

## **Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу: Джакаві (руксолітиніб)**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для препарату Джакаві. У ПУРі детально описано, як буде отримано додаткову інформацію про ризики та невизначеності щодо препарату Джакаві (відсутню інформацію).

Інструкція для медичного застосування (ІМЗ) лікарського засобу Джакаві (далі – Інструкція) містить основну інформацію про застосування препарату Джакаві для медичних працівників та пацієнтів.

Це резюме ПУРу для препарату Джакаві слід розглядати у контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт про оцінку ризиків та його резюме, що є частинами Європейського звіту з оцінки лікарського засобу для громадськості (EPAR).

Важливі нові ризики або зміни до існуючих будуть включені в оновлені версії ПУР для препарату Джакаві.

### **13.1 Частина VI: I. Що це за препарат і для чого він використовується**

Препарат Джакаві зареєстровано для:

#### *Мієлофіброз (МФ).*

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

#### *Істинна поліцитемія (ІП).*

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

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

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

Препарат містить діючу речовину руксолітиніб та відпускається у формі таблетки по 5 мг, 15 мг та 20 мг.

Додаткова інформація щодо препарату Джакаві знаходиться в ІМЗ на сайті "Державному реєстрі лікарських засобів України" за посиланням: <http://www.drlez.com.ua/>

Додатково ви можете ознайомитися з інформацією щодо оцінки користі препарату Джакаві яка міститься у Європейському звіті з оцінки лікарського засобу для громадськості, включаючи резюме для неспеціалістів, що представлено на веб-сайті Європейської медичної агенції (EMA):

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jakavi>

### **13.2 Частина VI: II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, заходи з мінімізації ризиків та подальшої характеристики ризиків**

Важливі ризики препарату Джакаві, а також заходи з мінімізації цих ризиків і пропонувані подальші дослідження ризиків викладені нижче.

Заходи з мінімізації виявлених ризиків лікарських засобів можуть включати таке:

- Специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації щодо належного застосування лікарського засобу у Інструкції, що призначена для пацієнтів та медичних працівників;
- Важливі поради на упаковці лікарського засобу;

- Дозволений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці вибирається таким чином, щоб забезпечити належне використання лікарського засобу;
- Юридичний статус лікарського засобу – спосіб, у який лікарській засіб постачається пацієнту (наприклад, за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з ним.

Разом ці заходи становлять звичайні заходи з мінімізації ризиків.

Додатково до цих заходів постійно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи оцінку Регулярно оновлюваних звітів з безпеки (РОЗБ), для того щоб можна було вжити негайних заходів у разі потреби. Ці заходи становлять звичайну діяльність з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання препарату Джакаві, поки що недоступна, вона зазначена нижче у розділі «Відсутня інформація».

Безпека у дітей віком  $\geq 12$  років (тільки хвороба «трансплантат проти хазяїна»)

### 13.2.1 Частина VI – II.A: Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ризики, пов'язані з препаратом Джакаві – це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ними для подальшого дослідження або мінімізації ризиків, для того, щоб лікарський засіб можна було безпечно використовувати. Важливі ризики можуть вважатись ідентифікованими або потенційними. Ідентифікованими ризиками є ризики, щодо яких є достатні докази зв'язку з використанням препарату Джакаві. Потенційні ризики - це ризики, які можуть бути пов'язані з використанням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок достовірно не встановлений та потребує додаткової оцінки. Відсутня інформація означає інформацію про безпеку лікарського засобу, яка в даний час відсутня та має бути зібрана (наприклад, при тривалому застосуванні препарату).

Таблиця 13-1 Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ідентифіковані ризики	Серйозні інфекційні захворювання
Важливі потенційні ризики	Токсичний вплив на розвиток
Відсутня інформація	Безпека застосування препарату дітям віком $>12$ років (тільки хвороба «трансплантат проти хазяїна»)

