегистрирована у 8,7 % и 2,2 % пациентов соответственно.

В сравнительном периоде исследования хронической РТПХ фазы 3 новые или ухудшенные значения липазы были зарегистрированы у 32,1 % пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 23,5 % в группе НДТ; соответствующие степени 3 (10,6 % против 6,2 %) и степени 4 (0,6 % против 0 %) были одинаковыми. Во время длительного наблюдения за пациентами, получавшими руксолитиниб, повышение уровня липазы было зарегистрировано у 35,9 % пациентов; 3 и 4 степень наблюдались у 9,5 % и 0,4 % пациентов соответственно.

Повышение систолического артериального давления

В опорных клинических исследованиях фазы 3 при МФ повышение систолического артериального давления на 20 мм рт ст и более по сравнению с исходным уровнем было зарегистрировано у 31, 5% пациентов по крайней мере при одном посещении по сравнению с 19,5 % пациентов контрольной группы. В исследовании COMFORT-I (пациенты с МФ) среднее повышение систолического АД по сравнению с исходным уровнем составило 0–2 мм.рт.ст. в группе руксолитиниба по сравнению со снижением на 2–5 мм рт ст в группе плацебо. В COMFORT-II средние значения показали небольшую разницу между пациентами с МФ, получавшими руксолитиниб, и пациентами, получавшими контрольную группу.

В рандомизированный период базового исследования у пациентов с ИП среднее систолическое артериальное давление увеличилось на 0,65 мм рт ст в группе руксолитиниба по сравнению со снижением на 2 мм рт ст в группе НДТ.

*Педиатрические пациенты*

20 пациентов в возрасте от 12 до <18 лет с РТПХ были проанализированы на безопасность: 9 пациентов (5 в группе руксолитиниба и 4 в группе НДТ) в исследовании REACH2 и 11 пациентов (4 в группе руксолитиниба и 7 в группе руксолитиниба НДТ) в исследовании REACH3. Основываясь на одинаковом воздействии, наблюдаемом у подростков и взрослых, безопасность руксолитиниба в рекомендуемой дозе 10 мг два раза в день одинакова по частоте и степени тяжести.

*Пожилые*

29 пациентов в исследовании REACH2 и 25 пациентов в REACH3 в возрасте > 65 лет, получавших руксолитиниб, были проанализированы на предмет безопасности. В целом не было выявлено новых проблем безопасности, а профиль безопасности у пациентов старше 65 лет в целом соответствовал таковому у пациентов в возрасте 18–65 лет [1].

#### 4.3.2.2. Нежелательные явления в отдельных показаниях

##### 4.3.2.2.1. Нежелательные явления в исследованиях в показании миелофиброз

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

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

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

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

\* – классификация степеней тяжести нежелательных явлений по классификации СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, стандартные терминологические критерии оценки нежелательных явлений)

1 – легкая степень

2- средняя степень

3 – тяжелая степень

4 – крайне тяжелая (жизнеугрожающая) степень

##### 4.3.2.2.2. Нежелательные явления в исследованиях в показании истинная полицитемия

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

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

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

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

С увеличением продолжительности воздействия препарата кумулятивная частота некоторых НЯ увеличилась, однако новых явлений зарегистрировано не было. При корректировке относительно времени воздействия препарата, частота НЯ была в целом сопоставима с данными, полученными на начальных стадиях клинических исследований. Прекращение лечения вследствие развития НЛР, независимо от причинно-следственной связи с исследуемым препаратом, потребовалось у 19,4% пациентов.

**Таблица 4-8.** Частота нежелательных явлений, выявленных в клинических исследованиях III фазы у пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией.

| **Нежелательная лекарственная реакция** | **Частота НЛР у пациентов с миелофиброзом** | **Частота НЛР у пациентов с истинной полицитемией** |
| --- | --- | --- |
| *Инфекционные и паразитарные заболевания* | | |
| Инфекции мочевыводящих путейа,е | Очень часто | Очень часто |
| Опоясывающий лишайа,е | Очень часто | Очень часто |
| Пневмония | Очень часто | Часто |
| Сепсис | Часто | Нечасто |
| Туберкулез | Нечасто | Неизвестноf |
| Реактивация вируса гепатита В | Неизвестноf | Нечасто |
| *Нарушения со стороны системы кровообращения и лимфатической системыb,е* | | |
| Анемияb |  |  |
| Степень 4 по CTCAEd (<6,5 г/дл) | Очень часто | Нечасто |
| Степень 3 по CTCAEd (<8,0- 6,5 г/дл) | Очень часто | Часто |
| Любая степень по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Тромбоцитопенияb |  |  |
| Степень 4 по CTCAEd (<25 000/мм3) | Часто | Нечасто |
| Степень 3 по CTCAEd (50 ООО- 25 000/мм3) | Очень часто | Часто |
| Любая степень по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Нейтропенияb |  |  |
| Степень 4 по CTCAEd (<500/мм3) | Часто | Нечасто |
| Степень 3 по CTCAEd (<1000- 500/мм3) | Часто | Нечасто |
| Любая степень по CTCAEd | Очень часто | Часто |
| Панцитопенияb,с | Часто | Часто |
| Кровотечение (любое кровотечение, в том числе внутричерепное кровоизлияние и кровотечение из ЖКТ, кровоподтёки и другие виды  кровотечения) | Очень часто | Очень часто |
| Желудочно-кишечное кровотечение | Очень часто | Часто |
| Внутричерепное кровоизлияние | Часто | Нечасто |
| Другое кровотечение (включая носовое кровотечение, постпроцедурное кровотечение и гематурия) | Очень часто | Очень часто |
| *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | | |
| Гиперхолестеринемияb любой степени по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Гипертриглицеридемияb любой степени по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Увеличение веса телаа | Очень часто | Очень часто |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | | |
| Головокружениеа | Очень часто | Очень часто |
| Головная больа | Очень часто | Очень часто |
| Желудочно-кишечные нарушения | | |
| Повышенная активность липазы  любой степени по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Запора | Очень часто | Очень часто |
| Метеоризма | Часто | Часто |
| *Нарушения со стороны кожи подкожно-жировой клетчатки* | | |
| Кровоподтёки | Очень часто | Очень часто |
| *Нарушения со стороны rепатобилиарной системы* | | |
| Повышенная активность аланинаминотрансферазыb | Часто | Часто |
| Степень 3 по CTCAEd (> 5х  -20хВГН) |  |  |
| Любая степень по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Повышенная активность аспартатаминотрансферазыb |  |  |
| Любая степень по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Сосудистые нарушения | | |
| Артериальная rипертензияа | Очень часто | Очень часто |
| **Примечание:**  a Частота основана на данных по нежелательным явлениям.  - Испытуемый, у которого одна и та же нежелательная лекарственная реакция (НЛР) возникла несколько раз, учитывается в данной категории НЛР только 1 раз.  - Приведены НЛР, отмеченные на фоне терапии или в течение 28 дней после последнего приема препарата.  b Частота основана на данных лабораторных исследований.  - Пациент, у которого НЛР возникла несколько раз, учитывается в данной категории НЛР только 1 раз.  - Приведены НЛР, отмеченные на фоне терапии или в течение 28 дней после последнего приема препарата.  c Панцитопения определяется как одновременное снижение концентрации гемоглобина <100 г/л, количества тромбоцитов <l00xl09/л и количества нейтрофилов <1,5х109/л (или низкий уровень лейкоцитов 2-й степени тяжести, если изменения в количестве нейтрофилов отсутствуют).  d Общие терминологические критерии для оценки нежелательных явлений (СТСАЕ) редакции 3.0; степень 1 – легкие симптомы; степень 2 – симптомы средней тяжести; степень 3 – тяжелые симптомы; степень 4 – симптомы представляют угрозу для жизни.  е. Эти НЛР обсуждаются в тексте.  f. НЛР, выявленные в пострегистрационном периоде | | |

##### 4.3.2.2.3. Нежелательные явления в исследованиях в показании РТПХ

**Острая РТПХ**

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

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

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

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

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

**Хроническая РТПХ**

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

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

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

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

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

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

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

Нежелательные явления у пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией перечислены в Таблице ниже по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

В клинических исследованиях тяжесть НЛР оценивалась согласно классификации СТСАЕ.

**Таблица 4-9.** Частота нежелательных лекарственных реакций, выявленных в клинических исследованиях III фазы у пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина».

| **Нежелательная лекарственная реакция** | **Острая РТПХ** | **Хроническая РТПХ** |
| --- | --- | --- |
| *Инфекционные и паразитарные заболевания* | | |
| ЦМВ инфекция | Очень часто | - |
| Сепсис | Очень часто | - |
| Инфекция мочеполовых путей | Очень часто | Часто |
| ВК-вирусная инфекция | - | Часто |
| *Нарушения со стороны системы кровообращения и лимфатической системы* | | |
| Тромбоцитопения 1 | Очень часто | Очень часто |
| Анемия 1 | Очень часто | Очень часто |
| Нейтропения 1 | Очень часто | Очень часто |
| Панцитопения 1,2 | Очень часто | - |
| *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | | |
| Гиперхолестеринемия 1 | Очень часто | Очень часто |
| Увеличение массы тела | - | Часто |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | | |
| Головная боль | Часто | Очень часто |
| Нарушения со стороны сосудов | | |
| Повышение артериального давления | Очень часто | Очень часто |
| Желудочно-кишечные нарушения |  |  |
| Повышеннная активность липазы 1 | - | Очень часто |
| Повышенная активность амилазы 1 | - | Очень часто |
| Тошнота | Очень часто | - |
| Запор | - | Часто |
| *Нарушения со стороны гепатобилиарной системы* | | |
| Повышенная активность АЛТ | Очень часто | Очень часто |
| Повышенная активность АСТ | Очень часто | Очень часто |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* | | |
| Повышение уровня креатинфосфокиназы1 | - | Очень часто |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | | |
| Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови1 | - | Очень часто |
| **Примечания:**  1 Частота основана на новых или ухудшающихся данных лабораторных показателей по сравнению с исходными показателями.  2 Панцитопения определяется как одновременное снижение концентрации гемоглобина <100 г/л, количества тромбоцитов <l00xl09/л и количества нейтрофилов <1,5х 109 л (или низкий уровень лейкоцитов 2-й степени тяжести, если изменения в количестве нейтрофилов отсутствуют). Степени СТСАЕ не определены. | | |

##### 4.3.2.2.4. Описание отдельных НЛР

*Анемия*

В клиническом исследовании у пациентов с миелофиброзом медиана времени до развития первого эпизода анемии 2 степени тяжести или выше по классификации СТСАЕ составляла 1,5-месяца. Одному из пациентов потребовалось прекращение терапии по причине анемии.

У пациентов, получавших руксолитиниб, концентрация гемоглобина достигала максимально низкого уровня (на 15-20 г/л ниже исходного показателя) на 8-12 неделе терапии, после чего постепенно повышалась и сохранялась на уровне на 10 г/л ниже исходной (до начала лечения). Данная тенденция наблюдалась независимо от того, получал ли пациент гемотрансфузии во время терапии.

