



Rx JAKAVI®

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất

Ruxolitinib phosphate.

Mỗi viên nén 5 mg chứa 6,60 mg Ruxolitinib phosphate tương đương 5 mg Ruxolitinib.

Mỗi viên nén 10 mg chứa 13,20 mg Ruxolitinib phosphate tương đương 10 mg Ruxolitinib.

Mỗi viên nén 15 mg chứa 19,80 mg Ruxolitinib phosphate tương đương 15 mg Ruxolitinib.

Mỗi viên nén 20 mg chứa 26,40 mg Ruxolitinib phosphate tương đương 20 mg Ruxolitinib.

Thành phần tá dược

Cellulose vi tinh thể, magnesi stearate, silica dạng keo khan, natri starch glycolate (loại A), hydroxypropylcellulose, povidone.

Mỗi viên nén 5 mg chứa 71,45 mg lactose monohydrate.

Mỗi viên nén 10 mg chứa 142,90 mg lactose monohydrate.

Mỗi viên nén 15 mg chứa 214,35 mg lactose monohydrate.

Mỗi viên nén 20 mg chứa 285,80 mg lactose monohydrate.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén.

Viên nén 5 mg: Viên nén hình tròn, màu trắng đến trắng ngà, một mặt có khắc chữ 'NVR', mặt kia có khắc chữ 'L5'.

Viên nén 10 mg: Viên nén hình tròn, màu trắng đến trắng ngà, một mặt có khắc chữ 'NVR', mặt kia có khắc chữ 'L10'.

Viên nén 15 mg: Viên nén hình bầu dục, màu trắng đến trắng ngà, một mặt có khắc chữ 'NVR', mặt kia có khắc chữ 'L15'.

Viên nén 20 mg: Viên nén hình viên nang, màu trắng đến trắng ngà, một mặt có khắc chữ 'NVR', mặt kia có khắc chữ 'L20'.

CHỈ ĐỊNH

Xơ tủy

Jakavi được chỉ định để điều trị bệnh nhân bị xơ tủy xương, bao gồm xơ tủy nguyên phát, xơ tủy sau khi bị tăng hồng cầu vô căn hoặc xơ tủy sau khi bị tăng tiểu cầu vô căn.

Đa hồng cầu nguyên phát

Jakavi được chỉ định để điều trị bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát đề kháng hoặc không dung nạp hydroxyurea.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Điều trị với Jakavi chỉ nên được tiến hành bởi bác sĩ có kinh nghiệm sử dụng thuốc điều trị ung thư.

Hướng dẫn theo dõi

Công thức máu toàn phần: Phải xét nghiệm công thức máu toàn phần trước khi khởi đầu điều trị bằng Jakavi.

Cần theo dõi công thức máu toàn phần mỗi 2 - 4 tuần cho đến khi liều dùng ổn định và sau đó được chỉ định theo lâm sàng (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Liều khởi đầu

Liều khởi đầu khuyến cáo của Jakavi ở bệnh xơ tủy là 15 mg, dùng đường uống 2 lần/ngày đối với những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu từ 100.000 – 200.000/mm³ và 20 mg, 2 lần/ngày đối với những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu > 200.000/mm³.

Liều khởi đầu khuyến cáo của Jakavi ở bệnh đa hồng cầu nguyên phát là 10 mg, dùng đường uống 2 lần/ngày.

Thông tin còn hạn chế về việc khuyến cáo liều khởi đầu cho những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu từ 50.000/mm³ – 100.000/mm³. Liều khởi đầu tối đa được khuyến cáo ở những bệnh nhân này là 5 mg, 2 lần/ngày và các bệnh nhân này nên được chỉnh liều một cách thận trọng.

Điều chỉnh liều

Liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên độ an toàn và hiệu quả. Nên tạm ngưng điều trị khi số lượng tiểu cầu dưới 50.000/mm³ hoặc số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối dưới 500/mm³.

Trong bệnh đa hồng cầu nguyên phát, nên tạm ngưng điều trị khi hemoglobin dưới 8 g/dL.

Sau khi số lượng huyết cầu phục hồi lên cao hơn những mức này, có thể bắt đầu dùng thuốc trở lại với liều 5 mg, 2 lần/ngày và tăng dần dựa trên việc theo dõi cẩn thận công thức máu toàn phần.

Nên xem xét giảm liều nếu số lượng tiểu cầu giảm dưới 100.000/mm³ với mục đích tránh phải gián đoạn liều dùng vì giảm tiểu cầu. Trong bệnh đa hồng cầu nguyên phát, cũng nên xem xét giảm liều nếu hemoglobin giảm còn dưới 12 g/dL và khuyến cáo giảm liều nếu hemoglobin giảm dưới 10 g/dL.

Nếu hiệu quả được xem là chưa đạt và số lượng huyết cầu đầy đủ thì có thể tăng liều lên tối đa thêm 5 mg, 2 lần/ngày; lên đến liều tối đa 25 mg, 2 lần/ngày.

Không nên tăng liều khởi đầu trong vòng 4 tuần điều trị đầu tiên và sau đó nếu cần tăng thì phải chờ ít nhất mỗi 2 tuần mới tăng một lần.

Hướng dẫn sử dụng

Liều tối đa của Jakavi là 25 mg, 2 lần/ngày.

Nếu quên một liều, bệnh nhân không nên uống một liều bổ sung mà nên dùng liều kế tiếp theo thường lệ được kê đơn.

Có thể tiếp tục điều trị chứng nào lợi ích vẫn còn nhiều hơn nguy cơ.

Điều chỉnh liều khi dùng đồng thời với thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc fluconazol

Khi Jakavi được dùng với thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc thuốc ức chế kép CYP2C9 và CYP3A4 (ví dụ: fluconazol), nên giảm tổng liều hàng ngày của Jakavi xuống khoảng 50% bằng cách giảm liều dùng 2 lần/ngày hoặc giảm số lần dùng thuốc xuống còn 1 lần/ngày với liều tương ứng khi liều dùng 2 lần/ngày không khả thi. Tránh dùng đồng thời Jakavi và fluconazol với liều lớn hơn 200 mg/ngày (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC).

Khuyến cáo theo dõi thường xuyên hơn các thông số huyết học và các dấu hiệu, triệu chứng lâm sàng của các phản ứng phụ liên quan với Jakavi khi bắt đầu dùng một thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc thuốc ức chế kép CYP2C9 và CYP3A4.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều đặc biệt ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Ở bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút), liều khởi đầu khuyến cáo dựa trên số lượng tiểu cầu đối với bệnh nhân bị xơ tủy xương (MF) nên được giảm xuống khoảng 50%, dùng 2 lần/ngày. Liều khởi đầu khuyến cáo cho bệnh nhân đa hồng cầu nguyên phát bị suy thận nặng là 5 mg, 2 lần/ngày. Cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận về độ an toàn và hiệu quả trong khi điều trị bằng Jakavi.

Dữ liệu còn hạn chế trong việc xác định các lựa chọn liều dùng tốt nhất cho bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang được lọc thận. Các mô phỏng về dược động học/dược lực học dựa trên dữ liệu hiện có ở nhóm bệnh nhân này cho thấy liều khởi đầu đối với bệnh nhân bị xơ tủy xương (MF) có bệnh thận giai đoạn cuối đang được lọc thận là một liều đơn 15-20 mg hoặc 2 liều 10 mg dùng cách nhau 12 giờ, được dùng sau khi lọc thận và chỉ dùng vào ngày lọc thận. Khuyến cáo dùng một liều đơn 15 mg đối với bệnh nhân bị xơ tủy xương có số lượng tiểu cầu từ 100.000/mm³ - 200.000/mm³. Khuyến cáo dùng một liều đơn 20 mg hoặc 2 liều 10 mg cách nhau 12 giờ đối với bệnh nhân bị xơ tủy xương có số lượng tiểu cầu > 200.000/mm³. Các liều kế tiếp (liều đơn hoặc 2 liều 10 mg dùng cách nhau 12 giờ) chỉ nên dùng vào những ngày lọc thận sau mỗi lần lọc thận.

Liều khởi đầu khuyến cáo cho bệnh nhân đa hồng cầu nguyên phát bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang thẩm phân máu là một liều đơn 10 mg, được dùng sau khi thẩm phân và chỉ trong ngày thẩm phân máu và theo dõi cẩn thận về độ an toàn và hiệu quả (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Suy gan

Ở bệnh nhân có bất kỳ mức độ suy gan nào, liều khởi đầu khuyến cáo dựa trên số lượng tiểu cầu nên được giảm xuống khoảng 50%, dùng 2 lần/ngày. Cần điều chỉnh các liều kế tiếp dựa trên việc theo dõi cẩn thận về độ an toàn và hiệu quả. Những bệnh nhân được chẩn đoán suy gan trong khi điều trị bằng Jakavi cần được xét nghiệm công thức máu toàn bộ, bao gồm cả tỷ lệ bạch cầu, theo dõi ít nhất mỗi 1-2 tuần trong 6 tuần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị bằng Jakavi và sau đó khi

được chỉ định trên lâm sàng một khi chức năng gan và số lượng huyết cầu đã ổn định. Liệu Jakavi có thể được điều chỉnh để làm hạ thấp nguy cơ giảm huyết cầu.

Bệnh nhi

Độ an toàn và hiệu quả của Jakavi ở bệnh nhi chưa được xác định.

Bệnh nhân cao tuổi

Không có sự điều chỉnh liều bổ sung nào được khuyến cáo đối với bệnh nhân cao tuổi.

Ngừng điều trị

Có thể tiếp tục điều trị chừng nào lợi ích vẫn lớn hơn nguy cơ. Tuy nhiên, nên ngừng thuốc sau 6 tháng nếu không có sự giảm kích thước lách hoặc không có cải thiện triệu chứng kể từ khi bắt đầu điều trị.

Đối với những bệnh nhân cho thấy có một số cải thiện nhất định trên lâm sàng, khuyến cáo nên ngừng điều trị bằng ruxolitinib nếu họ vẫn bị tăng chiều dài lách 40% so với kích thước ban đầu (gần tương đương với một mức tăng 25% về thể tích lách) và không có sự cải thiện rõ rệt các triệu chứng liên quan đến bệnh.

Cách dùng

Jakavi được dùng đường uống và có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ

Không có yêu cầu đặc biệt.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Phụ nữ có thai và cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Giảm số lượng tế bào máu

Điều trị bằng Jakavi có thể gây ra các phản ứng phụ về huyết học, bao gồm giảm tiểu cầu, thiếu máu và giảm bạch cầu trung tính. Phải xét nghiệm công thức máu toàn phần trước khi bắt đầu điều trị bằng Jakavi. Ngừng điều trị ở các bệnh nhân có số lượng tiểu cầu dưới $50.000/\text{mm}^3$ hoặc số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối dưới $500/\text{mm}^3$ (về tần suất theo dõi, xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Người ta đã quan sát thấy rằng những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu thấp ($< 200.000/\text{mm}^3$) vào lúc bắt đầu điều trị dễ bị giảm tiểu cầu hơn trong thời gian điều trị.