### 13.2.2 Частина VI - II B: Резюме важливих ризиків

Таблиця 13-2 Важливий ідентифікований ризик: Серйозні інфекційні захворювання

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	До інфекцій, про які часто повідомляють, відносяться: реактивація вірусу оперізуючого герпесу (лишаю), інфекції сечовивідних шляхів. Інфекційні захворювання були частою причиною смерті внаслідок небажаного явища (НЯ) у пацієнтів з МФ. Частота та ступінь тяжкості інфекцій були вищими у хворих на МФ, ніж у хворих на ІП. У популяції пацієнтів з показанням «Хвороба «трансплантат проти хазяїна», як і очікувалося, часто повідомлялося про такі НЯ, як інфекційні захворювання. ЦМВ-інфекції, включаючи реактивацію та сепсис, є поширеними інфекціями при гострій формі хвороби «трансплантат проти хазяїна», а пневмонія та інфекції верхніх дихальних шляхів є поширеними інфекціями
--	---

	при хронічній формі хвороби «трансплантат проти хазяїна».
Фактори ризику та групи ризику	Низька кількість нейтрофілів, наявні супутні захворювання, такі як хронічні обструктивні захворювання легень, астма, діабет, застосування супутніх лікарських засобів (кортикостероїдів), прийом високих доз, відсутність коригування дози у разі застосування потужних інгібіторів СYP3A4 або флуконазолу або у разі розвитку порушення функції печінки, помірного або тяжкого порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) чи термінальної стадії ниркової недостатності у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Стандартні заходи з мінімізації ризиків:</b> Розділ «Особливості застосування» ІМЗ: Запобіжні заходи для моніторингу, лікування та опису факторів і характеру ризику. Розділ «Побічні реакції» ІМЗ: Включено такі побічні реакції, як інфекції сечовивідних шляхів, герпес, пневмонія, туберкульоз та сепсис.  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Не передбачено

**Таблиця 13-3 Важливий потенційний ризик: Токсичний вплив на розвиток**

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Мієлофіброз або істинна поліцитемія є переважно захворюванням дорослого населення; середній вік пацієнтів, які брали участь у дослідженнях фази ІІІ, становив близько 66 років. Випадки в дитячому віку дуже рідкісні. Тому очікується, що кількість жінок репродуктивного віку, що отримують препарат Джакаві, буде обмеженою. В базові дослідження було включено 6 жінок віком ≤45 років, що становить 1,1% від загальної популяції пацієнтів. Через тяжкість онкологічного захворювання очікується, що коефіцієнт фертильності у цих літніх жінок буде низьким. Дані щодо застосування препарату Джакаві вагітним жінкам з ІП відсутні. Дослідження на тваринах показали, що препарат Джакаві є ембріотоксичним (завдає шкоди ембріону) та фетотоксичним (завдає шкоди плоду). Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування препаратом Джакаві. У випадку вагітності, що може статися під час лікування препаратом Джакаві, оцінку співвідношення ризику/користі слід проводити на індивідуальній основі, зазначивши потенційні наслідки для плода.
Фактори ризику та групи ризику	Жінки репродуктивного віку, які не використовують ефективні методи контрацепції, жінки, які годують груддю, та діти.
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Стандартні заходи з мінімізації ризиків</b> Розділ ІМЗ «Показання», «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Доклінічні дані з безпеки». Дані щодо застосування препарату Джакаві вагітним жінкам відсутні.  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b>

	Не передбачено.
--	-----------------

**Таблиця 13-4 Безпека застосування препарату дітям віком >12 років (тільки хвороба «трансплантат проти хазяїна»)**

Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Стандартні заходи з мінімізації ризиків</b></p> <p>Розділ ІМЗ «Спосіб застосування та дози»: Доза руксолітинібу для дітей віком &gt;12 років з хворобою «трансплантат проти хазяїна» така ж, як і для дорослих.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків.</b> Не передбачено.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b></p> <p>Дослідження INC424F12201: Це дослідження з вивчення фармакокінетики, активності та безпеки застосування руксолітинібу за участю дітей з гострою формою хвороби «трансплантат проти хазяїна» 2-4 ступеня.</p> <p>Дослідження INC424G12201: Це дослідження з вивчення активності, безпеки та фармакокінетики за участю дітей з помірною або тяжкою хронічною формою хвороби «трансплантат проти хазяїна» після аллогенної трансплантації гемопоетичних клітин (Алло-ТГК).</p> <p>Див. розділ ІІ.С цього резюме для огляду плану післяреєстраційного розвитку.</p>

### 13.2.3 Частина VI - ІІ С: План післяреєстраційної оцінки

**13.2.3.1 ІІ.С.1 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення**  
Жодне з досліджень не є умовою отримання реєстраційного посвідчення на препарат Джакаві або особливими зобов'язаннями.