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

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

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

*Тромбоцитопения*

В клинических исследованиях у пациентов с миелофиброзом тромбоцитопения 3 или 4 степени тяжести развивалась приблизительно к 8 неделе терапии. Тромбоцитопения как правило, была обратима при снижении дозы или временном прекращении приема препарата. Среднее время для восстановления количества тромбоцитов выше 50х109/л составляло 14 дней. В клинических исследованиях трансфузии концентрата тромбоцитов потребовалась 4,5% пациентов, получавших руксолитиниб и 5,8% пациентов из группы контроля. Прекращение терапии руксолитинибом в связи с развитием тромбоцитопении отмечено у 0,7% и 0,9% пациентов из группы контроля. У пациентов с исходно низким количеством тромбоцитов (l00xl09/л – 200х109/л) вероятность развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести на фоне терапии руксолитинибом была приблизительно в 2 раза выше по сравнению с пациентами с количеством тромбоцитов >200х109/л (64,2% против 35,4%).

В клинических исследованиях у пациентов с истинной полицитемией тромбоцитопения отмечалась реже (16,8%), чем у пациентов с миелофиброзом (69,8%). Тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести отмечалась реже у пациентов с истинной полицитемией (3,3%), чем у пациентов с миелофиброзом (11,6%).

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

*Нейтропенuя*

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

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

*Кровотечения*

Кровотечения (включая внутричерепные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения, подкожные кровоизлияния, петехии, пурпуру и другие кровотечения) были зарегистрированы у 32,6% пациентов, получавших руксолитиниб.

65,3% всех кровотечений составляли случаи развития подкожных гематом, которые отмечались у 21,3% пациентов. Частота развития кровотечений 3 и 4 степени тяжести составляла 4,7%. Случаи развития внутричерепных кровоизлияний были отмечены у 1% пациентов, желудочно-кишечных кровотечений – у 5,0% пациентов, кровотечений вследствие других причин (в том числе носовое кровотечение, послеоперационные кровотечения и гематурия) – у 13,3% пациентов, получавших руксолитиниб

*Инфекции*

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

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

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

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

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

*Повышение активности липазы*

В рандомизированном периоде исследования у пациентов с истиной полицитемией ухудшение показателей липазы в группе руксолитиниба было более значительным, чем в контрольной группе, что определялось главным образом различиями в частотах повышения активности липазы степени 1 (18,2% против 8,1%). Частоты повышения активности липазы степени 2 в обеих исследуемых группах были сходными. В другом исследовании у пациентов с истиной полицитемией частоты повышения активности липазы в группе руксолитиниба и в контрольной группе были примерно одинаковыми (10,8% против 8%). В периодах длительного наблюдения исследований 3 фазы у пациентов с истиной полицитемией повышенная активность липазы степени 3 и степени 4 была отмечена у 7,4% и 0,9% пациентов соответственно. У пациентов с повышенной активностью липазы сопутствующих признаков и симптомов панкреатита не наблюдалось.

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

*Повышение систолического артериального давления*

В опорных клинических исследованиях фазы 3 при МФ повышение систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. или более по сравнению с исходным уровнем было зарегистрировано у 31,5% пациентов по крайней мере при одном посещении по сравнению с 9,5% пациентов контрольной группы. В исследовании COMFORT-I (пациенты с МФ) среднее повышение систолического АД по сравнению с исходным уровнем составило 0–2 мм рт. ст. в группе руксолитиниба по сравнению со снижением на 2–5 мм рт. ст. в группе плацебо. В COMFORT-II средние значения показали небольшую разницу между пациентами с МФ, получавшими руксолитиниб, и пациентами в контрольной группе.

В рандомизированный период базового исследования у пациентов с ИП среднее систолическое артериальное давление увеличилось на 0,65 мм рт.ст. в группе руксолитиниба по сравнению со снижением на 2 мм рт.ст. в группе НДТ.

##### 4.3.2.2.4. Описание НЛР у особых групп населения

***Дети***

20 пациентов в возрасте от 12 до <18 лет с РТПХ были проанализированы на безопасность: 9 пациентов (5 в группе руксолитиниба и 4 в группе НДТ) в исследовании REACH2 и 11 пациентов (4 в группе руксолитиниба и 7 в группе руксолитиниба НДТ) в исследовании REACH3. Основываясь на одинаковом воздействии, наблюдаемом у подростков и взрослых, безопасность руксолитиниба в рекомендуемой дозе 10 мг два раза в день одинакова по частоте и степени тяжести.

***Пожилые***

29 пациентов в исследовании REACH2 и 25 пациентов в REACH3 в возрасте > 65 лет, получавших руксолитиниб, были проанализированы на предмет безопасности. В целом не было выявлено новых проблем безопасности, а профиль безопасности у пациентов старше 65 лет в целом соответствовал таковому у пациентов в возрасте 18–65 лет [1].

**4.3.3. Пострегистрационный опыт применения**

Пострегистрационный анализ безопасности у взрослых пациентов с МФ, подвергшихся или не подвергшихся воздействию руксолитиниб, включая НЯ, кровотечения, серьезные/оппортунистические инфекции, новые злокачественные новообразования и летальные исходы.

Всего было включено 462 пациента: 260 пациентов, принимавших руксолитиниб до включения в исследование, 32 пациента, которые начали принимать руксолитиниб во время исследования, и 170 пациентов, не принимающих руксолитиниб ни до, ни во время исследования. Скорректированные на экспозицию показатели заболеваемости (на 100 пациенто-лет) НР (19,3 против 19,6) и СНЯ (25,2 против 25,0) были сопоставимы среди когорт новых и постоянных пациентов, соответственно. Наиболее частые нежелательные реакции во всех когортах включали тромбоцитопению, анемию, носовое кровотечение, инфекцию мочевыводящих путей и опоясывающий герпес. Анемия, пневмония, общее ухудшение физического здоровья, сепсис и смерть были наиболее частыми СНЯ во всех когортах. Частота случаев кровотечений (21,6) и серьезных/оппортунистических инфекций (34,5) была выше в когорте руксолитиниб-замена по сравнению с другими когортами. Уровень заболеваемости новые злокачественными новообразованиями был выше в когорте постоянных пациентов (10,1) по сравнению с другими когортами. Профиль безопасности руксолитиниба, наблюдаемый в настоящем исследовании, а также данные о безопасности, полученные в исследованиях COMFORT/JUMP/EXPAND, подтверждают возможность использования руксолитиниба для длительного лечения пациентов с МФ [22].

Проводился ретроспективный анилиз эффективности таргетной терапии руксолитинибом у пациентов с МФ в реальной клинической практике в России. Данный ретроспективный анализ проведен по данным 10 центров России. В исследование включено 56 пациентов с МФ (первичным или постполицитемическим и посттромбоцитемическим), получавших руксолитиниб. Медиана возраста пациентов составила 56 лет (диапазон 26– 76 лет). Большинство из них (59 %) были с промежуточной-1 группой риска по шкале DIPSS, имели массивную спленомегалию (80 %) и конституциональные симптомы (86 %). Исходная доза препарата составляла 40 мг в сутки в 18 % случаев. При этом уровень тромбоцитов > 200 × 109/л наблюдался у 61 % пациентов. Размеры селезенки оценивались пальпаторно. К началу сбора данных большинство пациентов (79 %) продолжали лечение руксолитинибом. Ни в одном случае причиной прекращения терапии не была токсичность препарата. На фоне приема руксолитиниба конституциональные симптомы были купированы у 70, 87 и 98 % пациентов к 1, 3 и 6 месяцу терапии соответственно. Уменьшение размеров селезенки на ≥ 50 % отмечено у 36 и 46 % пациентов к 3 и 6 месяцам лечения соответственно. Всего в 31 и 27 % случаев размеры селезенки сократились на менее 25 % к 3 и 6 месяцу терапии соответственно. Не удалось выявить факторы, влияющие на динамику изменения размеров селезенки. Вероятность общей выживаемости к 2 и 5 годам наблюдения составила 97 и почти 70 % соответственно. На этот показатель статистически значимо влияла степень уменьшения размеров селезенки к 3 месяцам наблюдения, а также ее исходные размеры [23].

## Список литературы

1. EMA. Summary of product characteristics. Jakavi <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_en.pdf>

1. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202192Orig1s019Rpllbl.pdf>
2. Shilling AD, Nedza FM, Emm T, Diamond S, McKeever E, Punwani N, Williams W, Arvanitis A, Galya LG, Li M, Shepard S, Rodgers J, Yue TY, Yeleswaram S: Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of [14C]INCB018424, a selective Janus tyrosine kinase 1/2 inhibitor, in humans. Drug Metab Dispos. 2010 Nov;38(11):2023-31. doi: 10.1124/dmd.110.033787. Epub 2010 Aug 10.
3. Shi JG, Chen X, Emm T, Scherle PA, McGee RF, Lo Y, Landman RR, McKeever EG Jr, Punwani NG, Williams WV, Yeleswaram S: The effect of CYP3A4 inhibition or induction on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of orally administered ruxolitinib (INCB018424 phosphate) in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2012 Jun;52(6):809-18. doi: 10.1177/0091270011405663. Epub 2011 May 20.
4. ГРЛС. Инструкция по медицинскому применению препарата Джакави® <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c388c283-9e45-440d-b709-e4b1accdb259&t>=
5. Jagasia, Madan; Perales, Miguel-Angel; Schroeder, Mark A.; Ali, Haris; Shah, Nirav N.; Chen, Yi-Bin; Fazal, Salman; Dawkins, Fitzroy W.; Arbushites, Michael C.; Tian, Chuan; Connelly-Smith, Laura; Howell, Michael D.; Khoury, H. Jean (2020). Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. Blood, 135(20), 1739–1749. doi:10.1182/blood.2020004823.
6. Jagasia, Madan; Zeiser, Robert; Arbushites, Michael; Delaite, Patricia; Gadbaw, Brian; Bubnoff, Nikolas von (2018). Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials. Immunotherapy, (), imt-2017-0156–. doi:10.2217/imt-2017-0156.
7. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. Leukemia 29(10), 2062–2068 (2015). doi: [10.1038/leu.2015.212](https://doi.org/10.1038%2Fleu.2015.212)
8. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C et al. Long-term follow-up of patients with corticosteroid-refractory graft-versus-host disease treated with ruxolitinib. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 128(22), abstract 4561 (2016).
9. Khoury HJ, Kota VK, Arellano M et al. Ruxolitinib as sparing agent for steroid-dependent chronic graft-versus-host disease (cGVHD). Biol. Blood Marrow Transplant. 23(3), S373. doi: [10.1038/s41409-017-0081-5](https://doi.org/10.1038%2Fs41409-017-0081-5)
10. Assouan D, Lebon D, Charbonnier A, Royer B, Marolleau JP, Gruson B. Ruxolitinib as a promising treatment for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease. Br. J. Haematol. doi:10.1111/bjh.14679 (2017) (Epub ahead of print).
11. Maffini E, Giaccone L, Festuccia M et al. Ruxolitinib in steroid refractory graft-vs.-host disease: a case report. J. Hematol. Oncol. 9(1), 67 (2016).
12. Khandelwal P, Teusink-Cross A, Nelson AS et al. Ruxolitinib as salvage therapy in steroid refractory acute graft versus host disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. Biol. Blood Marrow Transplant. doi:10.1016/j.bbmt.2017.1003.1029 (2017) (Epub ahead of print).

1. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-jakafi-ruxolitinib-polycythemia-vera-4116.html>

1. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-jakafi-myelofibrosis-2949.html>
2. Harrison, Claire N.; Talpaz, Moshe; Mead, Adam J. (2016). Ruxolitinib is effective in patients with intermediate-1 risk myelofibrosis: a summary of recent evidence. Leukemia & Lymphoma, 57(10), 2259–2267. doi:10.1080/10428194.2016.1195501.
3. Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S, et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. Br J Haematol. 2015;170:29–39.
4. Wathes R, Moule S, Milojkovic D. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with ruxolitinib. N Engl J Med. 2013;369:197–198.
5. Ostojic A, Vrhovac R, Verstovsek S: Ruxolitinib: a new JAK1/2 inhibitor that offers promising options for treatment of myelofibrosis. Future Oncol. 2011 Sep;7(9):1035-43. doi: 10.2217/fon.11.81.
6. Deshpande A, Reddy MM, Schade GO, Ray A, Chowdary TK, Griffin JD, Sattler M: Kinase domain mutations confer resistance to novel inhibitors targeting JAK2V617F in myeloproliferative neoplasms. Leukemia. 2012 Apr;26(4):708-15. doi: 10.1038/leu.2011.255. Epub 2011 Sep 16.
7. Barraco F, Greil R, Herbrecht R, et al. Real-world non-interventional long-term post-authorisation safety study of ruxolitinib in myelofibrosis. British Journal of Haematology. 2020 Dec;191(5):764-774. DOI: 10.1111/bjh.16729. PMID: 32583458.
8. Ломаиа Е.Г., Сиордия Н.Т., Сендерова О.М. и др. Ранний ответ и отдаленные результаты терапии миелофиброза руксолитинибом: многоцентровое ретроспективное исследование в 10 центрах Российской Федерации. Клиническая онкогематология. 2020;13(3):335–45.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-RXL (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат руксолитиниба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату руксолитиниба Джакави® (Владелец РУ – Новартис Фарма АГ, Швейцария), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-RXL, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата руксолитиниба. Поскольку лекарственный препарат DT-RXL является воспроизведенным препаратом (при этом относится к классу I по БКС), собственные доклинические исследования не проводились.

Руксолитиниб – пероральный препарат, относящийся к классу ингибиторов протеинкиназы, которые применяются для лечения миелопролиферативных заболеваний. Данные киназы способствуют передаче сигналов от многочисленных цитокинов и факторов роста, играющих важную роль в гемопоэзе и функции иммунной системы. Активированные JАК-киназы, воздействуя на цитокиновые рецепторы, активируют SТАТ-белки (STATs) (переносчики сигнала и активаторы транскрипции), которые в результате активации транспортируются внутрь ядра и модулируют экспрессию генов. Дисрегуляция пути JAК-STAT ассоциирована с некоторыми видами злокачественных новообразований и увеличением пролиферации и выживаемости злокачественных клеток.

Доклинические исследования *in vitro* показали, что руксолитиниб ингибировал передачу сигналов JAK/STAT и рост клеточной линии, экспрессирующей конститутивно активный мутант JAK2 (JAK2V617F), который был вовлечен в патогенез большинства филадельфийских хромосомно-негативных миелопролиферативных новообразований (MPNS). Лечение руксолитинибом приводило к подавлению фосфорилированного STAT3 (pSTAT3) и росту опухоли в модели ксенотрансплантата у мышей с клетками, экспрессирующими JAK2V617F, предотвращало спленомегалию, уменьшало количество мутантных клеток JAK2V617F в селезенке, уменьшало циркулирующие воспалительные цитокины (TNF-a, IL6) и приводило к увеличению выживаемости у мышей при дозах, которые не вызывали изменение числа периферических клеток мочевого пузыря.

Руксолитиниб быстро всасывался при пероральном введении у всех видов животных (мышей, крыс, кроликов, собак, яванских макак) со временем достижения максимальной концентрации в плазме крови (Tmax) в пределах от 0,5 до 2 часов. Пероральная биодоступность была высокой у самок крыс (105 %), средней у самцов собак (57 %) и низкой у самцов крыс и самцов обезьян (22–29 %). После перорального введения крысам 14С-руксолитиниба наблюдалось быстрое и широкое распределение. Связывание с белками плазмы было умеренным у крыс, кроликов, собак и мини-свиней (11–33 % несвязанной фракции) и высоким у мышей, обезьян и людей (2–6 % несвязанной фракции). Руксолитиниб активно метаболизируется у мышей, крыс, кроликов, собак, при этом у разных видов обнаружено не менее 54 метаболитов. Метаболизм руксолитиниба включает 2-гидроксилирование или 3-гидроксилирование циклопентильной группы, образование 3-кетоциклопентильного производного, O-глюкуронирование циклопентилпропаннитрильной группы, гидроксилирование циклопентилпропаннитрильной и пирролидиновой групп и гидроксилирование или дигидроксилирование циклопентилпропаннитрильной группы. У крыс большая часть радиоактивности обнаруживалась в моче (50 %), затем в желчи (37 %) и фекалиях (12 %), у мышей выведение происходило, главным образом, с мочой (36 % от общей 49 % экскретируемой радиоактивности), у собак радиоактивность обнаруживалась в моче (34-36 %) и фекалиях (55-58 %). Почечная экскреция неизмененного руксолитиниба была очень ограниченной (<1 % дозы).

Токсикологическая программа исследования руксолитиниба включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Исследования однократной токсичности проводились у крыс и собак. Максимальная несмертельная пероральная доза составила 300 мг/кг для самцов крыс, 100 мг/кг для самок крыс и максимальная испытанная доза для собак 40 мг/кг. Воздействие (AUC 0–24 ч) в этих дозах примерно в 5, 7 и 9 раз превышало клиническую AUC 0–24 ч соответственно, что указывает на умеренный уровень токсичности при пероральном приеме.

При проведении исследований токсичности многократных доз у крыс и собак наблюдалось снижение лимфоцитов, эозинофилов, ретикулоцитов, эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, а также гипоцеллюлярность костного мозга и лимфоидных органов (селезенки, тимуса, лимфатических узлов). У собак (6- и 12-месячное исследование) развились бактериальные, паразитарные и вирусные инфекции. У собак (6-месячное исследование) при воздействии примерно в 1,9 раз больше, чем при максимально рекомендуемой дозе для человека на основе AUC, руксолитиниб вызывал атрофию предстательной железы, у самок крыс (13-недельное исследование) – фиброз сердца при воздействии в 9,5 раз больше, у крыс – атрофию коры надпочечников (6-месячное исследование) при воздействии примерно в 0,14 раза больше, у мышей – гиперплазию нежелезистого желудка (4-недельное исследование) при воздействии примерно в 6,5 раз больше, у крыс – увеличение АЛФ и ГГТ (13-недельное исследование) при воздействии примерно в 9,6 раз больше, у собак – снижение уровней фосфора и кальция при воздействии, примерно в 1,6 раза превышающем воздействие при максимально рекомендуемой дозе для человека на основе AUC. Молодые крысы более чувствительны к токсичности руксолитиниба, чем взрослые крысы.

Не отмечено мутагенного и тератогенного эффектов. Руксолитиниб не оказывал воздействия на фертильность. В исследованиях на животных руксолитиниб увеличивал постимплантационные потери. В 4-недельном исследовании на собаках при воздействии примерно в 5 раз больше, чем при максимально рекомендуемой дозе для человека на основе AUC, отмечалось воспаление ЖКТ.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Клинических исследований препарата DT-RXL, таблетки, 5 мг, 15 мг, 20 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-RXL, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат руксолитиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Джакави®, таблетки, 5 мг, 15 мг, 20 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария), которому DT-RXL полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и качественному составу вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата руксолитиниба.

Оригинальный препарата руксолитиниба Джакави® был зарегистрирован в РФ 21.03.2013. Руксолитиниб – единственный пероральный противоопухолевый препарат, относящийся к группе ингибироторов JAK-киназ, ингибирует пролиферацию клеток, индуцирует апоптоз злокачественных клеток и снижает уровень провоспалительных цитокинов в плазме.

В клинической практике руксолитиниб применяется для лечения взрослых пациентов с миелофиброзом, включая первичный миелофиброз и вторичный миелофиброз, развившийся вследствие истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии; для лечения взрослых пациентов с истинной полицитемией, резистентных к терапии препаратами гидроксимочевины или при их непереносимости; для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с острой реакцией «трансплантат против хозяина» с резистентностью к глюкокортикостероидам.

Клинических исследований препарата DT-RXL, таблетки, 5 мг, 15 мг, 20 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-RXL, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат руксолитиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Джакави®, таблетки, 5 мг, 15 мг, 20 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария), которому DT-RXL полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и качественному составу вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата Джакави®.

Клиническая разработка руксолитиниба включала многочисленные исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий и влияния пищи у здоровых добровольцев, исследования многократных доз и фармакокинетики у пациентов с «реакцией трансплантат против хозяина», исследования II фазы для подбора дозы препарата, а также ключевые исследования III фазы у пациентов с миелофиброзом, истинной полицитемией и острой и хронической «реакцией трансплантат против хозяина», на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения руксолитиниба.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев руксолитиниб хорошо переносился в дозах до 25 мг 2 раза в сутки. Один доброволец, принимавший руксолитиниб в дозе 50 мг 2 раза в день, прекратил исследование по причине развития нейтропении 4 степени. Стоит отметить, что доза 100 мг 1 раз в день переносилась здоровыми добровольцами хорошо. Частота прекращения участия в КИ пациентами c миелофиброзом по причине развития нежелательных явлений в первый год терапии в среднем составила 4%. У пациентов руксолитиниб применялся в виде многократных доз от 5 мг до 20 мг 2 раза в день.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, руксолитиниб быстро всасывается после приема внутрь, Сmах достигается через 1 час, пероральная биодоступность составляет 95 % или более. Средняя Сmах и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) повышаются пропорционально в диапазоне доз от 5 до 200 мг. Более 99 % перорально принимаемого руксолитиниба подвергается метаболизму, опосредованному CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2C9. После введения однократной дозы меченого радиоактивной меткой руксолитиниба большая часть (74 %) радиоактивности определялась в моче (выводилось почками), и 22 % выводилось через кишечник. Неизмененное вещество составило менее чем 1 % общего выведенного препарата. Период полувыведения (T1/2) руксолитиниба составляет приблизительно 3 часа, а средний T1/2 его метаболитов - примерно 5,8 часа.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности руксолитиниба (Джакави®) были проведены у пациентов с миелофиброзом, истинной полицитемией и острой и хронической «реакцией трансплантат против хозяина».