Giảm tiểu cầu thường hồi phục được và thường được xử trí bằng cách giảm liều hoặc tạm ngừng sử dụng Jakavi. Tuy nhiên, có thể cần phải truyền tiểu cầu khi được chỉ định trên lâm sàng (xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** và phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**).

Những bệnh nhân phát sinh thiếu máu có thể cần phải truyền máu. Cũng có thể cần phải xem xét điều chỉnh liều hoặc ngưng sử dụng đối với bệnh nhân bị thiếu máu.

Những bệnh nhân có lượng hemoglobin dưới 10,0 g/dl lúc bắt đầu điều trị có nguy cơ cao hơn bị giảm hemoglobin dưới 8,0 g/dl trong khi điều trị so với những bệnh nhân có hemoglobin lúc ban đầu cao hơn (79,3% so với 30,1%). Khuyến cáo nên theo dõi thường xuyên hơn về

các thông số huyết học, các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của những phản ứng bất lợi liên quan đến Jakavi đối với những bệnh nhân có hemoglobin ban đầu dưới 10,0 g/dl.

Giảm bạch cầu trung tính (Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) $< 500/\text{mm}^3$) thường hồi phục được và thường được xử trí bằng cách tạm ngừng sử dụng Jakavi (xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** và phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**).

Cần theo dõi công thức máu toàn phần khi được chỉ định trên lâm sàng và điều chỉnh liều khi cần thiết (xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** và phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**).

Nhiễm trùng

Các loại nhiễm trùng, nhiễm vi khuẩn lao, nhiễm nấm, nhiễm virus và các nhiễm trùng cơ hội khác nghiêm trọng đã xảy ra ở bệnh nhân được điều trị bằng Jakavi. Cần đánh giá bệnh nhân về nguy cơ phát sinh nhiễm khuẩn nghiêm trọng. Bác sĩ nên theo dõi cẩn thận những bệnh nhân đang được điều trị bằng Jakavi về các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm trùng và bắt đầu điều trị thích hợp ngay lập tức. Không nên bắt đầu điều trị bằng Jakavi cho đến khi các nhiễm trùng nghiêm trọng dạng hoạt động được giải quyết.

Mắc bệnh lao đã được báo cáo ở bệnh nhân đang dùng Jakavi để điều trị xơ tủy. Trước khi khởi đầu điều trị, bệnh nhân nên được đánh giá về khả năng bị bệnh lao tiềm ẩn hoặc dạng hoạt động, theo khuyến cáo của phác đồ điều trị quốc gia.

Đã có báo cáo về tải lượng virus viêm gan B (nồng độ HBV-DNA) tăng lên, có và không có tăng kèm theo alanin aminotransferase và aspartat aminotransferase ở những bệnh nhân bị nhiễm HBV mạn tính đang dùng Jakavi. Chưa rõ ảnh hưởng của Jakavi đối với sự tăng sinh virus ở bệnh nhân bị nhiễm HBV mạn tính. Bệnh nhân bị nhiễm HBV mạn tính cần được điều trị và theo dõi theo các hướng dẫn lâm sàng.

Bệnh zona (Herpes Zoster)

Bác sĩ nên giáo dục cho bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng sớm của bệnh zona (herpes zoster) và khuyến họ nên đi điều trị càng sớm càng tốt.

Bệnh chất trắng não đa ổ tiến triển

Bệnh chất trắng não đa ổ tiến triển (PML) đã được báo cáo khi điều trị bằng ruxolitinib. Bác sĩ nên cảnh giác với các triệu chứng thần kinh-tâm thần gợi ý bệnh chất trắng não đa ổ tiến triển. Nếu nghi ngờ bị bệnh chất trắng não đa ổ tiến triển, phải ngừng dùng thuốc cho đến khi loại trừ được bệnh này.

Ung thư da không phải u hắc tố

Ung thư da không phải u hắc tố (NMSC), bao gồm ung thư tế bào đáy, ung thư tế bào vảy và ung thư biểu mô tế bào Merkel đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng Jakavi. Hầu hết những bệnh nhân này có tiền sử điều trị kéo dài bằng hydroxyurea và bị NMSC trước đó hoặc có tổn thương da tiền ác tính. Mối quan hệ nhân quả với ruxolitinib chưa được xác định. Khuyến cáo nên khám da định kỳ cho những bệnh nhân có nguy cơ cao về ung thư da.

Các bất thường/ Gia tăng nồng độ lipid

Điều trị bằng Jakavi có liên quan đến sự gia tăng các thông số về lipid bao gồm cholesterol toàn phần, cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), và triglyceride. Khuyến cáo theo dõi và điều trị rối loạn lipid máu theo các hướng dẫn về lâm sàng.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Nên giảm liều khởi đầu của Jakavi ở bệnh nhân suy thận nặng. Đối với bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối đang được thẩm phân, liều khởi đầu cho bệnh nhân xơ tủy nên dựa trên số lượng tiểu cầu, trong khi liều khởi đầu khuyến cáo là một liều đơn 10 mg cho bệnh nhân đa hồng cầu nguyên phát. Chỉ nên dùng các liều kế tiếp cho cả bệnh nhân xơ tủy và đa hồng cầu nguyên phát vào những ngày thẩm phân máu sau mỗi lần thẩm phân. Việc điều chỉnh liều thêm nên dựa vào độ an toàn và hiệu quả của thuốc (xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** và phần **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**, Các nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Suy gan

Nên giảm liều khởi đầu của Jakavi ở bệnh nhân suy gan. Việc điều chỉnh liều thêm nên dựa trên độ an toàn và hiệu quả của thuốc (xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** và phần **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**, Các nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Tương tác thuốc

Nếu Jakavi được dùng đồng thời với thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc thuốc ức chế kép trung bình CYP2C9 và CYP3A4 (ví dụ: fluconazol), nên giảm liều khoảng 50% (về tần suất theo dõi, xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** và phần **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC**).

Các tác dụng do ngừng thuốc

Sau khi ngừng điều trị, các triệu chứng liên quan với xơ hóa tủy xương có khả năng quay trở lại.

Tá dược

Jakavi có chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Các nghiên cứu về tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Ruxolitinib được thải trừ qua sự chuyển hóa được xúc tác bởi CYP3A4 và CYP2C9. Vì vậy các thuốc ức chế những enzym này có thể làm tăng nguy cơ tăng nồng độ ruxolitinib.

Các tương tác dẫn đến giảm liều ruxolitinib

Thuốc ức chế CYP3A4

Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (bao gồm *nhưng không giới hạn ở: boceprevir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole*).

Ở các đối tượng khỏe mạnh dùng đồng thời Jakavi (liều đơn 10 mg) với ketoconazole là thuốc ức chế mạnh CYP3A4 đã dẫn đến nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC) của ruxolitinib cao hơn theo thứ tự là 33% và 91% so với khi dùng ruxolitinib đơn độc. Thời gian bán thải kéo dài từ 3,7 – 6,0 giờ khi dùng ketoconazole đồng thời.

Khi dùng Jakavi cùng với thuốc ức chế mạnh CYP3A4, nên giảm tổng liều hàng ngày của Jakavi khoảng 50%, dùng 2 lần/ngày. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ (ví dụ 2 lần/tuần) về

giảm tế bào máu và chuẩn độ liều dựa trên độ an toàn và hiệu quả (xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Thuốc ức chế kép CYP2C9 và CYP3A4

Ở những người khỏe mạnh, sử dụng đồng thời ruxolitinib (liều đơn 10 mg) với một chất ức chế kép CYP2C9 và CYP3A4, fluconazole, dẫn đến C_{max} và AUC của ruxolitinib cao hơn lần lượt 47% và 232% so với chỉ dùng đơn lẻ ruxolitinib.

Nên xem xét giảm liều 50% khi dùng thuốc ức chế kép enzyme CYP2C9 và CYP3A4 (ví dụ fluconazole). Tránh dùng đồng thời Jakavi với liều fluconazole lớn hơn 200 mg/ngày.

Thuốc gây cảm ứng enzym

Các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 (như là, nhưng không giới hạn, avasimibe, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), St. John's wort (Hypericum perforatum))

Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và chuẩn độ liều dựa trên độ an toàn và hiệu quả (xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Ở các đối tượng khỏe mạnh dùng ruxolitinib (liều đơn 50 mg) sau khi dùng rifampicin là thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4 (liều 600 mg/ngày trong 10 ngày), AUC của ruxolitinib thấp hơn 70% so với sau khi dùng Jakavi đơn độc. Nồng độ của các chất chuyển hóa có hoạt tính của ruxolitinib không thay đổi. Nhìn chung, hoạt tính dược lực học của ruxolitinib là tương tự, cho thấy sự cảm ứng CYP3A4 dẫn đến tác dụng tối thiểu đối với dược lực học. Tuy nhiên, điều này có thể liên quan đến liều cao ruxolitinib dẫn đến tác dụng dược lực học gần E_{max} (tác dụng tối đa). Có khả năng là ở từng bệnh nhân, cần tăng liều ruxolitinib khi bắt đầu điều trị bằng một thuốc gây cảm ứng mạnh enzyme.

Các tương tác khác được xem là ảnh hưởng đến ruxolitinib

Thuốc ức chế nhẹ hoặc trung bình CYP3A4 (bao gồm nhưng không giới hạn ở: ciprofloxacin, erythromycin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidine).

Ở các đối tượng khỏe mạnh dùng đồng thời ruxolitinib (liều đơn 10 mg) với erythromycin 500 mg 2 lần/ngày trong 4 ngày đã dẫn đến C_{max} và AUC của ruxolitinib cao hơn theo thứ tự là 8% và 27% so với khi dùng ruxolitinib đơn độc.

Không khuyến cáo điều chỉnh liều khi ruxolitinib được dùng đồng thời với thuốc ức chế nhẹ hoặc trung bình CYP3A4 (ví dụ erythromycin). Tuy nhiên, cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về giảm tế bào máu khi bắt đầu điều trị bằng một thuốc ức chế trung bình CYP3A4.

Ảnh hưởng của ruxolitinib đến các thuốc khác

Các chất được vận chuyển bởi P-glycoprotein hoặc các chất vận chuyển khác

Ruxolitinib có thể ức chế P-glycoprotein và protein kháng ung thư vú (BCRP) ở ruột. Điều này có thể dẫn đến tăng nồng độ toàn thân của các cơ chất của những chất vận chuyển này như dabigatran etexilat, ciclosporin, rosuvastatin và có khả năng là digoxin. Nên theo dõi thuốc điều trị (TDM) hoặc theo dõi lâm sàng về chất bị ảnh hưởng.

Có thể là sự ức chế tiềm tàng P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP) ở ruột có thể được giảm thiểu nếu thời gian giữa các lần sử dụng được cách xa nhau càng lâu càng tốt.