### 13.2.3.2 ІІ.С.2. Інші дослідження в рамках плану післяреєстраційної оцінки

**Таблиця 13-5 Інші дослідження в рамках плану післяреєстраційної оцінки**

Коротка назва дослідження	Обґрунтування та цілі дослідження
Відкрите, одногрупове, багатоцентрове дослідження руксолітинібу, доданого до кортикостероїдів, за участю дітей із гострою формою хвороби «трансплантат проти хазяїна» 2-4 ступеня після аллогенної трансплантації гемопоетичних клітин (Алло-ТГК).	Обґрунтування дослідження базується на сучасних знаннях про патофізіологію гострої форми хвороби «трансплантат проти хазяїна», а також на опублікованих даних досліджень, що свідчать про те, що руксолітиніб порушує функцію антигенпрезентуючих клітин, інгібує проліферацію донорських Т-клітин, пригнічує несприятливу продукцію цитокінів, покращує виживаність та знижує прояви захворювання на моделях мишей з хворобою «трансплантат проти хазяїна». Крім того, опубліковані дані показали, що руксолітиніб продемонстрував клінічну ефективність при додаванні до імуносупресивної терапії у пацієнтів з рефрактерною до кортикостероїдів гострою формою хвороби «трансплантат проти хазяїна». В даний час проводяться клінічні дослідження із застосуванням руксолітинібу (10 мг двічі на добу) у вигляді монотерапії або у порівнянні із найкращою наявною терапією (ВАТ) за

	<p>участю дорослих пацієнтів та підлітків віком <math>\geq 12</math> років з рефрактерною до кортикостероїдів гострою формою хвороби «трансплантат проти хазяїна». Останні на даний момент дані, отримані щодо застосування руксолітинібу у дітей (віком 1,6 років - 16,4 років) з рефрактерною до кортикостероїдів гострою формою хвороби «трансплантат проти хазяїна», показали обнадійливу частоту загальної відповіді (ORR) порівняно із застосуванням тільки кортикостероїдів +/- ІКН у вигляді монотерапії.</p>
<p>Дослідження CINC424G12201 Відкрите, одногрупове, багатоцентрове дослідження руксолітинібу, доданого до кортикостероїдів, за участю дітей з помірною або тяжкою хронічною формою хвороби «трансплантат проти хазяїна» після аллогенної трансплантації гемопоетичних клітин (Алло-ТГК).</p>	<p>Обґрунтування дослідження базується на сучасних знаннях про патофізіологію хронічної форми хвороби «трансплантат проти хазяїна», а також на опублікованих даних досліджень, що свідчать про те, що руксолітиніб порушує функцію антигенпрезентуючих клітин, інгібує проліферацію донорських Т-клітин, пригнічує несприятливу продукцію цитокінів, покращує виживаність та знижує прояви захворювання на моделях мишей з хворобою «трансплантат проти хазяїна». Очікується, що цей сигнальний каскад при хронічній формі хвороби «трансплантат проти хазяїна», визначений в мишачих моделях та у дорослих пацієнтів з хронічною формою хвороби «трансплантат проти хазяїна», буде однаковим у дітей віком до 12 років порівняно з дітьми віком <math>\geq 12</math> років. Крім того, опубліковані дані показали, що руксолітиніб продемонстрував клінічну ефективність при додаванні до імуносупресивної терапії у пацієнтів з рефрактерною до кортикостероїдів хронічною формою хвороби «трансплантат проти хазяїна». В даний час проводяться клінічні дослідження із застосуванням руксолітинібу (10 мг двічі на добу) у вигляді монотерапії або у порівнянні із найкращою наявною терапією (ВАТ) за участю дорослих пацієнтів та підлітків віком <math>\geq 12</math> років з рефрактерною до кортикостероїдів хронічною формою хвороби «трансплантат проти хазяїна». Незважаючи на те, що ризик розвитку хронічної форми хвороби «трансплантат проти хазяїна» у дітей нижчий, ніж у дорослих, захворюваність дітей на хронічну форму хвороби «трансплантат проти хазяїна» є значною і останнім часом збільшилася у зв'язку з розширенням використання стовбурових клітин периферичної крові та неспоріднених донорів.</p>