В клинических исследованиях 2 и 3 фазы приняли участие 528 пациентов с миелофиброзом, 381 пациент с истинной полицитемией и 687 пациента с реакцией «трансплантат против хозяина». Средний возраст пациентов с миелофиброзом составил 66-68 лет (от 35 до 91 года), у пациентов с истинной полицитемией – 60 лет (от 33 до 90 лет), а у пациентов с острой реакцией «трансплантат против хозяина» составлял 58 лет (от 18 до 73 лет), у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» составил 49 лет (от 12 до 76 лет). В исследованиях сравнивали эффективность и безопасность руксолитиниба в сравнении с плацебо или наилучшей доступной терапией. Руксолитиниб назначался в дозах от 5 до 20 мг 2 раза в сутки.

Первичной точкой в исследованиях пациентов с МФ было снижение длины пальпируемой селезенки. Во всех исследованиях отмечено статистически значимое преимущество применения руксолитиниба по сравнению с плацебо. Количество пациентов со снижения объема селезенки на ≥ 35 % по сравнению с исходным уровнем составляло от 25,8% до 41,9%. Вероятность сохранения ответа селезенки (снижение ≥ 35 %) на руксолитиниб в течение не менее 24 недель составила 89 % в группе COMFORT-I и 87 % в группе COMFORT-II; 52 % сохраняли реакцию селезенки в течение как минимум 48 недель в COMFORT-II. Вторичные конечные точки у пациентов с истинной полицитемией - контроль гематокрита, – была достигнут у 60 % пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 18,8 % в группе наилучшей доступной терапии (НДТ), а уменьшение объема селезенки – на ≥ 35 % было достигнуто у 40 % пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 0,9 % в группе НДТ. Обе ключевые вторичные конечные точки также были достигнуты на неделе 32 и сохранили свой ответ через 48 недель после рандомизации.

Руксолитиниб применяется для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с острой РТПХ (оРТПХ) или хронической РТПХ (хРТПХ), у которых неадекватная реакция на кортикостероиды или другую системную терапию. Проводилось несколько клинических исследований: исследование фазы 2 REACH1 и фазы 3 REACH2 и REACH3, подтвердивших эффективность и безопасность руксолитиниба при РТПХ. В исследовании REACH1 на 28-й день у 39 пациентов (54,9 %; 95 % ДИ, 42,7–66,8 %) был полный ответ (ПО). Наилучшая частота общего ответа (ЧОО) в любое время составила 73,2 % (95 % ДИ, 61,4 %-83,1 %; ЧО 56,3 %, ПО 56,3 %). Ответы наблюдались на коже (61,1 %), верхних (45,5 %) и нижних (46,0 %) ЖКТ и печени (26,7 %). Медиана воздействия составила 345 дней. В исследовании REACH2 ЧОО на 28-й день лечения была выше в группе руксолитиниба (62,3 %) по сравнению с группой НДТ (39,4 %, p < 0,0001, ОР: 2,64; 95 % ДИ: 1,65, 4,22). Также была более высокая доля полных респондентов в группе руксолитиниба (34,4 %) по сравнению с группой НДТ (19,4 %). В исследовании REACH3 ЧОО на 24-й неделе была выше в группе руксолитиниба (49,7 %) по сравнению с группой НДТ (25,6 %). Между группами лечения наблюдалась статистически значимая разница (p < 0,0001, ОР: 2,99; 9 5% ДИ: 1,86, 4,80).

К настоящему моменту доступны данные о безопасности руксолитиниба, полученные в ходе клинических исследований руксолитиниба и в ходе постмаркетингового наблюдения.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): инфекции мочевыводящих путей, опоясывающий лишай, пневмония, цитомегаловирусная инфекция, сепсис, анемия, тромбоцитопения, нейтропения, кровотечения (все виды, в том числе кровотечения из желудочно-кишечного тракта), увеличение массы тела, головокружение, головная боль, вертиго, одышка,повышение активности липазы, кровоподтеки, повышение АЛТ, повышение АСТ, повышение уровня креатинфосфокиназы, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, артериальная гипертензия, усталость, панцитопения, внутричерепное кровоизлияние, нарушение равновесия, кашель, носовое кровотечение, метеоризм, мышечные спазмы, артралгии, астения, отеки (в том числе периферические отеки).

Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени (частота от ≥1/100 до <1/10) были: туберкулез, болезнь Меньера, реактивация вируса гепатита В.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата DT-RXL, как и оригинального препарата Джакави®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов руксолитиниба у пациентов в монотреапии и при пострегистрационном наблюдении).

**Миелофиброз**

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

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

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

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

\* – классификация степеней тяжести нежелательных явлений по классификации СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, стандартные терминологические критерии оценки нежелательных явлений)

1 – легкая степень

2- средняя степень

3 – тяжелая степень

4 – крайне тяжелая (жизнеугрожающая) степень

**Истинная полицитемия**

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

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

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

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

С увеличением продолжительности воздействия препарата кумулятивная частота некоторых НЯ увеличилась, однако новых явлений зарегистрировано не было. При корректировке относительно времени воздействия препарата, частота НЯ была в целом сопоставима с данными, полученными на начальных стадиях клинических исследований. Прекращение лечения вследствие развития НЛР, независимо от причинно-следственной связи с исследуемым препаратом, потребовалось у 19,4% пациентов.

**Острая РТПХ**

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

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

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

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

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

**Хроническая РТПХ**

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

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

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

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

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

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

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

Нежелательные явления у пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией перечислены ниже (Таблица) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

В клинических исследованиях тяжесть НЛР оценивалась согласно классификации СТСАЕ.

**Таблица 5-1.** Частота нежелательных явлений, выявленных в клинических исследованиях III фазы у пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией.

| **Нежелательная лекарственная реакция** | **Частота НЛР у пациентов с миелофиброзом** | **Частота НЛР у пациентов с истинной полицитемией** |
| --- | --- | --- |
| *Инфекционные и паразитарные заболевания* | | |
| Инфекции мочевыводящих путейа,е | Очень часто | Очень часто |
| Опоясывающий лишайа,е | Очень часто | Очень часто |
| Пневмония | Очень часто | Часто |
| Сепсис | Часто | Нечасто |
| Туберкулез | Нечасто | Неизвестноf |
| Реактивация вируса гепатита В | Неизвестноf | Нечасто |
| *Нарушения со стороны системы кровообращения и лимфатической системыb,е* | | |
| Анемияb |  |  |
| Степень 4 по CTCAEd (<6,5 г/дл) | Очень часто | Нечасто |
| Степень 3 по CTCAEd (<8,0- 6,5 г/дл) | Очень часто | Часто |
| Любая степень по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Тромбоцитопенияb |  |  |
| Степень 4 по CTCAEd (<25 000/мм3) | Часто | Нечасто |
| Степень 3 по CTCAEd (50 ООО- 25 000/мм3) | Очень часто | Часто |
| Любая степень по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Нейтропенияb |  |  |
| Степень 4 по CTCAEd (<500/мм3) | Часто | Нечасто |
| Степень 3 по CTCAEd (<1000- 500/мм3) | Часто | Нечасто |
| Любая степень по CTCAEd | Очень часто | Часто |
| Панцитопенияb,с | Часто | Часто |
| Кровотечение (любое кровотечение, в том числе внутричерепное кровоизлияние и кровотечение из ЖКТ, кровоподтёки и другие виды  кровотечения) | Очень часто | Очень часто |
| Желудочно-кишечное кровотечение | Очень часто | Часто |
| Внутричерепное кровоизлияние | Часто | Нечасто |
| Другое кровотечение (включая носовое кровотечение, постпроцедурное кровотечение и гематурия) | Очень часто | Очень часто |
| *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | | |
| Гиперхолестеринемияb любой степени по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Гипертриглицеридемияb любой степени по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Увеличение веса телаа | Очень часто | Очень часто |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | | |
| Головокружениеа | Очень часто | Очень часто |
| Головная больа | Очень часто | Очень часто |
| Желудочно-кишечные нарушения | | |
| Повышенная активность липазы  любой степени по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Запора | Очень часто | Очень часто |
| Метеоризма | Часто | Часто |
| *Нарушения со стороны кожи подкожно-жировой клетчатки* | | |
| Кровоподтёки | Очень часто | Очень часто |
| *Нарушения со стороны rепатобилиарной системы* | | |
| Повышенная активность аланинаминотрансферазыb | Часто | Часто |
| Степень 3 по CTCAEd (> 5х  -20хВГН) |  |  |
| Любая степень по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Повышенная активность аспартатаминотрансферазыb |  |  |
| Любая степень по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Сосудистые нарушения | | |
| Артериальная rипертензияа | Очень часто | Очень часто |
| **Примечание:**  a Частота основана на данных по нежелательным явлениям.  - Испытуемый, у которого одна и та же нежелательная лекарственная реакция (НЛР) возникла несколько раз, учитывается в данной категории НЛР только 1 раз.  - Приведены НЛР, отмеченные на фоне терапии или в течение 28 дней после последнего приема препарата.  b Частота основана на данных лабораторных исследований.  - Пациент, у которого НЛР возникла несколько раз, учитывается в данной категории НЛР только 1 раз.  - Приведены НЛР, отмеченные на фоне терапии или в течение 28 дней после последнего приема препарата.  c Панцитопения определяется как одновременное снижение концентрации гемоглобина <100 г/л, количества тромбоцитов <l00xl09/л и количества нейтрофилов <1,5х109/л (или низкий уровень лейкоцитов 2-й степени тяжести, если изменения в количестве нейтрофилов отсутствуют).  d Общие терминологические критерии для оценки нежелательных явлений (СТСАЕ) редакции 3.0; степень 1 – легкие симптомы; степень 2 – симптомы средней тяжести; степень 3 – тяжелые симптомы; степень 4 – симптомы представляют угрозу для жизни.  е. Эти НЛР обсуждаются в тексте.  f. НЛР, выявленные в пострегистрационном периоде | | |

**Таблица 5-2.** Частота нежелательных лекарственных реакций, выявленных в клинических исследованиях III фазы у пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина».

| **Нежелательная лекарственная реакция** | **Острая РТПХ** | **Хроническая РТПХ** |
| --- | --- | --- |
| *Инфекционные и паразитарные заболевания* | | |
| ЦМВ инфекция | Очень часто | - |
| Сепсис | Очень часто | - |
| Инфекция мочеполовых путей | Очень часто | Часто |
| ВК-вирусная инфекция | - | Часто |
| *Нарушения со стороны системы кровообращения и лимфатической системы* | | |
| Тромбоцитопения 1 | Очень часто | Очень часто |
| Анемия 1 | Очень часто | Очень часто |
| Нейтропения 1 | Очень часто | Очень часто |
| Панцитопения 1,2 | Очень часто | - |
| *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | | |
| Гиперхолестеринемия 1 | Очень часто | Очень часто |
| Увеличение массы тела | - | Часто |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | | |
| Головная боль | Часто | Очень часто |
| Нарушения со стороны сосудов | | |
| Повышение артериального давления | Очень часто | Очень часто |
| Желудочно-кишечные нарушения |  |  |
| Повышеннная активность липазы 1 | - | Очень часто |
| Повышенная активность амилазы 1 | - | Очень часто |
| Тошнота | Очень часто | - |
| Запор | - | Часто |
| *Нарушения со стороны гепатобилиарной системы* | | |
| Повышенная активность АЛТ | Очень часто | Очень часто |
| Повышенная активность АСТ | Очень часто | Очень часто |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* | | |
| Повышение уровня креатинфосфокиназы1 | - | Очень часто |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | | |
| Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови1 | - | Очень часто |
| **Примечания:**  1 Частота основана на новых или ухудшающихся данных лабораторных показателей по сравнению с исходными показателями.  2 Панцитопения определяется как одновременное снижение концентрации гемоглобина <100 г/л, количества тромбоцитов <l00xl09/л и количества нейтрофилов <1,5х 109 л (или низкий уровень лейкоцитов 2-й степени тяжести, если изменения в количестве нейтрофилов отсутствуют). Степени СТСАЕ не определены. | | |

**Описание отдельных НЛР**

*Анемия*

В клиническом исследовании у пациентов с миелофиброзом медиана времени до развития первого эпизода анемии 2 степени тяжести или выше по классификации СТСАЕ составляла 1,5-месяца. Одному из пациентов потребовалось прекращение терапии по причине анемии.