Một nghiên cứu ở các đối tượng khỏe mạnh cho thấy ruxolitinib không ức chế sự chuyển hóa của midazolam dùng đường uống là cơ chất của CYP3A4. Do đó không có dự đoán về sự tăng nồng độ các cơ chất của CYP3A4 khi dùng kết hợp với Jakavi. Một nghiên cứu khác ở các đối tượng khỏe mạnh cho thấy ruxolitinib không ảnh hưởng đến dược động học của thuốc

tránh thai dùng đường uống có chứa ethinylestradiol và levonorgestrel. Do đó, không có dự đoán là hiệu quả tránh thai của sự phối hợp này sẽ bị ảnh hưởng do việc dùng đồng thời với ruxolitinib.

Tính tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

KHẢ NĂNG SINH SẢN , PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Chưa có các dữ liệu về việc sử dụng Jakavi ở phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy ruxolitinib có độc tính đối với phôi và độc tính đối với thai. Không quan sát thấy tính gây quái thai ở chuột cống hoặc thỏ. Tuy nhiên, biên độ phơi nhiễm so với liều lâm sàng cao nhất là thấp và do đó ý nghĩa đối với người còn hạn chế (xem phần DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG). Chưa rõ nguy cơ tiềm tàng đối với người. Như một biện pháp phòng ngừa, chống chỉ định sử dụng Jakavi trong khi mang thai (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Phụ nữ có khả năng mang thai/Tránh thai

Những phụ nữ có khả năng mang thai nên sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả trong khi điều trị bằng Jakavi. Trong trường hợp mang thai xảy ra trong khi điều trị bằng Jakavi, phải thực hiện đánh giá nguy cơ/lợi ích trên cơ sở từng bệnh nhân với sự tư vấn cẩn thận về nguy cơ có khả năng xảy ra đối với thai (xem phần DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG).

Phụ nữ cho con bú

Không được sử dụng Jakavi trong khi cho con bú (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH) và do đó nên ngừng cho con bú khi bắt đầu điều trị. Chưa rõ liệu ruxolitinib và/hoặc các chất chuyển hóa của nó có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú mẹ. Dữ liệu hiện có về được lực học/độc chất học trên động vật đã cho thấy sự bài tiết của ruxolitinib và các chất chuyển hóa của nó vào sữa (xem phần DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG).

Khả năng sinh sản

Chưa có dữ liệu ở người về tác dụng của ruxolitinib trên khả năng sinh sản. Trong các nghiên cứu ở động vật, không quan sát thấy các tác dụng có hại.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Jakavi không có hoặc có tác dụng an thần không đáng kể. Tuy nhiên, bệnh nhân bị chóng mặt sau khi dùng Jakavi nên hạn chế lái xe và vận hành máy móc.

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Tóm tắt về đặc tính an toàn

Đánh giá về độ an toàn được dựa trên tổng số 982 bệnh nhân (bị xơ tủy xương hoặc đa hồng cầu nguyên phát) được điều trị bằng Jakavi trong các nghiên cứu pha 2 và pha 3.

Xơ tủy

Trong thời gian chọn điều trị ngẫu nhiên của hai nghiên cứu then chốt COMFORT-I và COMFORT-II, các bệnh nhân đã có thời gian sử dụng Jakavi trung bình là 10,8 tháng (trong khoảng 0,3-23,5 tháng). Đa số bệnh nhân (68,4%) đã được điều trị trong ít nhất 9 tháng. Trong số 301 bệnh nhân, 111 bệnh nhân (36,9%) có số lượng tiểu cầu lúc ban đầu từ 100.000/mm³ - 200.000/mm³ và 190 bệnh nhân (63,1%) có số lượng tiểu cầu lúc ban đầu > 200.000/mm³.

Trong các nghiên cứu lâm sàng này, ngừng thuốc do các phản ứng bất lợi bất kể quan hệ nhân quả đã được quan sát thấy ở 11,3% bệnh nhân.

Các phản ứng bất lợi của thuốc được báo cáo thường gặp nhất là giảm tiểu cầu và thiếu máu.

Các phản ứng bất lợi về huyết học (bất kỳ cấp độ nào theo Tiêu chuẩn thuật ngữ chung về các phản ứng bất lợi (CTCAE)) bao gồm thiếu máu (82,4%), giảm tiểu cầu (69,8%) và giảm bạch cầu trung tính (16,6%).

Thiếu máu, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính là các tác dụng bất lợi liên quan với liều dùng.

Ba phản ứng bất lợi không phải huyết học thường gặp nhất là bầm tím (21,6%), xây xăm (15,3%) và nhức đầu (14,0%).

Ba bất thường về xét nghiệm không phải huyết học thường gặp nhất là tăng alanin aminotransferase (27,2%), tăng aspartat aminotransferase (19,9%) và tăng cholesterol máu (16,9%).

Dữ liệu an toàn dài hạn từ hai nghiên cứu then chốt pha 3 đánh giá 457 bệnh nhân bị xơ tủy xương được điều trị bằng ruxolitinib, bao gồm dữ liệu từ những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên ban đầu để điều trị bằng ruxolitinib (n = 301; sử dụng 0,3-68,1 tháng, thời gian sử dụng trung vị là 33,4 tháng) và những bệnh nhân đã được điều trị bằng ruxolitinib sau khi chuyển nhóm từ các nhóm điều trị đối chứng (n = 156; sử dụng 0,5-59,8 tháng, thời gian sử dụng trung vị là 25,0 tháng): Tần số tích lũy của các phản ứng bất lợi tăng lên tương ứng với thời gian theo dõi.

Với những dữ liệu cập nhật này, ngừng điều trị do các phản ứng bất lợi đã được quan sát thấy ở 27,4% bệnh nhân điều trị bằng ruxolitinib.

Đa hồng cầu nguyên phát

Tính an toàn của Jakavi đã được đánh giá ở 184 bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát trong hai nghiên cứu nhĩn mở, ngẫu nhiên, có đối chứng, pha 3 tên RESPONSE và pha 3b tên RESPONSE 2. Các phản ứng bất lợi của thuốc được liệt kê dưới đây phản ánh giai đoạn nghiên cứu ngẫu nhiên (lên đến tuần thứ 32 đối với nghiên cứu RESPONSE và tuần thứ 28 đối với nghiên cứu RESPONSE 2) với thời gian sử dụng tương đương nhau đối với ruxolitinib và liệu pháp tốt nhất sẵn có. Thời gian sử dụng Jakavi trung vị trong các giai đoạn nghiên cứu ngẫu nhiên là 7,85 tháng (trong khoảng từ 0,03 đến 7,85 tháng).

Ngừng thuốc do các biến cố bất lợi, bất kể liên quan nhân quả, đã được quan sát thấy ở 2,2% bệnh nhân.

Các phản ứng bất lợi về huyết học (bất kỳ cấp độ nào theo Tiêu chuẩn thuật ngữ chung về các phản ứng bất lợi (CTCAE)) bao gồm thiếu máu (40,8%) và giảm tiểu cầu (16,8%). Thiếu máu hoặc giảm tiểu cầu độ 3 và 4 đã được báo cáo lần lượt là 1,1% hoặc 3,3%.

Ba phản ứng bất lợi không phải huyết học thường gặp nhất là xây xăm (9,2%), táo bón (8,7%) và tăng huyết áp (6,5%).

Ba bất thường về xét nghiệm không phải huyết học thường gặp nhất (bất kỳ cấp độ nào theo CTCAE) được xác định là phản ứng bất lợi là tăng aspartate aminotransferase (26,1%), tăng alanine aminotransferase (22,3%) và tăng cholesterol huyết (20,7%). Những bất thường về xét nghiệm này đều ở độ 1-2 ngoại trừ một trường hợp tăng alanine aminotransferase độ 3.

Tính an toàn lâu dài được đánh giá sử dụng dữ liệu từ 367 bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát được điều trị bằng ruxolitinib trong hai nghiên cứu pha 3, bao gồm dữ liệu từ những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên ban đầu để điều trị bằng ruxolitinib (n = 184; sử dụng 0,03-43,5 tháng, thời gian sử dụng trung vị là 18,9 tháng) và những bệnh nhân đã được điều trị bằng ruxolitinib sau khi chuyển nhóm từ các nhóm điều trị đối chứng (n = 149; sử dụng 0,2-33,5 tháng, thời gian sử dụng trung vị là 12,0 tháng): Khi dùng thuốc lâu hơn, tần suất tích lũy của các biến cố bất lợi tăng lên nhưng không có phát hiện mới nào về tính an toàn. Khi hiệu chỉnh thời gian dùng thuốc, tỷ lệ các biến cố bất lợi nhìn chung tương đương với tỷ lệ các biến cố bất lợi được quan sát thấy trong thời gian nghiên cứu ban đầu.

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi của thuốc từ các thử nghiệm lâm sàng

Phản ứng bất lợi của thuốc từ các thử nghiệm lâm sàng (Bảng 1) được liệt kê theo nhóm hệ cơ quan của MedDRA. Trong mỗi nhóm hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi của thuốc được sắp xếp theo tần suất, đầu tiên là các phản ứng thường gặp nhất. Ngoài ra, loại tần suất tương ứng đối với mỗi phản ứng bất lợi được dựa trên quy ước sau đây (CIOMS III): rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

Trong các chương trình nghiên cứu lâm sàng, mức độ nặng của các phản ứng bất lợi của thuốc được đánh giá dựa trên Tiêu chuẩn thuật ngữ chung về các phản ứng bất lợi (CTCAE) xác định độ 1 = nhẹ, độ 2 = trung bình, độ 3 = nặng và độ 4 = đe dọa tính mạng hoặc gây tàn tật.