У пациентов, получавших руксолитиниб, концентрация гемоглобина достигала максимально низкого уровня (на 15-20 г/л ниже исходного показателя) на 8-12 неделе терапии, после чего постепенно повышалась и сохранялась на уровне на 10 г/л ниже исходной (до начала лечения). Данная тенденция наблюдалась независимо от того, получал ли пациент гемотрансфузии во время терапии.

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

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

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

*Тромбоцитопения*

В клинических исследованиях у пациентов с миелофиброзом тромбоцитопения 3 или 4 степени тяжести развивалась приблизительно к 8 неделе терапии. Тромбоцитопения как правило, была обратима при снижении дозы или временном прекращении приема препарата. Среднее время для восстановления количества тромбоцитов выше 50х109/л составляло 14 дней. В клинических исследованиях трансфузии концентрата тромбоцитов потребовалась 4,5% пациентов, получавших руксолитиниб и 5,8% пациентов из группы контроля. Прекращение терапии руксолитинибом в связи с развитием тромбоцитопении отмечено у 0,7% и 0,9% пациентов из группы контроля. У пациентов с исходно низким количеством тромбоцитов (l00xl09/л – 200х109/л) вероятность развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести на фоне терапии руксолитинибом была приблизительно в 2 раза выше по сравнению с пациентами с количеством тромбоцитов >200х109/л (64,2% против 35,4%).

В клинических исследованиях у пациентов с истинной полицитемией тромбоцитопения отмечалась реже (16,8%), чем у пациентов с миелофиброзом (69,8%). Тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести отмечалась реже у пациентов с истинной полицитемией (3,3%), чем у пациентов с миелофиброзом (11,6%).

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

*Нейтропенuя*

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

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

*Кровотечения*

Кровотечения (включая внутричерепные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения, подкожные кровоизлияния, петехии, пурпуру и другие кровотечения) были зарегистрированы у 32,6% пациентов, получавших руксолитиниб.

65,3% всех кровотечений составляли случаи развития подкожных гематом, которые отмечались у 21,3% пациентов. Частота развития кровотечений 3 и 4 степени тяжести составляла 4,7%. Случаи развития внутричерепных кровоизлияний были отмечены у 1% пациентов, желудочно-кишечных кровотечений – у 5,0% пациентов, кровотечений вследствие других причин (в том числе носовое кровотечение, послеоперационные кровотечения и гематурия) – у 13,3% пациентов, получавших руксолитиниб

*Инфекции*

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

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

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

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

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

*Повышение активности липазы*

В рандомизированном периоде исследования у пациентов с истиной полицитемией ухудшение показателей липазы в группе руксолитиниба было более значительным, чем в контрольной группе, что определялось главным образом различиями в частотах повышения активности липазы степени 1 (18,2% против 8,1%). Частоты повышения активности липазы степени 2 в обеих исследуемых группах были сходными. В другом исследовании у пациентов с истиной полицитемией частоты повышения активности липазы в группе руксолитиниба и в контрольной группе были примерно одинаковыми (10,8% против 8%). В периодах длительного наблюдения исследований 3 фазы у пациентов с истиной полицитемией повышенная активность липазы степени 3 и степени 4 была отмечена у 7,4% и 0,9% пациентов соответственно. У пациентов с повышенной активностью липазы сопутствующих признаков и симптомов панкреатита не наблюдалось.

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

*Повышение систолического артериального давления*

В опорных клинических исследованиях фазы 3 при МФ повышение систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. или более по сравнению с исходным уровнем было зарегистрировано у 31,5% пациентов по крайней мере при одном посещении по сравнению с 9,5% пациентов контрольной группы. В исследовании COMFORT-I (пациенты с МФ) среднее повышение систолического АД по сравнению с исходным уровнем составило 0–2 мм рт. ст. в группе руксолитиниба по сравнению со снижением на 2–5 мм рт. ст. в группе плацебо. В COMFORT-II средние значения показали небольшую разницу между пациентами с МФ, получавшими руксолитиниб, и пациентами в контрольной группе.

В рандомизированный период базового исследования у пациентов с ИП среднее систолическое артериальное давление увеличилось на 0,65 мм рт.ст. в группе руксолитиниба по сравнению со снижением на 2 мм рт.ст. в группе НДТ.

***Дети***

20 пациентов в возрасте от 12 до <18 лет с РТПХ были проанализированы на безопасность: 9 пациентов (5 в группе руксолитиниба и 4 в группе НДТ) в исследовании REACH2 и 11 пациентов (4 в группе руксолитиниба и 7 в группе руксолитиниба НДТ) в исследовании REACH3. Основываясь на одинаковом воздействии, наблюдаемом у подростков и взрослых, безопасность руксолитиниба в рекомендуемой дозе 10 мг два раза в день одинакова по частоте и степени тяжести.

***Пожилые***

29 пациентов в исследовании REACH2 и 25 пациентов в REACH3 в возрасте > 65 лет, получавших руксолитиниб, были проанализированы на предмет безопасности. В целом не было выявлено новых проблем безопасности, а профиль безопасности у пациентов старше 65 лет в целом соответствовал таковому у пациентов в возрасте 18–65 лет [1].

Один доброволец, принимавший руксолитиниб в дозе 50 мг 2 раза в день, прекратил исследование по причине развития нейтропении 4 степени, поэтому принята максимальная переносимая доза 25 мг 2 раза в день. Стоит отметить, что доза 100 мг 1 раз в день переносилась здоровыми добровольцами хорошо. Частота прекращения участия в КИ пациентами c миелофиброзом по причине развития нежелательных явлений в первый год терапии в среднем составила 4%.

В исследовании по протоколу №CL011053159 каждый доброволец получит по 2 приема руксолитиниба в разовой дозе 20 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 7 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном пероральном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности руксолитиниба и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев как мужского, так и женского пола. Допустимость включения как мужчин, так и женщин подтверждается результатами ранее проводившихся исследований фармакокинетики и с участием здоровых добровольцев[[1]](#footnote-2).С целью обеспечения максимальной безопасности применения руксолитиниба у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению руксолитиниба у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема руксолитиниба беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом руксолитиниба.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с руксолитинибом, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

* ***Миелофиброз***

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

* ***Полицитемия истинная***

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

* ***Трансплантат против хозяина (РТПХ)***

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

### 5.3.2. Противопоказания

* Повышенная чувствительность к руксолитинибу или любому другому компоненту препарата.
* Беременность и период грудного вскармливания.
* Возраст младше 18 лет при лечении миелофиброза и полицитемии истинной (при лечении реакции «трансплантат против хозяина» - менее 12 лет).

**С осторожностью**

Следует соблюдать осторожность при применении руксолитиниба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, в том числе, находящихся на гемодиализе или получающих процедуру гемодиализа, у пациентов с нарушением функции печени, у пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями в стадии обострения, также у пациентов с тромбоцитопенией, анемией и нейтропенией, у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Следует соблюдать осторожность при применении руксолитиниба одновременно с мощными ингибиторами изофермента СYРЗА4.

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказано применение руксолитиниба в период беременности и грудного вскармливания.

**Беременность**

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

**Лактация**

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

**Контрацепция**

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

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

**Фертильность**

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

### 5.3.4. Способ применения и дозы

Руксолитиниб принимают внутрь независимо от времени приема пищи.

Рекомендуемая начальная доза руксолитиниба при лечении пациентов с миелофиброзом зависит от количества тромбоцитов представлена в таблице 5-1.

**Таблица 5-3.** Рекомендуемая начальная доза руксолитиниба при лечении пациентов с миелофиброзом

|  |  |
| --- | --- |
| **Количество тромбоцитов** | **Начальная доза** |
| >200х109/л | 20 мг 2 раза в день |
| 100-200х109/л | 15 мг 2 раза в день |
| 50 - менее l00xl09/л | 10 мг 2 раза в день |

Рекомендуемая начальная доза руксолитиниба при лечении пациентов с истинной полицитемией и РТПХ составляет 10 мг 2 раза в день внутрь.

*Подбор дозы*

Доза руксолитиниба корректируется на основании эффективности и безопасности проводимого лечения.

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

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

Лечение пациентов с миелофиброзом должно быть приостановлено при выявлении количества тромбоцитов менее 50х109/л или при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее 0,5 х109/л.