Bảng 1. Báo cáo nhóm tần suất của các phản ứng bất lợi của thuốc được báo cáo trong các nghiên cứu pha 3 (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE 2)

Phản ứng bất lợi của thuốc và độ CTCAE⁴	Nhóm tần suất đối với bệnh nhân bị xơ tủy (MF)	Nhóm tần suất đối với bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát (PV)
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		
Nhiễm trùng đường tiết niệu ¹	Rất thường gặp	Thường gặp
Viêm phổi ¹	Thường gặp	-
Bệnh zona (Herpes zoster) ¹	Thường gặp	Thường gặp
Bệnh lao*	Ít gặp	-
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		
Thiếu máu ²		
Độ 4 theo CTCAE ¹ ($< 6,5$ g/dl)	Rất thường gặp	Ít gặp
Độ 3 theo CTCAE ($< 8,0$ đến $6,5$ g/dl)	Rất thường gặp	Ít gặp
Bất kỳ cấp độ nào theo CTCAE	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Giảm tiểu cầu ²		

Độ 4 theo CTCAE (< 25.000/mm ³)	Thường gặp	Ít gặp
Độ 3 theo CTCAE (50.000 đến 25.000/mm ³)	Thường gặp	Thường gặp
Bất kỳ cấp độ nào theo CTCAE	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Giảm bạch cầu trung tính ²		
Độ 4 theo CTCAE (< 500/mm ³)	Thường gặp	-
Độ 3 theo CTCAE (< 1,000 đến 500/mm ³)	Thường gặp	-
Bất kỳ cấp độ nào theo CTCAE	Rất thường gặp	-
Giảm bạch cầu ^{2, 3}	Thường gặp	-
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		
Tăng cân ¹	Rất thường gặp	Thường gặp
Tăng cholesterol máu ² Độ 1 và 2 theo CTCAE	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Tăng triglyceride máu ² Độ 1 theo CTCAE	-	Rất thường gặp
Rối loạn hệ thần kinh		
Xây xâm ¹	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Nhức đầu ¹	Rất thường gặp	-
Rối loạn tiêu hóa		
Đầy hơi ¹	Thường gặp	-
Táo bón ¹	-	Thường gặp
Rối loạn gan mật		
Tăng alanin aminotransferase ²		
Độ 3 theo CTCAE (> 5 đến 20 lần giới hạn trên của mức bình thường, ULN)	Thường gặp	Ít gặp
Bất kỳ cấp độ nào theo CTCAE	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Tăng aspartat aminotransferase ²		
Bất kỳ cấp độ nào theo CTCAE	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Rối loạn da và mô dưới da		
Bầm tím ¹	Rất thường gặp	-
Rối loạn mạch		
Tăng huyết áp ¹	-	Thường gặp
¹ Tần suất dựa trên dữ liệu về phản ứng bất lợi.		

² Tần suất dựa trên các trị số xét nghiệm.

³ Giảm bạch cầu được định nghĩa là mức huyết sắc tố < 100 g/l, số lượng tiểu cầu < 100×10^9 /l và số lượng bạch cầu trung tính < $1,5 \times 10^9$ /l (hoặc số lượng bạch cầu thấp cấp độ 2 nếu thiếu số lượng bạch cầu trung tính), đánh giá đồng thời trong cùng phòng thí nghiệm.

⁴ Tiêu chuẩn thuật ngữ chung về các phản ứng bất lợi (CTCAE) Phiên bản 3.0;

độ 1 = nhẹ, độ 2 = trung bình, độ 3 = nặng và độ 4 = đe dọa tính mạng hoặc gây tàn tật. ULN = giới hạn trên của mức bình thường (upper limit of normal)

* Tần suất được dựa trên tất cả các bệnh nhân tiếp xúc với ruxolitinib trong các nghiên cứu lâm sàng (N = 4755).

Sau khi ngừng thuốc, bệnh nhân xơ tủy có thể bị các triệu chứng xơ tủy trở lại như mệt mỏi, đau xương, sốt, ngứa, ra mồ hôi ban đêm, lách to có triệu chứng và giảm cân. Trong các nghiên cứu lâm sàng về xơ tủy, tổng điểm số triệu chứng về các triệu chứng xơ tủy dần dần trở về trị số ban đầu trong vòng 7 ngày sau khi ngừng thuốc.

Trong một chỉ định khác đang nghiên cứu có quan sát thấy thêm các phản ứng bất lợi sau đây: Tăng huyết áp (Thường gặp), táo bón (Thường gặp), tăng triglycerid máu Độ 1 theo CTCAE (Rất thường gặp).

Mô tả các phản ứng phụ của thuốc chọn lọc

Thiếu máu

Trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3 cho chỉ định xơ tủy, thời gian trung vị dẫn đến khởi phát thiếu máu lần đầu tiên độ 2 trở lên theo CTCAE là 1,5 tháng. Một bệnh nhân (0,3%) đã ngừng điều trị do thiếu máu.

Ở những bệnh nhân đang điều trị bằng Jakavi, mức giảm trung bình về hemoglobin đạt đến mức thấp nhất khoảng 15-20 g/l dưới mức ban đầu sau 8-12 tuần điều trị và sau đó phục hồi dần dần để đạt được một trạng thái ổn định mới khoảng 10 g/l dưới mức ban đầu. Hiện tượng này được quan sát thấy ở bệnh nhân bất kể họ có được truyền máu trong khi điều trị hay không.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược (COMFORT-I), 59,4% bệnh nhân được điều trị bằng Jakavi và 37,1% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược được truyền hồng cầu trong khi điều trị. Trong nghiên cứu COMFORT-II, tỷ lệ truyền hồng cầu lắng là 51,4% ở nhóm dùng Jakavi và 38,4% ở nhóm dùng trị liệu tốt nhất hiện có.

Trong giai đoạn phân ngẫu nhiên ở các nghiên cứu RESPONSE và RESPONSE-2, thiếu máu ít gặp hơn ở bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát (40,8%) so với 82,4% ở bệnh nhân bị xơ tủy. Tần suất xuất hiện phản ứng bất lợi độ 3 và 4 theo CTCAE là 1,1% ở nhóm bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát, trong khi ở các bệnh nhân bị xơ tủy, tần suất là 42,5%.

Giảm tiểu cầu

Trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3 cho chỉ định xơ tủy, ở những bệnh nhân phát sinh giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4, thời gian trung vị dẫn đến khởi phát khoảng 8 tuần. Giảm tiểu cầu thường có hồi phục khi giảm liều hoặc tạm ngừng dùng thuốc. Thời gian trung vị đến khi phục hồi số lượng tiểu cầu trên $50.000/\text{mm}^3$ là 14 ngày. Truyền tiểu cầu đã được sử dụng trong suốt giai đoạn ngẫu nhiên đối với 4,5% bệnh nhân đang dùng Jakavi và 5,8% bệnh nhân được điều trị đối chứng. Ngừng điều trị do giảm tiểu cầu xảy ra ở 0,7% bệnh nhân đang dùng Jakavi và 0,9% bệnh nhân điều trị đối chứng. Những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu $100.000/\text{mm}^3$ – $200.000/\text{mm}^3$ trước khi bắt đầu dùng Jakavi có tần suất giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4 cao hơn so với những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu $> 200.000/\text{mm}^3$ (64,2% so với 35,4%).

Trong giai đoạn phân ngẫu nhiên ở các nghiên cứu RESPONSE và RESPONSE-2, tỷ lệ bệnh nhân bị giảm tiểu cầu thấp hơn ở bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát (16,8%) so với bệnh nhân bị xơ tủy (69,8%). Tần suất giảm tiểu cầu nặng (tức là độ 3 và 4 theo CTCAE) thấp hơn ở bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát (3,3%) so với bệnh nhân bị xơ tủy (11,6%).

Giảm bạch cầu trung tính

Trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3 cho chỉ định xơ tủy, ở những bệnh nhân phát sinh giảm bạch cầu trung tính độ 3 hoặc 4, thời gian trung vị dẫn đến khởi phát là 12 tuần. Tạm ngưng hoặc giảm liều do giảm bạch cầu trung tính trong suốt giai đoạn ngẫu nhiên của nghiên cứu đã được báo cáo ở 1,3% bệnh nhân và 0,3% bệnh nhân đã ngừng hẳn điều trị do giảm bạch cầu trung tính.

Trong giai đoạn phân ngẫu nhiên ở các nghiên cứu RESPONSE và RESPONSE-2 ở bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát, giảm bạch cầu trung tính được quan sát thấy ở 3 bệnh nhân (1,6%) trong đó có một bệnh nhân tiến triển giảm bạch cầu trung tính độ 4 theo CTCAE.

Nhiễm trùng đường tiết niệu

Trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3 cho chỉ định xơ tủy, nhiễm trùng đường tiết niệu độ 3 hoặc 4 đã được báo cáo ở 1,0% bệnh nhân. Nhiễm khuẩn huyết có nguồn gốc tiết niệu được báo cáo ở 1,0% bệnh nhân và nhiễm trùng thận ở 1 bệnh nhân.

Trong giai đoạn phân ngẫu nhiên ở các nghiên cứu RESPONSE và RESPONSE-2 ở bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát, đã quan sát thấy một trường hợp (0,5%) nhiễm trùng đường tiết niệu độ 3-4.

Bệnh zona (Herpes zoster)

Tỷ lệ bệnh zona (herpes zoster) tương tự nhau ở bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát (4,3%) so với bệnh nhân bị xơ tủy (4,0%). Có một báo cáo đau dây thần kinh sau nhiễm herpes độ 3 và 4 ở các bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Chưa có thuốc giải độc đối với trường hợp quá liều Jakavi. Các liều đơn lên đến 200 mg đã được dùng với khả năng dung nạp cấp chấp nhận được. Các liều lặp lại cao hơn so với liều được khuyến cáo có liên quan với tăng ức chế tủy xương bao gồm giảm bạch cầu, thiếu máu và giảm tiểu cầu.

Xử trí

Cần tiến hành điều trị hỗ trợ thích hợp.

Thảm phân máu khó có thể làm tăng thải trừ Jakavi.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế protein kinase.

Mã ATC: L01XE18.

Cơ chế tác động

Ruxolitinib là một thuốc ức chế chọn lọc Janus Associated Kinase (JAK) JAK1 và JAK2 (trị số IC₅₀ là 3,3 nM đối với enzym JAK1 và 2,8 nM đối với enzym JAK2). Các enzym này làm

trung gian truyền tín hiệu của một số cytokin và hormon tăng trưởng quan trọng đối với chức năng tạo máu và miễn dịch. Sự truyền tín hiệu qua con đường JAK liên quan đến sự huy động STAT (yếu tố chuyển đổi tín hiệu và yếu tố hoạt hóa sự phiên mã) cho các thụ thể cytokine, sự hoạt hóa và sự phân bố khu trú sau đó của STAT ở nhân dẫn đến điều hòa biểu hiện gen. Rối loạn điều hòa con đường JAK-STAT có liên quan với một số ung thư, gia tăng sự tăng sinh và sự sống sót của các tế bào ác tính.

Xơ tủy xương (MF) và đa hồng cầu nguyên phát (PV) là các rối loạn tăng sinh tủy xương (MPN) đã biết có liên quan với sự rối loạn điều hòa việc truyền tín hiệu qua con đường JAK1 và JAK2. Cơ sở về rối loạn điều hòa được cho là bao gồm nồng độ cao của cytokine trong tuần hoàn hoạt hóa con đường JAK-STAT, các đột biến tăng chức năng như JAK2V617F và ức chế các cơ chế điều hòa âm tính. Những bệnh nhân bị xơ hóa tủy xương biểu hiện rối loạn điều hòa dẫn truyền tín hiệu qua con đường JAK bất kể tình trạng đột biến JAK2V617F. Các đột biến kích hoạt ở JAK2 (V617F hoặc exon 12) được tìm thấy ở > 95% bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát.

Ruxolitinib ức chế sự truyền tín hiệu qua con đường JAK-STAT và sự tăng sinh tế bào trong các mô hình tế bào của các u ác tính về huyết học phụ thuộc cytokine, cũng như của tế bào Ba/F3 làm cho chúng không phụ thuộc cytokine bằng cách biểu hiện protein đột biến JAK2V617F, với trị số IC₅₀ trong khoảng từ 80-320 nM. Trong một mô hình u tăng sinh tủy xương với JAK2V617F dương tính, sử dụng ruxolitinib đường uống đã ngăn ngừa lách to, ưu tiên làm giảm các tế bào đột biến JAK2V617F ở lách, làm giảm các cytokine gây viêm trong tuần hoàn (ví dụ TNF-alpha, IL-6) và dẫn đến kéo dài sự sống còn đáng kể ở chuột nhắt ở các liều không gây tác dụng ức chế tủy xương.

Dược lực học

Ruxolitinib ức chế sự phosphoryl hóa STAT3 gây ra bởi cytokine trong máu toàn phần ở các đối tượng khỏe mạnh và bệnh nhân bị xơ tủy xương và bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát. Ruxolitinib dẫn đến ức chế tối đa sự phosphoryl hóa STAT3 sau khi dùng thuốc 2 giờ, trở về gần mức ban đầu lúc 8 giờ ở cả đối tượng khỏe mạnh và bệnh nhân bị xơ tủy xương, điều này cho thấy không có sự tích lũy thuốc ban đầu hoặc các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Sự tăng ban đầu về các yếu tố chỉ điểm viêm có liên quan với các triệu chứng toàn thân như TNF-alpha, IL-6 và CRP ở các đối tượng bị xơ tủy xương giảm xuống sau khi điều trị bằng ruxolitinib. Bệnh nhân bị xơ tủy xương không bị đề kháng với các tác dụng dược lực học của việc điều trị bằng ruxolitinib theo thời gian. Tương tự, bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát cũng có biểu hiện tăng ban đầu về các chỉ điểm tình trạng viêm và các chỉ điểm này giảm xuống sau khi điều trị bằng ruxolitinib.

Trong một nghiên cứu kỹ lưỡng về khoảng QT ở các đối tượng khỏe mạnh, không có dấu hiệu về tác dụng kéo dài khoảng QT/QTc do ruxolitinib ở các liều đơn lên đến liều 200 mg cao vượt liều điều trị, điều này cho thấy ruxolitinib không có ảnh hưởng đến sự tái cực của tim.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Ruxolitinib là một phân tử Loại 1 theo Hệ thống Phân loại Dược phẩm sinh học, có tính thấm cao, độ hòa tan cao và đặc tính hòa tan nhanh. Trong các nghiên cứu lâm sàng, ruxolitinib được hấp thu nhanh sau khi dùng đường uống với nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) đạt được khoảng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Dựa trên nghiên cứu về cân bằng khối lượng ở người,

sự hấp thu ruxolitinib qua đường uống là 95% hoặc cao hơn. C_{max} trung bình của ruxolitinib và nồng độ tổng cộng (diện tích dưới đường cong, AUC) tăng tỉ lệ thuận trong phạm vi liều đơn từ 5-200 mg. Không có sự thay đổi nào có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của ruxolitinib khi dùng với bữa ăn nhiều chất béo. C_{max} trung bình giảm vừa phải (24%) trong khi AUC trung bình gần như không thay đổi (tăng 4%) khi dùng thuốc với bữa ăn nhiều chất béo.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định là 72 L ở bệnh nhân bị xơ tủy với sự biến thiên giữa các bệnh nhân là 29,4% và 75 L ở bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát với sự biến thiên giữa các bệnh nhân là 22,6%. Ở các nồng độ của ruxolitinib có ý nghĩa lâm sàng, sự gắn kết với protein huyết tương *in vitro* khoảng 97%, chủ yếu là với albumin. Một nghiên cứu chụp xạ hình toàn cơ thể ở chuột cống đã cho thấy ruxolitinib không thấm qua hàng rào máu-não.

Biến đổi sinh học/chuyển hóa

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy CYP3A4 và CYP2C9 là những enzym chính chịu trách nhiệm về sự chuyển hóa ruxolitinib. Hợp chất ban đầu là thực thể chủ yếu ở người, chiếm khoảng 60% của chất liên quan đến thuốc trong tuần hoàn. Hai chất chuyển hóa chính và có hoạt tính được xác định trong huyết tương của các đối tượng khỏe mạnh, đại diện 25% và 11% về AUC của thuốc ban đầu. Những chất chuyển hóa này có một nửa đến 1/5 hoạt tính được lý liên quan với JAK của thuốc ban đầu. Tổng tất cả các chất chuyển hóa có hoạt tính đóng góp 18% vào dược lực học của ruxolitinib về tổng thể. Ở các nồng độ có ý nghĩa lâm sàng, ruxolitinib không ức chế CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 hoặc CYP3A4 và không phải là thuốc gây cảm ứng mạnh CYP1A2, CYP2B6 hoặc CYP3A4 dựa trên các nghiên cứu *in vitro*.

Thải trừ

Sau khi cho các đối tượng người lớn khỏe mạnh uống một liều đơn ruxolitinib có đánh dấu phóng xạ [^{14}C], sự thải trừ chủ yếu thông qua chuyển hóa với 74% hoạt tính phóng xạ được bài tiết trong nước tiểu và 22% thải trừ qua phân. Lượng thuốc dạng không biến đổi chiếm dưới 1% tổng hoạt tính phóng xạ được bài tiết. Thời gian bán thải trung bình của ruxolitinib khoảng 3 giờ.

Sự tuyến tính/không tuyến tính

Sự tỷ lệ thuận với liều dùng đã được chứng minh trong các nghiên cứu đơn liều và đa liều.

Các nhóm đối tượng đặc biệt

Ảnh hưởng của tuổi, giới tính hoặc chủng tộc

Dựa trên các nghiên cứu ở các đối tượng khỏe mạnh, không quan sát thấy sự khác biệt có liên quan về dược động học của ruxolitinib về mặt giới tính và chủng tộc. Trong một đánh giá dược động học quần thể trên bệnh nhân bị xơ tủy xương, không có mối quan hệ nào rõ ràng giữa độ thanh thải đường uống và tuổi hoặc chủng tộc của bệnh nhân. Độ thanh thải là 17,7 lít/giờ ở phụ nữ và 22,1 lít/giờ ở nam giới, với độ biến thiên 39% giữa các đối tượng nghiên cứu ở bệnh nhân xơ tủy. Độ thanh thải là 12,7 lít/giờ ở bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát với một sự biến thiên giữa các bệnh nhân là 42% và không có mối quan hệ rõ ràng giữa độ thanh thải qua đường uống và giới tính, tuổi của bệnh nhân hoặc chủng tộc ở nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhi

Độ an toàn và hiệu quả của Jakavi ở bệnh nhi chưa được xác định.

Suy thận

Sau khi dùng một liều đơn ruxolitinib 25 mg, dược động học tương tự nhau ở các đối tượng có các mức độ suy thận khác nhau và ở những người có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, các trị số AUC của các chất chuyển hóa của ruxolitinib trong huyết tương có xu hướng tăng theo mức độ nặng của suy thận tăng lên và rõ rệt nhất ở các đối tượng bị bệnh thận giai đoạn cuối cần phải thẩm phân máu. Ruxolitinib không bị loại bỏ bằng thẩm phân. Khuyến cáo điều chỉnh liều đối với bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) dưới 30 ml/phút). Đối với những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối, khuyến cáo điều chỉnh phác đồ dùng thuốc (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG).

Suy gan

Sau khi dùng một liều đơn ruxolitinib 25 mg cho những bệnh nhân có các mức độ suy gan khác nhau, dược động học và dược lực học của ruxolitinib đã được đánh giá. AUC trung bình của ruxolitinib tăng ở bệnh nhân suy gan nhẹ là 87%, ở bệnh nhân suy gan trung bình là 28% và ở bệnh nhân suy gan nặng là 65%, so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường và cho thấy không có mối quan hệ rõ ràng với mức độ suy gan dựa trên điểm số Child-Pugh. Thời gian bán thải cuối cùng kéo dài ở bệnh nhân suy gan so với nhóm đối chứng khỏe mạnh (4,1-5,0 giờ so với 2,8 giờ). Khuyến cáo giảm liều đối với bệnh nhân suy gan (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG).

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Xơ tủy

Hai nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên pha 3 (COMFORT-I và COMFORT-II) đã được tiến hành trên bệnh nhân bị xơ tủy xương (xơ tủy nguyên phát, xơ tủy sau đa hồng cầu vô căn hoặc xơ tủy sau tăng tiểu cầu vô căn). Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân có lách to sờ thấy được ít nhất là 5 cm dưới bờ sườn và thuộc nhóm nguy cơ trung bình 2 (có 2 yếu tố tiên lượng) hoặc nguy cơ cao (có 3 yếu tố tiên lượng trở lên) dựa trên Tiêu chí Đồng thuận của Nhóm Nghiên cứu Quốc tế (IWG). Các yếu tố tiên lượng bao gồm các tiêu chí theo IWG gồm tuổi > 65, có các triệu chứng toàn thân (giảm cân, sốt, ra mồ hôi đêm), thiếu máu (hemoglobin < 10 g/dl), tăng bạch cầu (tiền sử có số lượng bạch cầu (WBC) > 25 x 10⁹/l) và nguyên bào trong máu ≥ 1%. Liều khởi đầu của Jakavi được dựa trên số lượng tiểu cầu. Những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu từ 100.000 – 200.000/mm³ được điều trị khởi đầu bằng Jakavi 15 mg, 2 lần/ngày và những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu > 200.000/mm³ được điều trị khởi đầu bằng Jakavi 20 mg, 2 lần/ngày. Sau đó các liều được điều chỉnh theo từng bệnh nhân dựa trên khả năng dung nạp và hiệu quả với liều tối đa là 20 mg, 2 lần/ngày đối với những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu từ 100.000 đến ≤ 125.000/mm³, liều 10 mg, 2 lần/ngày đối với những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu từ 75.000 đến ≤ 100.000/mm³, và liều 5 mg, 2 lần/ngày đối với những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu từ 50.000 đến ≤ 75.000/mm³.

COMFORT-I là một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược ở 309 bệnh nhân kháng trị hoặc không phải là đối tượng cho trị liệu hiện có. Các bệnh nhân được cho dùng Jakavi hoặc giả dược đối chứng. Tiêu chí đánh giá chính là tỷ lệ các đối tượng đạt được mức giảm ≥ 35% so với lúc ban đầu về thể tích của lách ở tuần thứ 24 khi được đánh giá bằng chụp cộng hưởng từ (MRI) hoặc chụp cắt lớp điện toán (CT).

Các tiêu chí phụ bao gồm thời gian duy trì mức giảm ≥ 35% so với lúc ban đầu về thể tích của lách, tỷ lệ bệnh nhân có mức giảm ≥ 50% về tổng điểm số triệu chứng từ lúc ban đầu đến tuần thứ 24 khi được đánh giá bằng nhật ký triệu chứng phiên bản 2.0 theo Mẫu đánh giá Triệu

chứng Xơ Tủy xương (MFSAF) sửa đổi, thay đổi về tổng điểm số triệu chứng từ lúc ban đầu đến tuần thứ 24 khi được đánh giá bằng nhật ký triệu chứng phiên bản 2.0 theo MFSAF và sống còn toàn bộ.