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

**Таблица 5-4.** Миелофиброз: максимальная доза руксолитиниба при возобновлении терапии после приостановления его применения вследствие тромбоцитопении (для пациентов с количеством тромбоцитов 100x10\*9/л и более к началу терапии).

| **Количество тромбоцитов** | **Максимальная доза руксолитиниба при возобновлении терапии** |
| --- | --- |
| 125х109/л и более | 20 мг 2 раза в день |
| 100-менее 125хl09/л | 15 мг 2 раза в день |
| 75 – менее 100х109/л | 10 мг 2 раза в день в течение 2 недель минимум; далее при сохранении количества тромбоцитов возможно увеличение до 15 мг 2 раза в день |
| 50-менее 75х109/л | 5 мг 2 раза в день в течение 2 недель минимум; далее при сохранении количества тромбоцитов возможно увеличение до 10 мг  2 раза в день |
| менее 50х109/л | Приостановление применения |

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

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

**Таблица 5-5.** Рекомендации по дозировке при тромбоцитопении при лечении пациентов с миелофиброзом.

|  | **Доза, применяемая до снижения количества тромбоцитов** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Количество тромбоцитов | 25 мг 2 раза  вдень | 20 мг 2 раза  вдень | 15 мг 2 раза  вдень | 10 мг 2 раза  вдень | 5 мг 2 раза в  день |
| Сниженная  доза | Сниженная  доза | Сниженная  доза | Сниженная  доза | Сниженная  доза |
| 100 - менее  125х109/л | 20 мг 2 раза  в день | 15 мг 2 раза  в день | Без  изменений | Без  изменений | Без  изменений |
| 75 - менее  100x109/л | 10 мг 2 раза  в день | 10 мг 2 раза  в день | 10 мг 2 раза  в день | Без  изменений | Без  изменений |
| 50 - менее  75х109/л | 5 мг 2 раза в  день | 5 мг 2 раза в  день | 5 мг 2 раза в  день | 5 мг 2 раза в  день | Без  изменений |
| менее 50х109/л | Приостановл  ение применения | Приостановл ение  применения | Приостановл ение  применения | Приостановл  ение применения | Приостановл  ение применения |

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

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

**Таблица 5-6.** Снижение дозы у пациентов с истинной полицитемией.

| **Концентрация гемоглобина и/или**  **количество тромбоцитов** | **Рекомендуемая доза** |
| --- | --- |
| Концентрация гемоглобина 120 г/л и количество тромбоцитов ≥ l00xl09/л | Коррекции дозы не требуется. |
| Концентрация гемоглобина 100 - <120 г/л И количество тромбоцитов 75 - <l00xl09/л | Следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата, во избежание приостановления терапии вследствие развившейся анемии и  тромбоцитопении. |
| Концентрация гемоглобина 80 - <100 г/л ИЛИ количество тромбоцитов 50 - <75xl09/л | Снижение дозы на 5 мг 2 раза в день  У пациентов, принимающих 5 мг 2 раза в день, рекомендовано снижение дозы до 5 мг 1 раз в день. |
| Концентрация гемоглобина <80 г/л или количество тромбоцитов <50х109/л | Приостановление применения. |

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

Не следует увеличивать начальную дозу препарата в течение первых 4 недель лечения и затем не чаще, чем 1 раз в 2 недели.

**Острая реакция «трансплантат против хозяина»**

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

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

**Инструкции по коррекции дозы для пациентов с острой реакцией «трансплантат против хозяина»**

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

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

**Таблица 5-7.** Коррекция дозы в случае возникновения нежелательных реакций у пациентов с острой РТПХ.

| **Лабораторный показатель** | **Рекомендации по дозированию** |
| --- | --- |
| Клинически значимая тромбоцитопения после поддерживающих мероприятий | Уменьшить дозу на 1 уровень.  После того как число тромбоцитов восстановится до предшествующих значений, дозу можно вновь увеличить до предыдущего уровня. |
| АЧН ниже 1xl09/л, предположительно связанное с руксолитинибом | Прекратить терапию руксолитинибом до 14 дней; после восстановления возобновить терапию в дозе на 1 уровень ниже предыдущей. |
| Повышение общего билирубина, в отсутствие РТПХ со стороны печени | 3,0 - 5,0хВГН: Продолжить терапию руксолитинибом в дозе на 1 уровень ниже предыдущей  >5,0 - 10,0хВГН: Прекратить терапию руксолитинибом на срок до 14 дней, пока уровень билирубина не опустится до <1,5хВГН; после восстановления возобновить терапию в текущей дозе.  Общий билирубин > 10,0 х ВГН: Прекратить терапию руксолитинибом на срок до 14 дней, пока уровень билирубина не опустится до < 1,5хВГН; после восстановления возобновить терапию в дозе на 1 уровень ниже предыдущей |
| Повышение общего билирубина, при наличии РТПХ со стороны печени | > 3,0хВГН: Продолжить терапию руксолитинибом в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до восстановления. |

**Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»**

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

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

**Инструкции по коррекции дозы для пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»**

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

В случае нежелательных реакций дозу руксолитиниба следует корректировать (см. Таблица 5-7). Пациентам, получающим руксолитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки, доза может быть уменьшена до 5 мг 2 раза в сутки; пациентам, получающим руксолитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки, доза може быть уменьшена до 5 мг 1 раз в сутки. Если пациент не способен переносить руксолитиниб в дозе 5 мг 1 раз в сутки, терапию препаратом следует прервать до тех пор, пока клинические и/или лабораторные показатели не восстановятся.

**Таблица 5-8.** Коррекция дозы в случае возникновения нежелательных реакций у пациентов с хронической РТПХ.

| **Параметр** | **Рекомендации по дозированию** |
| --- | --- |
| Число тромбоцитов < 20 х 109/л | Уменьшить дозу руксолитиниба на 1 уровень. В случае восстановления в течение 7 дней дозу можно увеличить до начального уровня. Если в течение 7 дней число тромбоцитов не восстановилось, продолжать терапию в дозе, сниженной на 1 уровень. |
| АЧН ниже 0,75х109/л, предположительно связанное с  руксолитинибом | Уменьшить дозу руксолитиниба на 1 уровень; после восстановления возобновить терапию в дозе начального уровня. |
| АЧН ниже 0,5хl09/л, предположительно связанное с  руксолитинибом | Прекратить терапию руксолитинибом на срок до 14 дней; после восстановления возобновить терапию в дозе на 1 уровень ниже предыдущей. Если АЧН выше 1,0х109/л, дозу можно увеличить до начального уровня. |
| Общий билирубин: 3,0 -  5,ОхВГН | Продолжить терапию руксолитинибом в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до восстановления. В случае восстановления в течение 14 дней, увеличить дозу на 1 уровень. Если в течение 14 дней билирубин не восстановился, продолжать терапию в дозе, сниженной на 1 уровень. |
| Общий билирубин: >5,0 -  10,ОхВГН | Прекратить терапию руксолитинибом на срок до 14 дней, пока уровень билирубина не восстановится; после восстановления возобновить терапию в текущей дозе. Если в течение 14 дней восстановился, возобновить терапию в дозе, сниженной на 1 уровень, после восстановления. |
| Общий билирубин > 10,ОхВГН | Прекратить терапию руксолитинибом на срок до 14 дней, пока билирубин не восстановится; после сниженной на 1 уровень. Если в течение 14 дней билирубин не восстановился, окончательно отменить терапию. |
| Другие нежелательные реакции: Степень 3 | Продолжить терапию руксолитинибом в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до восстановления. |
| Другие нежелательные реакции: Степень 4 | Окончательно отменить терапию. |

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

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

*Рекомендации по мониторингу*

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

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

Коррекция дозы при одновременном применении мощных ингибиторов изофермента СYРЗА4 или флуконазола

У пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией в случае одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента СYРЗА4 (кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол, грейпфрутовый сок), или с двойными умеренными ингибиторами изоферментов СYР2С9 и СYРЗА4 (например, флуконазол) у пациентов с миелофиброзом, истинной полицитемией и РТПХ, суточная доза руксолитиниба должна быть снижена приблизительно на 50%, путем снижения суточной дозы, разделенной на 2 приема, или путем соответствующего снижения частоты приема до 1 раза в день (в случае, когда такой режим приема возможен). Следует избегать одновременного применения препарата с флуконазолом в дозе более 200 мг в день.

Рекомендован более частый контроль гематологических показателей и клинических признаков и симптомов, связанных с нежелательными реакциями на руксолитиниб; в начале одновременного применения мощных ингибиторов изофермента СYРЗА4 или двойных умеренных ингибиторов изоферментов СYР2С9 и СYРЗА4 (см. Таблица 5-7).

**Таблица 5-9.** Коррекция дозы при одновременном применении мощных ингибиторов изофермента СYРЗА4 или двойных умеренных ингибиторов изоферментов СYР2С9 и СYРЗА4

| **Применение руксолитиниба одновременно с мощными ингибиторами СYРЗА4** | **Рекомендуемая коррекция дозы** |
| --- | --- |
| *Начальная доза у пациентов с миелофиброзом и количеством тромбоцитов* | |
| l00xl09/л и более | 10 мг 2 раза в день |
| 50 - менее 100х109/л | 5 мг 1 раз в день |
| Начальная доза у пациентов с истинной полицитемией | 5 мг 2 раза в день |
| *У пациентов, принимающих препарат в дозе, установленной на основании безопасности и эффективности проводимого лечения* | |
| 10 мг 2 раза в день | Снижение дозы на 50% |
| 5 мг 2 раза в день | 5 мг 1 раз в день |
| 5 мг 1 раз в день | Следует прекратить применение мощных ингибиторов СYРЗА4 или руксолитинибоа на время применения мощных ингибиторов СYРЗА4 |

**Особые группы пациентов**

***Нарушение функции почек***

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

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

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

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

**Таблица 5-10.** Рекомендуемая доза руксолитиниба у пациентов с нарушением функции почек.

| **Степень тяжести нарушения функции почек** | **Количество тромбоцитов** | **Рекомендуемая начальная доза** |
| --- | --- | --- |
| Пациенты с миелофиброзом Средняя (КК 30-59 мл/мин) или  Тяжелая (КК 15-29 мл/мин) | Более 150 х109/л | Коррекции дозы не требуется |
| 100x109/л - 150х109/л | 10 мг 2 раза в день |
| 50 - менее 100x109/л | 5 мг 1 раз в день |
| Менее 50х109/л | Приостановление применения |
| Пациенты с истинной полицитемией:  Средняя (КК 30-59 мл/мин) или  Тяжелая (КК 15-29 мл/мин) | Любое | 5 мг 2 раза в день |
| Пациенты с острой РТПХ: Средняя (КК 30-59 мл/мин) или  Тяжелая (КК 15-29 мл/мин) | Любое | 5 мг 1 раз в день |
| Терминальная стадия почечной недостаточности с использованием гемодиализа (КК < 15 мл/мин) | Любое | 10 мг 1 раз в день после процедуры гемодиализ |
| Пациенты с хронической РТПХ:  Средняя (КК 30-59 мл/мин) или  Тяжелая (КК 15-29 мл/мин) | Любое | 5 мг 2 раза в день |
| Терминальная стадия почечной недостаточности с использованием гемодиализа (КК < 15 мл/мин) | Любое | 10 мг 1 раз в день после процедуры гемодиализа |

***Нарушение функции печени***

У пациентов с миелофиброзом с нарушением функции печени рекомендуемая начальная доза, основанная на количестве тромбоцитов, должна быть снижена приблизительно на 50%. Рекомендованная начальная доза у пациентов с истинной полицитемией 5 мг 2 раза в день. При любой степени поражения печени не требуется коррекции начальной дозы у пациентов с РТПХ, в т.ч. в случае с вовлечением печени в РТПХ. У пациентов с вовлечением печени в РТПХ и повышением общего билирубина >3,0 х ВГН следует чаще проводить исследования крови на предмет токсического воздействия, возможно снижение на один «шаг» дозы. Пациентов с диагностированным нарушением функции печени тяжелой степени, получающих руксолитиниб, следует тщательно наблюдать, при необходимости доза препарата должна быть снижена во избежание развития нежелательных лекарственных реакций (см. таблицу 5-11).

***Пациенты в возрасте <18 лет***

Безопасность и эффективность руксолитиниба у пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией в возрасте <18 лет не установлена.

Не требуется коррекции дозы для пациентов с РТПХ в возрасте ≥12 лет, у пациентов <12 лет безопасность и эффективность руксолитинба не установлена.

***Пациенты в возрасте 65 лет***

Коррекции дозы препарата не требуется.

**Таблица 5-11.** Рекомендуемая доза руксолитиниба у пациентов с нарушением функции печени.

| **Степень тяжести нарушения функции печени** | **Количество тромбоцитов** | **Рекомендуемая начальная доза** |
| --- | --- | --- |
| Пациенты с миелофиброзом.  легкая, средняя или тяжелая (класс А, в или с по классификации Чайлд-Пью) | Более 150 х109/л | Коррекции дозы не требуется |
| 100 x 109/л – 150 х 109/л | 10 мг 2 раза в день |
| 50 - менее 100 x 109/л | 5 мг 1 раз в день |
| Менее 50 х109/л | Приостановление применения |
| Пациенты с истинной полицитемией:  легкая, средняя или тяжелая  (класс А, В или С по классификации Чайлд-Пью) | Любое | 5 мг 2 раза в день |

### 5.3.5. Побочное действие

**Миелофиброз**

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

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

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

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

\* – классификация степеней тяжести нежелательных явлений по классификации СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, стандартные терминологические критерии оценки нежелательных явлений)

1 – легкая степень

2 – средняя степень

3 – тяжелая степень

4 – крайне тяжелая (жизнеугрожающая) степень

**Истинная полицитемия**

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

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

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

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

С увеличением продолжительности воздействия препарата кумулятивная частота некоторых НЯ увеличилась, однако новых явлений зарегистрировано не было. При корректировке относительно времени воздействия препарата, частота НЯ была в целом сопоставима с данными, полученными на начальных стадиях клинических исследований. Прекращение лечения вследствие развития НЛР, независимо от причинно-следственной связи с исследуемым препаратом, потребовалось у 19,4% пациентов.

**Острая РТПХ**

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

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

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

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

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

**Хроническая РТПХ**

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

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

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

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

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

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

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

Нежелательные явления у пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией перечислены ниже (Таблица) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

В клинических исследованиях тяжесть НЛР оценивалась согласно классификации СТСАЕ.

**Таблица 5-12.** Частота нежелательных явлений, выявленных в клинических исследованиях III фазы у пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией.

| **Нежелательная лекарственная реакция** | **Частота НЛР у пациентов с миелофиброзом** | **Частота НЛР у пациентов с истинной полицитемией** |
| --- | --- | --- |
| *Инфекционные и паразитарные заболевания* | | |
| Инфекции мочевыводящих путейа,е | Очень часто | Очень часто |
| Опоясывающий лишайа,е | Очень часто | Очень часто |
| Пневмония | Очень часто | Часто |
| Сепсис | Часто | Нечасто |
| Туберкулез | Нечасто | Неизвестноf |
| Реактивация вируса гепатита В | Неизвестноf | Нечасто |
| *Нарушения со стороны системы кровообращения и лимфатической системыb,е* | | |
| Анемияb |  |  |
| Степень 4 по CTCAEd (<6,5 г/дл) | Очень часто | Нечасто |
| Степень 3 по CTCAEd (<8,0- 6,5 г/дл) | Очень часто | Часто |
| Любая степень по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Тромбоцитопенияb |  |  |
| Степень 4 по CTCAEd (<25 000/мм3) | Часто | Нечасто |
| Степень 3 по CTCAEd (50 ООО- 25 000/мм3) | Очень часто | Часто |
| Любая степень по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Нейтропенияb |  |  |
| Степень 4 по CTCAEd (<500/мм3) | Часто | Нечасто |
| Степень 3 по CTCAEd (<1000- 500/мм3) | Часто | Нечасто |
| Любая степень по CTCAEd | Очень часто | Часто |
| Панцитопенияb,с | Часто | Часто |
| Кровотечение (любое кровотечение, в том числе внутричерепное кровоизлияние и кровотечение из ЖКТ, кровоподтёки и другие виды  кровотечения) | Очень часто | Очень часто |
| Желудочно-кишечное кровотечение | Очень часто | Часто |
| Внутричерепное кровоизлияние | Часто | Нечасто |
| Другое кровотечение (включая носовое кровотечение, постпроцедурное кровотечение и гематурия) | Очень часто | Очень часто |
| *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | | |
| Гиперхолестеринемияb любой степени по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Гипертриглицеридемияb любой степени по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Увеличение веса телаа | Очень часто | Очень часто |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | | |
| Головокружениеа | Очень часто | Очень часто |
| Головная больа | Очень часто | Очень часто |
| Желудочно-кишечные нарушения | | |
| Повышенная активность липазы  любой степени по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Запора | Очень часто | Очень часто |
| Метеоризма | Часто | Часто |
| *Нарушения со стороны кожи подкожно-жировой клетчатки* | | |
| Кровоподтёки | Очень часто | Очень часто |
| *Нарушения со стороны rепатобилиарной системы* | | |
| Повышенная активность аланинаминотрансферазыb | Часто | Часто |
| Степень 3 по CTCAEd (> 5х  -20хВГН) |  |  |
| Любая степень по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Повышенная активность аспартатаминотрансферазыb |  |  |
| Любая степень по CTCAEd | Очень часто | Очень часто |
| Сосудистые нарушения | | |
| Артериальная rипертензияа | Очень часто | Очень часто |
| **Примечание:**  a Частота основана на данных по нежелательным явлениям.  - Испытуемый, у которого одна и та же нежелательная лекарственная реакция (НЛР) возникла несколько раз, учитывается в данной категории НЛР только 1 раз.  - Приведены НЛР, отмеченные на фоне терапии или в течение 28 дней после последнего приема препарата.  b Частота основана на данных лабораторных исследований.  - Пациент, у которого НЛР возникла несколько раз, учитывается в данной категории НЛР только 1 раз.  - Приведены НЛР, отмеченные на фоне терапии или в течение 28 дней после последнего приема препарата.  c Панцитопения определяется как одновременное снижение концентрации гемоглобина <100 г/л, количества тромбоцитов <l00xl09/л и количества нейтрофилов <1,5х109/л (или низкий уровень лейкоцитов 2-й степени тяжести, если изменения в количестве нейтрофилов отсутствуют).  d Общие терминологические критерии для оценки нежелательных явлений (СТСАЕ) редакции 3.0; степень 1 – легкие симптомы; степень 2 – симптомы средней тяжести; степень 3 – тяжелые симптомы; степень 4 – симптомы представляют угрозу для жизни.  е. Эти НЛР обсуждаются в тексте.  f. НЛР, выявленные в пострегистрационном периоде | | |

**Таблица 5-13.** Частота нежелательных лекарственных реакций, выявленных в клинических исследованиях III фазы у пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина».

| **Нежелательная лекарственная реакция** | **Острая РТПХ** | **Хроническая РТПХ** |
| --- | --- | --- |
| *Инфекционные и паразитарные заболевания* | | |
| ЦМВ инфекция | Очень часто | - |
| Сепсис | Очень часто | - |
| Инфекция мочеполовых путей | Очень часто | Часто |
| ВК-вирусная инфекция | - | Часто |
| *Нарушения со стороны системы кровообращения и лимфатической системы* | | |
| Тромбоцитопения 1 | Очень часто | Очень часто |
| Анемия 1 | Очень часто | Очень часто |
| Нейтропения 1 | Очень часто | Очень часто |
| Панцитопения 1,2 | Очень часто | - |
| *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | | |
| Гиперхолестеринемия 1 | Очень часто | Очень часто |
| Увеличение массы тела | - | Часто |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | | |
| Головная боль | Часто | Очень часто |
| Нарушения со стороны сосудов | | |
| Повышение артериального давления | Очень часто | Очень часто |
| Желудочно-кишечные нарушения |  |  |
| Повышеннная активность липазы 1 | - | Очень часто |
| Повышенная активность амилазы 1 | - | Очень часто |
| Тошнота | Очень часто | - |
| Запор | - | Часто |
| *Нарушения со стороны гепатобилиарной системы* | | |
| Повышенная активность АЛТ | Очень часто | Очень часто |
| Повышенная активность АСТ | Очень часто | Очень часто |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* | | |
| Повышение уровня креатинфосфокиназы1 | - | Очень часто |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | | |
| Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови1 | - | Очень часто |
| **Примечания:**  1 Частота основана на новых или ухудшающихся данных лабораторных показателей по сравнению с исходными показателями.  2 Панцитопения определяется как одновременное снижение концентрации гемоглобина <100 г/л, количества тромбоцитов <l00xl09/л и количества нейтрофилов <1,5х 109 л (или низкий уровень лейкоцитов 2-й степени тяжести, если изменения в количестве нейтрофилов отсутствуют). Степени СТСАЕ не определены. | | |

**Описание отдельных НЛР**

*Анемия*

В клиническом исследовании у пациентов с миелофиброзом медиана времени до развития первого эпизода анемии 2 степени тяжести или выше по классификации СТСАЕ составляла 1,5-месяца. Одному из пациентов потребовалось прекращение терапии по причине анемии.

У пациентов, получавших руксолитиниб, концентрация гемоглобина достигала максимально низкого уровня (на 15-20 г/л ниже исходного показателя) на 8-12 неделе терапии, после чего постепенно повышалась и сохранялась на уровне на 10 г/л ниже исходной (до начала лечения). Данная тенденция наблюдалась независимо от того, получал ли пациент гемотрансфузии во время терапии.

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

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

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

*Тромбоцитопения*

В клинических исследованиях у пациентов с миелофиброзом тромбоцитопения 3 или 4 степени тяжести развивалась приблизительно к 8 неделе терапии. Тромбоцитопения как правило, была обратима при снижении дозы или временном прекращении приема препарата. Среднее время для восстановления количества тромбоцитов выше 50х109/л составляло 14 дней. В клинических исследованиях трансфузии концентрата тромбоцитов потребовалась 4,5% пациентов, получавших руксолитиниб и 5,8% пациентов из группы контроля. Прекращение терапии руксолитинибом в связи с развитием тромбоцитопении отмечено у 0,7% и 0,9% пациентов из группы контроля. У пациентов с исходно низким количеством тромбоцитов (l00xl09/л – 200х109/л) вероятность развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести на фоне терапии руксолитинибом была приблизительно в 2 раза выше по сравнению с пациентами с количеством тромбоцитов >200х109/л (64,2% против 35,4%).

В клинических исследованиях у пациентов с истинной полицитемией тромбоцитопения отмечалась реже (16,8%), чем у пациентов с миелофиброзом (69,8%). Тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести отмечалась реже у пациентов с истинной полицитемией (3,3%), чем у пациентов с миелофиброзом (11,6%).