COMFORT-II là một nghiên cứu nhân mở, ngẫu nhiên ở 219 bệnh nhân. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 2:1 điều trị bằng Jakavi so với trị liệu tốt nhất hiện có. Trị liệu tốt nhất hiện có được lựa chọn bởi nhà nghiên cứu trên từng bệnh nhân. Ở nhóm dùng trị liệu tốt nhất hiện có, 47% bệnh nhân được điều trị bằng hydroxyurea và 16% bệnh nhân được điều trị bằng glucocorticoid. Tiêu chí đánh giá chính là tỷ lệ bệnh nhân đạt được mức giảm $\geq 35\%$ so với lúc ban đầu về thể tích của lách ở tuần thứ 48 khi được đánh giá bằng chụp MRI hoặc CT.

Một tiêu chí phụ trong nghiên cứu COMFORT-II là tỷ lệ bệnh nhân đạt được mức giảm $\geq 35\%$ về thể tích của lách khi được đánh giá bằng chụp MRI hoặc CT từ lúc ban đầu đến tuần thứ 24. Thời gian duy trì mức giảm $\geq 35\%$ so với lúc ban đầu ở bệnh nhân đáp ứng cũng là một tiêu chí phụ.

Trong nghiên cứu COMFORT-I, đặc điểm bệnh nhân lúc ban đầu và đặc điểm về bệnh ở bệnh nhân tương tự giữa 2 nhóm điều trị. Tuổi trung vị là 68 với 61% bệnh nhân trên 65 tuổi và 54% nam. 50% bệnh nhân bị xơ tủy xương nguyên phát, 31% bị xơ tủy sau đa hồng cầu vô căn và 18% bị xơ tủy sau tăng tiểu cầu vô căn. 21% bệnh nhân có các đợt truyền hồng cầu trong vòng 8 tuần tham gia vào nghiên cứu. Số lượng tiểu cầu trung vị là 251.000/mm³. 76% bệnh nhân có đột biến mã hóa thay thế V617F có trong protein JAK. Các bệnh nhân có chiều dài lách trung vị sờ thấy được là 16 cm. Lúc ban đầu, 37,4% bệnh nhân ở nhóm Jakavi bị thiếu máu độ 1; 31,6% độ 2 và 4,5% độ 3, trong khi ở nhóm giả được 35,8% bị thiếu máu độ 1; 35,1% độ 2; 4,6% độ 3 và 0,7% độ 4. Giảm tiểu cầu độ 1 được tìm thấy ở 12,9% bệnh nhân trong nhóm Jakavi và 13,2% ở nhóm giả được.

Trong nghiên cứu COMFORT-II, đặc điểm bệnh nhân lúc ban đầu và đặc điểm về bệnh ở bệnh nhân tương tự giữa 2 nhóm điều trị. Tuổi trung vị là 66 với 52% bệnh nhân trên 65 tuổi và 57% nam. 53% bệnh nhân bị xơ tủy nguyên phát, 31% bị xơ tủy sau đa hồng cầu vô căn và 16% bị xơ tủy sau tăng tiểu cầu vô căn. 19% bệnh nhân được xem là phụ thuộc vào truyền máu lúc ban đầu. Các bệnh nhân có chiều dài lách trung vị sờ thấy được là 15 cm.

Lúc ban đầu, 34,2% bệnh nhân ở nhóm Jakavi bị thiếu máu độ 1; 28,8% độ 2 và 7,5% độ 3, trong khi ở nhóm dùng trị liệu tốt nhất hiện có thì 37% bị thiếu máu độ 1; 27,4% độ 2, 13,7% độ 3 và 1,4% độ 4. Giảm tiểu cầu độ 1 được phát hiện ở 8,2% bệnh nhân ở nhóm Jakavi và 9,6% ở nhóm dùng trị liệu tốt nhất hiện có. Phân tích hiệu quả theo tiêu chí đánh giá chính trong các nghiên cứu COMFORT-I và COMFORT-II được trình bày ở Bảng 2 dưới đây. Một tỷ lệ bệnh nhân cao hơn đáng kể ở nhóm Jakavi đạt được mức giảm $\geq 35\%$ về thể tích của lách so với lúc ban đầu ở cả hai nghiên cứu so với nhóm giả được trong nghiên cứu COMFORT-I và trị liệu tốt nhất hiện có trong nghiên cứu COMFORT-II.

Bảng 2. Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có mức giảm $\geq 35\%$ so với lúc ban đầu về thể tích của lách ở tuần thứ 24 trong nghiên cứu COMFORT-I và ở tuần thứ 48 trong nghiên cứu COMFORT-II (theo ý định điều trị - ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Giả được (N=153)	Jakavi (N=144)	Trị liệu tốt nhất hiện có (N=72)
Thời điểm	Tuần thứ 24		Tuần thứ 48	

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Giả dược (N=153)	Jakavi (N=144)	Trị liệu tốt nhất hiện có (N=72)
Số đối tượng (%) có mức giảm thể tích của lách $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Khoảng tin cậy 95%	34,1 - 50,1	0 - 3,6	21,3 - 36,6	0,0 - 5,0
Giá trị P	< 0,0001		< 0,0001	

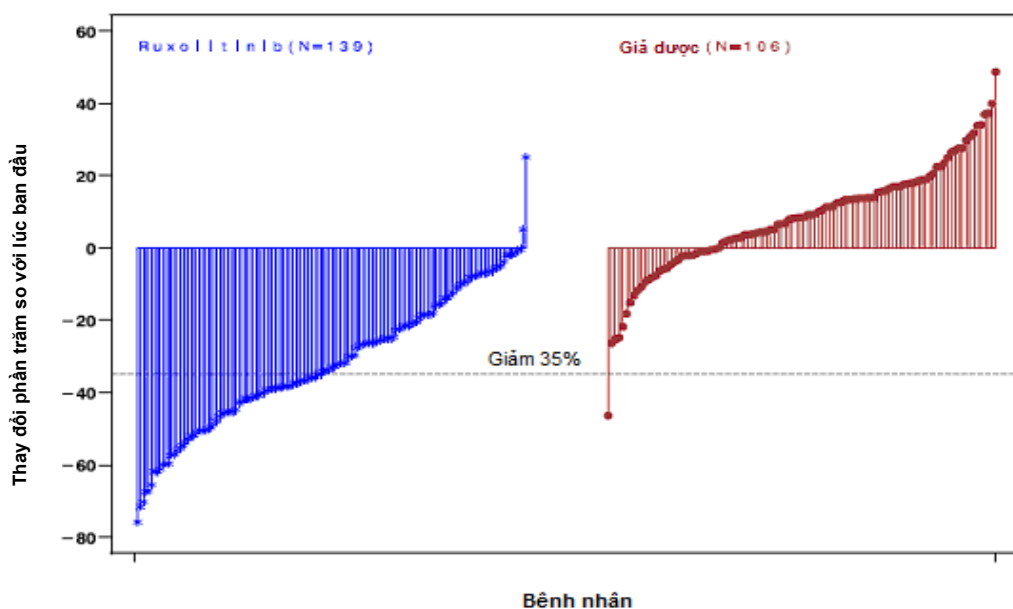
Trong nghiên cứu COMFORT-I; 41,9% bệnh nhân ở nhóm Jakavi đạt được mức giảm $\geq 35\%$ về thể tích của lách so với lúc ban đầu so với 0,7% ở nhóm giả dược vào tuần thứ 24. Một tỷ lệ bệnh nhân tương tự ở nhóm Jakavi đạt được mức giảm $\geq 50\%$ về chiều dài của lách sờ thấy được.

Trong nghiên cứu COMFORT-II; 28,5% bệnh nhân ở nhóm Jakavi đạt được mức giảm $\geq 35\%$ về thể tích của lách so với lúc ban đầu so với 0 bệnh nhân (0%) ở nhóm dùng trị liệu tốt nhất hiện có vào tuần thứ 48. Một tiêu chí phụ là tỷ lệ bệnh nhân đạt được mức giảm $\geq 35\%$ về thể tích của lách ở tuần thứ 24. Một tỷ lệ bệnh nhân cao hơn có ý nghĩa ở nhóm Jakavi là 46 bệnh nhân (31,9%) đạt được mức giảm $\geq 35\%$ về thể tích của lách so với lúc ban đầu, so với 0 bệnh nhân (0%) ở nhóm dùng trị liệu tốt nhất hiện có (giá trị p < 0,0001).

Một tỷ lệ bệnh nhân cao hơn đáng kể ở nhóm Jakavi đạt được mức giảm $\geq 35\%$ so với lúc ban đầu về thể tích của lách bất kể có hoặc không có đột biến JAK2V617F hoặc subtype của bệnh (xơ tủy xương nguyên phát, xơ tủy sau đa hồng cầu vô căn hoặc xơ tủy sau tăng tiểu cầu vô căn).

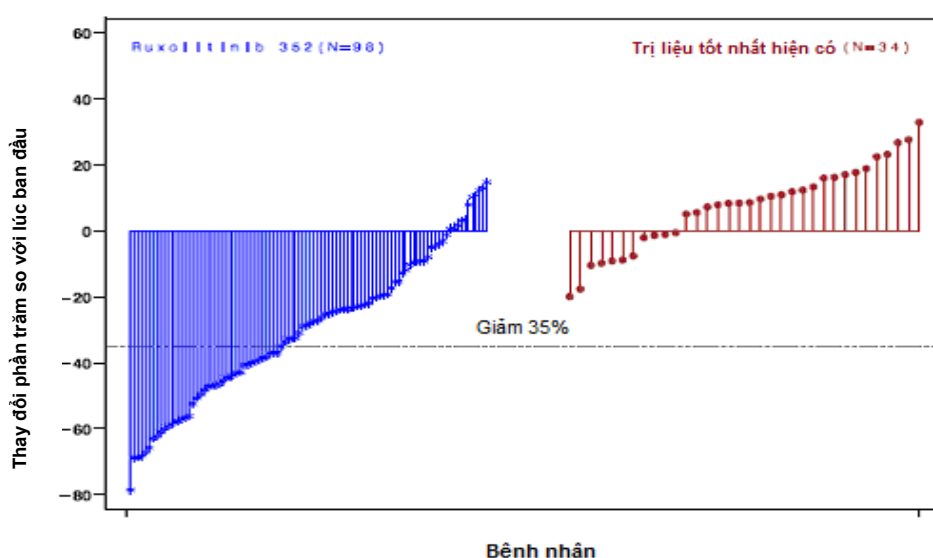
Hình 1 cho thấy một biểu đồ dạng thác nước về thay đổi phần trăm so với lúc ban đầu về thể tích của lách ở tuần thứ 24 trong nghiên cứu COMFORT-I. Trong số 139 bệnh nhân ở nhóm Jakavi có cả hai đánh giá về thể tích của lách lúc ban đầu và ở tuần thứ 24, tất cả trừ 2 bệnh nhân có giảm ở mức nhất định về thể tích của lách ở tuần thứ 24, với mức giảm trung bình là 33%. Trong số 106 bệnh nhân ở nhóm giả dược có cả hai đánh giá về thể tích của lách lúc ban đầu và ở tuần thứ 24, có sự tăng trung vị là 8,5%.

Hình 1. Biểu đồ thác nước về thay đổi phần trăm so với lúc ban đầu về thể tích của lách ở tuần thứ 24 (Các trường hợp được quan sát) COMFORT- I



Hình 2 trình bày một biểu đồ thác nước về thay đổi phần trăm so với lúc ban đầu về thể tích của lách ở tuần thứ 48 trong nghiên cứu COMFORT-II. Trong số 98 bệnh nhân ở nhóm Jakavi có cả hai đánh giá về thể tích của lách lúc ban đầu và ở tuần thứ 48, mức giảm trung vị về thể tích của lách ở tuần thứ 48 là 28%. Trong số 34 bệnh nhân ở nhóm dùng trị liệu tốt nhất hiện có là những bệnh nhân có cả hai đánh giá về thể tích của lách lúc ban đầu và ở tuần thứ 48, có sự tăng trung vị là 8,5%.

Hình 2. Biểu đồ thác nước về thay đổi phần trăm so với lúc ban đầu về thể tích của lách ở tuần thứ 48 trong nghiên cứu COMFORT- II



Xác suất liên quan thời gian từ mức giảm đầu tiên $\geq 35\%$ về thể tích của lách đến khi tăng 25% so với mức giảm thấp nhất và mất đáp ứng trong nghiên cứu COMFORT-I và COMFORT-II được trình bày trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3. Phân tích Kaplan-Meier về duy trì khoảng thời gian từ mức giảm đầu tiên $\geq 35\%$ về thể tích của lách đến tăng 25% so với mức thấp nhất và mất đáp ứng ở những bệnh nhân dùng Jakavi (COMFORT- I và COMFORT - II)

Thống kê	Jakavi (COMFORT-I)	Jakavi (COMFORT-II)
Xác suất duy trì khoảng thời gian > 12 tuần (khoảng tin cậy (CI) 95%)	0,98 (0,89 - 1,00)	0,92 (0,82 - 0,97)
Xác suất duy trì khoảng thời gian > 24 tuần (khoảng tin cậy 95%)	0,89 (0,75 - 0,95)	0,87 (0,76 - 0,93)
Xác suất duy trì khoảng thời gian > 36 tuần (khoảng tin cậy 95%)	0,71 (0,41 - 0,88)	0,77 (0,63 - 0,87)
Xác suất duy trì khoảng thời gian > 48 tuần (khoảng tin cậy 95%)	Không áp dụng	0,52 (0,18 - 0,78)

Trong số 80 bệnh nhân có mức giảm $\geq 35\%$ ở bất kỳ thời điểm nào trong nghiên cứu COMFORT-I và trong số 69 bệnh nhân ở nghiên cứu COMFORT-II, xác suất một bệnh nhân duy trì đáp ứng khi đang dùng Jakavi trong ít nhất 24 tuần là 89% trong nghiên cứu COMFORT-I và 87% trong nghiên cứu COMFORT-II và xác suất duy trì đáp ứng trong ít nhất 48 tuần là 52% trong nghiên cứu COMFORT-II.

Jakavi cải thiện các triệu chứng liên quan xơ tủy và cải thiện chất lượng cuộc sống (QOL) ở những bệnh nhân bị xơ tủy nguyên phát (PMF), xơ tủy sau đa hồng cầu vô căn (PPV-MF) hoặc xơ tủy sau tăng tiểu cầu vô căn (PET-MF). Trong nghiên cứu COMFORT-I, các triệu chứng xơ tủy được ghi nhận sử dụng nhật ký triệu chứng phiên bản 2.0 theo MFSAF sửa đổi dưới dạng nhật ký điện tử được các đối tượng hoàn tất hàng ngày. Thay đổi so với lúc ban đầu về tổng điểm số triệu chứng ở tuần thứ 24 là tiêu chí phụ trong nghiên cứu này. Một tỷ lệ bệnh nhân cao hơn có ý nghĩa ở nhóm Jakavi đã đạt được sự cải thiện $\geq 50\%$ so với lúc ban đầu về tổng điểm số triệu chứng ở tuần thứ 24 so với nhóm giả được (45,9% ở nhóm Jakavi và 5,3% ở nhóm giả được, $p < 0,0001$ sử dụng kiểm định chi bình phương).

Sự cải thiện chất lượng cuộc sống về tổng thể đã được đánh giá bằng Bảng câu hỏi chất lượng cuộc sống của Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu (EORTC QLQ-C30) trong cả hai nghiên cứu COMFORT-I và COMFORT-II. COMFORT-I so sánh Jakavi với giả được lúc 24 tuần và COMFORT-II so sánh Jakavi với trị liệu tốt nhất hiện có lúc 48 tuần. Vào lúc ban đầu đối với cả hai nghiên cứu, điểm số theo từng thang điểm phụ của thang điểm đánh giá EORTC QLQ-C30 đối với nhóm Jakavi và nhóm dùng thuốc so sánh là tương tự nhau. Vào tuần thứ 24 ở nghiên cứu COMFORT-I, nhóm Jakavi cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa về tình trạng sức khỏe chung/chất lượng cuộc sống theo thang điểm đánh giá EORTC QLQ-C30 so với nhóm giả được (thay đổi trung bình +12,3 đối với nhóm Jakavi và -3,4 đối với nhóm giả được, $p < 0,0001$). Ở tuần thứ 24 và tuần thứ 48, nhóm Jakavi ở nghiên cứu COMFORT-II cho thấy xu hướng cải thiện nhiều hơn về tiêu chí thăm dò là tình trạng sức khỏe chung/chất lượng cuộc sống so với trị liệu tốt nhất hiện có và điều này phù hợp với các kết quả trong nghiên cứu COMFORT-I.

Trong nghiên cứu COMFORT-I, sau một thời gian theo dõi trung vị là 34,3 tháng, tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân được phân ngẫu nhiên dùng ruxolitinib là 27,1% (42 trong số 155 bệnh nhân) so với 35,1% (54 trong số 154 bệnh nhân) thuộc nhóm dùng giả được. Ruxolitinib làm giảm nguy cơ tử vong 31,3% so với giả được (HR 0,687; KTC 95%: 0,459 – 1,029; $p=0,0668$). Tại thời điểm phân tích cuối cùng, sau khi theo dõi trung vị 61,7 tháng, giảm nguy cơ tử vong được duy trì ở mức 30,7% (HR 0,693; KTC 95%: 0,503 – 0,956; $p=0,025$).

Trong nghiên cứu COMFORT-II, sau một thời gian theo dõi trung vị là 34,7 tháng, tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân được phân ngẫu nhiên dùng ruxolitinib là 19,9% (29 trong số 146 bệnh nhân) so với 30,1% (22 trong số 73 bệnh nhân) thuộc nhóm được điều trị với liệu pháp tốt nhất có được (BAT: best available therapy). Ruxolitinib làm giảm nguy cơ tử vong 52% so với nhóm BAT (HR 0,48; KTC 95% 0,28 – 0,85; $p=0,009$). Tại thời điểm phân tích cuối cùng, sau khi theo dõi trung vị 55,9 tháng, giảm nguy cơ tử vong là phù hợp với nghiên cứu COMFORT I (HR 0,67; KTC 95%: 0,44 – 1,02; $p=0,062$).

Đa hồng cầu nguyên phát

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở, đối chứng với hoạt chất thuốc, pha 3 (RESPONSE) đã được tiến hành ở 222 bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát đề kháng hoặc không dung nạp hydroxyurea. 110 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm điều trị bằng ruxolitinib và 112 bệnh nhân vào nhóm điều trị bằng liệu pháp tốt nhất sẵn có (BAT). Liều khởi đầu của Jakavi là 10 mg, 2 lần/ngày. Sau đó liều dùng được điều chỉnh ở mỗi bệnh nhân dựa trên khả năng dung nạp và hiệu quả với liều tối đa 25 mg, 2 lần/ngày. Liệu pháp tốt nhất sẵn có đã được lựa chọn bởi các nghiên cứu viên trên cơ sở từng bệnh nhân và bao gồm hydroxyurea (59,5%),

interferon/interferon được pegylat hóa (11,7%), anagrelid (7,2%), pipobroman (1,8%) và theo dõi đơn thuần (15,3%).

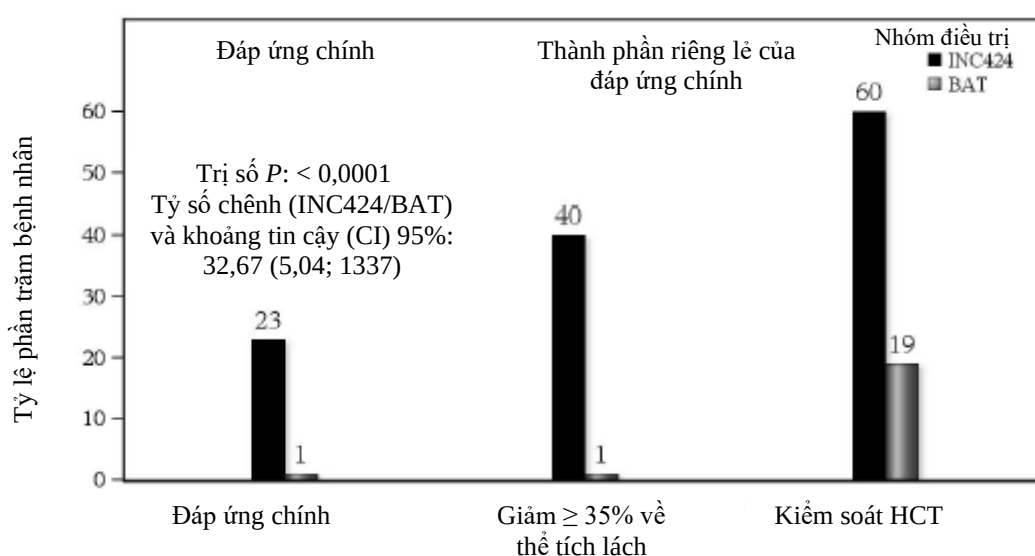
Các đặc điểm về nhân khẩu học và đặc điểm của bệnh ban đầu tương đương nhau giữa 2 nhóm điều trị. Tuổi trung vị là 60 tuổi (từ 33-90 tuổi). Những bệnh nhân ở nhóm điều trị bằng ruxolitinib có chẩn đoán đa hồng cầu nguyên phát trong thời gian trung vị là 8,2 năm và trước đây đã được điều trị bằng hydroxyurea trong thời gian trung vị khoảng 3 năm. Hầu hết bệnh nhân (> 80%) đã được trích máu tĩnh mạch ít nhất 2 lần trong 24 tuần cuối cùng trước khi sàng lọc.