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

*Нейтропенuя*

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

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

*Кровотечения*

Кровотечения (включая внутричерепные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения, подкожные кровоизлияния, петехии, пурпуру и другие кровотечения) были зарегистрированы у 32,6% пациентов, получавших руксолитиниб.

65,3% всех кровотечений составляли случаи развития подкожных гематом, которые отмечались у 21,3% пациентов. Частота развития кровотечений 3 и 4 степени тяжести составляла 4,7%. Случаи развития внутричерепных кровоизлияний были отмечены у 1% пациентов, желудочно-кишечных кровотечений – у 5,0% пациентов, кровотечений вследствие других причин (в том числе носовое кровотечение, послеоперационные кровотечения и гематурия) – у 13,3% пациентов, получавших руксолитиниб

*Инфекции*

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

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

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

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

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

*Повышение активности липазы*

В рандомизированном периоде исследования у пациентов с истиной полицитемией ухудшение показателей липазы в группе руксолитиниба было более значительным, чем в контрольной группе, что определялось главным образом различиями в частотах повышения активности липазы степени 1 (18,2% против 8,1%). Частоты повышения активности липазы степени 2 в обеих исследуемых группах были сходными. В другом исследовании у пациентов с истиной полицитемией частоты повышения активности липазы в группе руксолитиниба и в контрольной группе были примерно одинаковыми (10,8% против 8%). В периодах длительного наблюдения исследований 3 фазы у пациентов с истиной полицитемией повышенная активность липазы степени 3 и степени 4 была отмечена у 7,4% и 0,9% пациентов соответственно. У пациентов с повышенной активностью липазы сопутствующих признаков и симптомов панкреатита не наблюдалось.

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

*Повышение систолического артериального давления*

В опорных клинических исследованиях фазы 3 при МФ повышение систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. или более по сравнению с исходным уровнем было зарегистрировано у 31,5% пациентов по крайней мере при одном посещении по сравнению с 9,5% пациентов контрольной группы. В исследовании COMFORT-I (пациенты с МФ) среднее повышение систолического АД по сравнению с исходным уровнем составило 0–2 мм рт. ст. в группе руксолитиниба по сравнению со снижением на 2–5 мм рт. ст. в группе плацебо. В COMFORT-II средние значения показали небольшую разницу между пациентами с МФ, получавшими руксолитиниб, и пациентами в контрольной группе.

В рандомизированный период базового исследования у пациентов с ИП среднее систолическое артериальное давление увеличилось на 0,65 мм рт.ст. в группе руксолитиниба по сравнению со снижением на 2 мм рт.ст. в группе НДТ.

### 5.3.6. Передозировка

**Симптомы**

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

**Лечение**

При развитии нежелательных явлений, связанных с передозировкой препарата необходимо применить соответствующее поддерживающее лечение.

Гемодиализ неэффективен.

Антидот к руксолитинибу неизвестен.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

*Средства, которые могут изменить концентрацию руксолитиниба в плазме крови*

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4: у здоровых добровольцев прием кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 4 дней, приводил к повышению AUC руксолитиниба на 91 % и удлинению T1/2 с 3,7 ч до 6,0 ч.

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

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

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

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

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

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

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

У здоровых добровольцев, получавших рифампицин, мощный индуктор изофермента CYP3A4, в дозе 600 мг 1 раз в день в течение 10 дней AUC руксолитиниба после приема однократной дозы уменьшалась на 71 % и T1/2 снижался с 3,3 ч до 1,7 ч. Относительное количество активных метаболитов повышалось по отношению к исходному веществу.

Р-гликопротеин и другие белки-переносчики: не рекомендуется коррекция дозы при применении руксолитиниба одновременно с лекарственными средствами (ЛС), взаимодействующими с P-gp и другими белками-переносчиками.

*Другие изученные лекарственные взаимодействия*

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

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

### 5.3.8. Особые указания

*Снижение количества форменных элементов крови*

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

*Тромбоцитопения*

У пациентов с миелофиброзом с исходно низким количеством тромбоцитов (<200хl09/л перед началом терапии) возрастает вероятность развития тромбоцитопении во время лечения руксолитинибом.

Тромбоцмтопения, в целом обратима и, как правило, корректируется: снижением дозы или временным прекращением приема руксолитиниба. Тем не менее, в некоторых случаях может потребоваться трансфузия концентратов тромбоцитов.

*Анемия*

При развитии анемии может потребоваться трансфузия эритроцитной массы. Кроме того, необходимо оценить возможность коррекции дозы или прерывания лечения руксолитинибом.

*Нейтропения*

В целом нейтропения (абсолютно число нейтрофилов (АЧН) <0,5х109/л), в случае ее развития, была обратима и корректировалась временной отменой приема руксолитиниба.

Следует контролировать показатели общеклинического анализа крови в соответствии с клинической ситуацией и корректировать дозу препарата.

*Инфекции*

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

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

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

*Опоясывающий герпес*

Перед применением руксолитиниба врачу следует обучить пациемта своевременному выявлению ранних симптомов опоясывающего герпеса, сообщив о необходимости раннего начала лечения.

*Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия*

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

*Злокачественные новообразования кожи за исключением меланомы*

При применении руксолитиниба сообщалось о случаях развития злокачественных новообразований кожи, за исключением меланомы, в том числе базальноклеточной и плоскоклеточной карциномы, а также карциномы из клеток Меркеля. В большинстве случаев у таких пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией в анамнезе проводилось продолжительное лечение препаратами гидроксимочевины или ранее были выявлены злокачественные новообразования кожи, за исключением меланомы, или предраковые поражения кожи. Причинно-следственная связь с применением руксолитиниба не была установлена. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожных покровов у пациентов с повышенным риском развития злокачественных новообразований кожи.

*Изменение липидного профиля*

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

*Синдром «отмены»*

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 ряде случаев у пациентов, прекращавших применение руксолитинибом, возникали серьезные НЯ, особенно при наличии острого сопутствующего заболевания. Не установлено, способствовала ли развитию НЯ резкая отмена руксолитиниба. Если резкого прекращения применения препарата не требуется, можно рассмотреть возможность постепенного снижения дозы.

### 5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности руксолитиниба, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении. Руксолитиниб – пероральный препарат, относящийся к классу ингибиторов протеинкиназы, которые применяются для лечения миелопролиферативных заболеваний. Данные киназы способствуют передаче сигналов от многочисленных цитокинов и факторов роста, играющих важную роль в гемопоэзе и функции иммунной системы. Активированные JАК-киназы, воздействуя на цитокиновые рецепторы, активируют SТАТ-белки (STATs) (переносчики сигнала и активаторы транскрипции), которые в результате активации транспортируются внутрь ядра и модулируют экспрессию генов. Дисрегуляция пути JAК-STAT ассоциирована с некоторыми видами злокачественных новообразований и увеличением пролиферации и выживаемости злокачественных клеток. В России руксолитиниб зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2013 г.

В рамках обширной программы доклинических исследований, предшествовавшей введению препарата в клиническую практику, были исследованы фармакодинамические эффекты препарата *in vitro, in vivo*, фармакологическая безопасность, фармакокинетика и токсичность руксолитиниба. У руксолитиниба не было выявлено мутагенности и тератогенности, руксолитиниб не оказывал воздействия на фертильность. В исследованиях на животных руксолитиниб увеличивал постимплантационные потери. В клинической практике руксолитиниб применяется для лечения взрослых пациентов с миелофиброзом, включая первичный миелофиброз и вторичный миелофиброз, развившийся вследствие истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии; для лечения взрослых пациентов с истинной полицитемией, резистентных к терапии препаратами гидроксимочевины или при их непереносимости; для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с острой реакцией «трансплантат против хозяина» с резистентностью к глюкокортикостероидам. В регистрационных исследованиях приняли участие 528 пациентов с миелофиброзом, 381 пациент с истинной полицитемией и 687 пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина». К настоящему моменту доступны данные о безопасности руксолитиниба, полученные в ходе клинических исследований руксолитиниба и в ходе постмаркетингового наблюдения.

Первичной точкой в исследованиях пациентов с МФ было снижение длины пальпируемой селезенки. Во всех исследованиях отмечено статистически значимое преимущество применения руксолитиниба по сравнению с плацебо. Количество пациентов со снижения объема селезенки на ≥ 35 % по сравнению с исходным уровнем составляло от 25,8% до 41,9%. Вероятность сохранения ответа селезенки (снижение ≥ 35 %) на руксолитиниб в течение не менее 24 недель составила 89 % в группе COMFORT-I и 87 % в группе COMFORT-II; 52 % сохраняли реакцию селезенки в течение как минимум 48 недель в COMFORT-II. Вторичные конечные точки у пациентов с истинной полицитемией - контроль гематокрита, – была достигнут у 60 % пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 18,8 % в группе наилучшей доступной терапии (НДТ), а уменьшение объема селезенки – на ≥ 35 % было достигнуто у 40 % пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с 0,9 % в группе НДТ. Обе ключевые вторичные конечные точки также были достигнуты на неделе 32 и сохранили свой ответ через 48 недель после рандомизации.

Руксолитиниб применяется для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с острой РТПХ (оРТПХ) или хронической РТПХ (хРТПХ), у которых неадекватная реакция на кортикостероиды или другую системную терапию. Проводилось несколько клинических исследований: исследование фазы 2 REACH1 и фазы 3 REACH2 и REACH3, подтвердивших эффективность и безопасность руксолитиниба при РТПХ. В исследовании REACH1 на 28-й день у 39 пациентов (54,9 %; 95 % ДИ, 42,7–66,8 %) был полный ответ (ПО). Наилучшая частота общего ответа (ЧОО) в любое время составила 73,2 % (95 % ДИ, 61,4 %-83,1 %; ЧО 56,3 %, ПО 56,3 %). Ответы наблюдались на коже (61,1 %), верхних (45,5 %) и нижних (46,0 %) ЖКТ и печени (26,7 %). Медиана воздействия составила 345 дней. В исследовании REACH2 ЧОО на 28-й день лечения была выше в группе руксолитиниба (62,3 %) по сравнению с группой НДТ (39,4 %, p < 0,0001, ОР: 2,64; 95 % ДИ: 1,65, 4,22). Также была более высокая доля полных респондентов в группе руксолитиниба (34,4 %) по сравнению с группой НДТ (19,4 %). В исследовании REACH3 ЧОО на 24-й неделе была выше в группе руксолитиниба (49,7 %) по сравнению с группой НДТ (25,6 %). Между группами лечения наблюдалась статистически значимая разница (p < 0,0001, ОР: 2,99; 9 5% ДИ: 1,86, 4,80).

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарата руксолитиниба (препарат Джакави®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

DT-RXL, таблетки, 5 мг, 15 мг, 20 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату руксолитиниба – Джакави®, таблетки, 5 мг, 15 мг, 20 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, дозировке и форме выпуска препарату Джакави®, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Не применимо.

1. TGA. Jakavi. AusPAR Attachement 2. Extract from the Clinical Evaluation Report for Ruxolitinib. March 2013. https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-ruxolitinib-140121-cer.pdf [↑](#footnote-ref-2)