Kết cuộc tổng hợp chính là tỷ lệ bệnh nhân đạt được cả hai tiêu chí đó là không cần phải trích máu tĩnh mạch (kiểm soát hematocrit - HCT) và giảm $\geq 35\%$ về thể tích lách so với lúc ban đầu ở tuần thứ 32. Tình trạng cần phải trích máu tĩnh mạch được định nghĩa là HCT được xác định $> 45\%$ tức là ít nhất là cao hơn 3 phần trăm so với HCT đo được lúc ban đầu hoặc HCT được xác định $> 48\%$, tùy theo mức nào thấp hơn. Các kết cuộc phụ chính yếu bao gồm tỷ lệ bệnh nhân đạt được kết cuộc chính và vẫn không có bệnh tiến triển ở tuần thứ 48, và tỷ lệ bệnh nhân đạt được sự thuyên giảm hoàn toàn về mặt huyết học ở tuần thứ 32.

Nghiên cứu này đã đáp ứng mục tiêu chính và một tỷ lệ bệnh nhân cao hơn ở nhóm Jakavi đã đạt được kết cuộc tổng hợp chính và từng thành phần riêng biệt của nó. Số bệnh nhân đã đạt được đáp ứng chính cao hơn đáng kể ở nhóm Jakavi (23%) so với nhóm BAT (0,9%) ($p < 0,0001$). Sự kiểm soát hematocrit đã đạt được ở 60% bệnh nhân ở nhóm Jakavi so với 18,75% ở nhóm BAT và giảm $\geq 35\%$ về thể tích của lách đã đạt được ở 40% bệnh nhân ở nhóm Jakavi so với 0,9% ở nhóm BAT (Hình 3).

Cả hai kết cuộc phụ chủ yếu cũng đã đạt được: Tỷ lệ bệnh nhân đạt được sự thuyên giảm hoàn toàn về mặt huyết học là 23,6% ở nhóm Jakavi so với 8,0% ở nhóm BAT ($p = 0,0013$) và tỷ lệ bệnh nhân đạt được một đáp ứng chính bền vững ở tuần thứ 48 là 20% ở nhóm Jakavi và 0,9% ở nhóm BAT ($p < 0,0001$).

Hình 3. Những bệnh nhân đạt được kết cuộc đánh giá chính và các thành phần của kết cuộc đánh giá chính ở tuần thứ 32



Gánh nặng triệu chứng đã được đánh giá bằng cách sử dụng nhật ký điện tử của bệnh nhân về tổng số điểm triệu chứng MPN-SAF (TSS) bao gồm 14 câu hỏi. Ở tuần thứ 32, 49% và 64% bệnh nhân được điều trị bằng ruxolitinib lần lượt đạt được sự giảm $\geq 50\%$ TSS-14 và TSS-5 so với chỉ 5% và 11% bệnh nhân điều trị bằng BAT.

Nhận thức về lợi ích điều trị được đo bằng Bảng câu hỏi về Cảm nhận chung của bệnh nhân về sự thay đổi (Patient Global Impression of Change - PGIC). 66% bệnh nhân được điều trị bằng ruxolitinib so với 19% bệnh nhân điều trị bằng BAT đã báo cáo một sự cải thiện sớm lúc 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Sự cải thiện nhận thức về lợi ích điều trị cũng cao hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng ruxolitinib ở tuần thứ 32 (78% so với 33%).

Phân tích bổ sung từ nghiên cứu RESPONSE để đánh giá tính lâu bền của đáp ứng được tiến hành tại tuần lễ thứ 80 chỉ với nhóm dùng Jakavi. Trong nhóm này, 83% bệnh nhân vẫn còn đang điều trị tại thời điểm tuần thứ 80 kết thúc dữ liệu. Trong số những bệnh nhân đạt được đáp ứng chính tại tuần thứ 32, 80% bệnh nhân duy trì đáp ứng của họ trong ít nhất 48 tuần sau đáp ứng ban đầu. Đối với những bệnh nhân đã đạt được từng thành phần của kết cuộc đánh giá chính, tất cả các bệnh nhân duy trì đáp ứng lách và khả năng duy trì kiểm soát hematocrit trong ít nhất 80 tuần kể từ đáp ứng ban đầu là 89%. 69% bệnh nhân đạt được thuyên giảm huyết học hoàn toàn tại tuần thứ 32, duy trì đáp ứng này trong ít nhất 48 tuần.

Một nghiên cứu thứ hai ngẫu nhiên, nhãn mở, đối chứng với hoạt chất thuốc, pha 3b (RESPONSE-2) đã được tiến hành ở 149 bệnh nhân bị đa hồng cầu nguyên phát đề kháng hoặc không dung nạp hydroxyurea nhưng không có lách to có thể sờ thấy được. Bảy mươi bốn bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm điều trị bằng ruxolitinib và 75 bệnh nhân vào nhóm điều trị bằng BAT. Liều khởi đầu và các liều điều chỉnh của Jakavi và BAT được lựa chọn theo nghiên cứu viên cũng tương tự như trong nghiên cứu RESPONSE. Các đặc điểm về nhân khẩu học và đặc điểm của bệnh ban đầu tương đương nhau giữa hai nhóm điều trị và tương tự với nhóm dân số bệnh nhân của nghiên cứu RESPONSE. Kết cuộc chính là tỷ lệ bệnh nhân đạt được kiểm soát HCT (trường hợp không cần phải trích máu tĩnh mạch) vào tuần thứ 28. Các kết cuộc phụ chính yếu là tỷ lệ bệnh nhân đạt được lui bệnh huyết học hoàn toàn tại tuần thứ 28.

Nghiên cứu RESPONSE-2 đã đáp ứng mục tiêu chính với một tỷ lệ bệnh nhân cao hơn ở nhóm Jakavi (62,2%) so với nhóm BAT (18,7%) đạt được kết cuộc chính ($p < 0,0001$). Các kết cuộc phụ chủ yếu cũng đã đạt được với số bệnh nhân cao hơn đáng kể đạt được lui bệnh hoàn toàn về mặt huyết học trong nhóm Jakavi (23,0%) so với nhóm BAT (5,3%; $p = 0,0019$). Ở tuần thứ 28, tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu giảm $\geq 50\%$ gánh nặng triệu chứng được đo bằng cách sử dụng nhật ký điện tử của bệnh nhân về tổng số điểm triệu chứng MPN-SAF là 45,3% ở nhóm Jakavi và 22,7% ở nhóm BAT.

DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG

Ruxolitinib đã được đánh giá trong các nghiên cứu về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính gen, độc tính đối với sinh sản và một nghiên cứu về khả năng gây ung thư. Các cơ quan đích liên quan với tác dụng dược lý của ruxolitinib trong các nghiên cứu liều lặp lại bao gồm tủy xương, máu ngoại vi và mô dạng bạch huyết. Các nhiễm trùng thường liên quan với sự ức chế miễn dịch đã được ghi nhận ở chó. Tình trạng giảm huyết áp bất lợi cùng với tăng nhịp tim đã được ghi nhận trong một nghiên cứu đo từ xa ở chó và tình trạng giảm bất lợi thể tích theo phút đã được ghi nhận trong một nghiên cứu về hô hấp ở chuột cống. Các giới hạn về nồng độ (dựa trên C_{max} không gắn kết) ở mức không có tác dụng bất lợi trong các nghiên cứu trên chó cao gấp 15,7 lần và trên chuột cống cao gấp 10,4 lần so với liều tối đa khuyến cáo cho người là 25 mg, 2 lần/ngày. Không có tác dụng phụ nào được ghi nhận trong một đánh giá về tác dụng dược lý trên thần kinh của ruxolitinib.

Dùng ruxolitinib trên chuột chưa trưởng thành dẫn đến những ảnh hưởng đến phép đo sự tăng trưởng và xương. Ruxolitinib được dùng hàng ngày bằng đường uống với liều từ 1,5 mg/kg/ngày đến 75 mg/kg/ngày từ ngày thứ 7 (ở người tương đương với trẻ sơ sinh) đến ngày

63 sau khi sinh, dùng 15 mg/kg/ngày từ ngày thứ 14 (ở người tương đương với trẻ 1 tuổi) đến ngày 63 sau khi sinh và dùng 5 mg/kg/ngày, 15 mg/kg/ngày và 60 mg/kg/ngày từ ngày thứ 21 (ở người tương đương với trẻ từ 2 đến 3 tuổi) đến ngày 63 sau khi sinh. Liều dùng ≥ 30 mg/kg/ngày ($1.200 \text{ mg} \cdot \text{giờ/mL}$ dựa trên AUC không kết nối) dẫn đến gãy xương và kết thúc sớm các nhóm khi bắt đầu điều trị vào ngày thứ 7 sau khi sinh. Giảm sự tăng trưởng xương được quan sát thấy ở liều $\geq 5 \text{ mg/kg/ngày}$ ($\geq 150 \text{ ng} \cdot \text{giờ/mL}$ dựa trên AUC không kết nối) khi điều trị bắt đầu vào ngày thứ 7 sau sinh và ở liều $\geq 15 \text{ mg/kg/ngày}$ ($\geq 150 \text{ ng} \cdot \text{giờ/mL}$ dựa trên AUC không kết nối) khi điều trị bắt đầu vào ngày thứ 14 hoặc ngày thứ 21 sau sinh. Dựa trên AUC không kết nối, gãy xương và giảm sự phát triển xương xảy ra khi phơi nhiễm gấp 13 lần và 1,5 lần tương ứng phơi nhiễm ở bệnh nhân người lớn ở liều tối đa được khuyến cáo là 25 mg dùng 2 lần/ngày. Các tác động nói chung nghiêm trọng hơn khi bắt đầu điều trị sớm hơn trong giai đoạn sau sinh. Ngoài những ảnh hưởng đối với sự phát triển xương, hồ sơ độc tính ở chuột chưa trưởng thành cũng tương tự như ở chuột trưởng thành.

Dữ liệu về độc tính sinh sản được trích dẫn trong phần KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ. Ruxolitinib không gây đột biến hoặc đứt đoạn nhiễm sắc thể. Ruxolitinib không gây ung thư trong mô hình biến đổi gen Tg.rasH2 ở chuột nhắt hay trên nghiên cứu hai năm trên chuột cống.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô ráo, thoáng mát, ở nhiệt độ không quá 30°C. Giữ thuốc trong bao bì gốc.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ $\times$ 14 viên nén.

Hộp 4 vỉ $\times$ 14 viên nén.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Novartis Pharma Stein AG

Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Thụy Sĩ.

PHIÊN BẢN

PI_Jakavi_CH_CDS May 2020_V3.0.