

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Руксолитиниб Фармасинтез, 5 мг, таблетки.

Руксолитиниб Фармасинтез, 15 мг, таблетки.

Руксолитиниб Фармасинтез, 20 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: руксолитиниб.

Руксолитиниб Фармасинтез, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5 мг руксолитиниба (в виде фосфата).

Руксолитиниб Фармасинтез, 15 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 15 мг руксолитиниба (в виде фосфата).

Руксолитиниб Фармасинтез, 20 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 20 мг руксолитиниба (в виде фосфата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Руксолитиниб Фармасинтез, 5 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки, белого или почти белого цвета.

Руксолитиниб Фармасинтез, 15 мг, таблетки

Овальные двояковыпуклые таблетки, белого или почти белого цвета.

Руксолитиниб Фармасинтез, 20 мг, таблетки

Овальные двояковыпуклые таблетки, белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Миелофиброз

Лечение взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с миелофиброзом, включая первичный миелофиброз и вторичный миелофиброз, развившийся вследствие истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии.

Полицитемия истинная

Лечение взрослых пациентов в возрасте от 18 лет 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза препарата Руксолитиниб Фармасинтез при лечении пациентов с миелофиброзом зависит от количества тромбоцитов и представлена в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемая начальная доза препарата Руксолитиниб Фармасинтез при лечении пациентов с миелофиброзом

Количество тромбоцитов	Начальная доза
$>200 \times 10^9/\text{л}$	20 мг 2 раза в день
$100 - 200 \times 10^9/\text{л}$	15 мг 2 раза в день
$50 - \text{менее } 100 \times 10^9/\text{л}$	10 мг 2 раза в день

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

Подбор дозы

Доза препарата Руксолитиниб Фармасинтез 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 $50 \times 10^9/\text{л}$ или при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

После восстановления числа тромбоцитов и нейтрофилов выше указанных показателей,

применение препарата Руксолитиниб Фармасинтез может быть возобновлено в дозе 5 мг 2 раза в день, возможно дальнейшее постепенное повышение дозы с тщательным контролем количества форменных элементов крови (см. Таблица 2).

Таблица 2. Миелофиброз: максимальная доза препарата Руксолитиниб Фармасинтез при возобновлении терапии после приостановления его применения вследствие тромбоцитопении (для пациентов с количеством тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ и более к началу терапии)

Количество тромбоцитов	Максимальная доза препарата Руксолитиниб Фармасинтез при возобновлении терапии*
$125 \times 10^9/\text{л}$ и более	20 мг 2 раза в день
100 – менее $125 \times 10^9/\text{л}$	15 мг 2 раза в день
75 – менее $100 \times 10^9/\text{л}$	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 $75 \times 10^9/\text{л}$	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 $50 \times 10^9/\text{л}$	Приостановление применения

* При возобновлении применения препарата Руксолитиниб Фармасинтез 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 (см. Таблица 3).

Таблица 3. Рекомендации по дозировке при тромбоцитопении при лечении пациентов с миелофиброзом

	Доза, применяемая до снижения количества тромбоцитов				
Количество тромбоцитов	25 мг 2 раза в день	20 мг 2 раза в день	15 мг 2 раза в день	10 мг 2 раза в день	5 мг 2 раза в день
	Сниженная доза	Сниженная доза	Сниженная доза	Сниженная доза	Сниженная доза
100 – менее $125 \times 10^9/\text{л}$	20 мг 2 раза в день	15 мг 2 раза в день	Без изменений	Без изменений	Без изменений

75 – менее 100×10 ⁹ /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 75×10 ⁹ /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 50×10 ⁹ /л	Приостанов ление применения	Приостанов ление 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 г/л снижение дозы рекомендовано.

Лечение должно быть приостановлено при снижении концентрации гемоглобина в крови <80 г/л у пациентов с истинной полицитемией (см. Таблица 4).

Таблица 4. Снижение дозы у пациентов с истинной полицитемией

Концентрация гемоглобина и/или количество тромбоцитов	Рекомендуемая доза
Концентрация гемоглобина ≥ 120 г/л И количество тромбоцитов ≥ 100×10 ⁹ /л	Коррекции дозы не требуется.
Концентрация гемоглобина 100 – <120 г/л И количество тромбоцитов 75 – <100×10 ⁹ /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 – <75×10 ⁹ /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 < 50×10 ⁹ /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 препарата Руксолитиниб Фармасинтез 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 препарата Руксолитиниб Фармасинтез 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 препарата Руксолитиниб Фармасинтез, следует рассмотреть возможность 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 препарата Руксолитиниб Фармасинтез. 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 препарата Руксолитиниб Фармасинтез 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 препарата Руксолитиниб Фармасинтез следует корректировать (см. Таблицу 5). Пациентам, получающим препарат Руксолитиниб Фармасинтез в дозе 10 мг 2 раза в сутки, доза может быть уменьшена до 5 мг 2 раза в сутки; пациентам, получающим препарат Руксолитиниб Фармасинтез в дозе 5 мг 2 раза в сутки, доза может быть уменьшена до 5 мг 1 раз в сутки. Если пациент не способен переносить препарат Руксолитиниб Фармасинтез 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. 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 $1 \times 10^9/\text{л}$, предположительно связанное с препаратом Руксолитиниб Фармасинтез	Прекратить терапию препаратом Руксолитиниб Фармасинтез 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 – 5,0 × ВГН: продолжить терапию препаратом Руксолитиниб Фармасинтез в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до восстановления. > 5,0 – 10,0 × ВГН: прекратить терапию препаратом Руксолитиниб Фармасинтез на срок до 14 дней, пока уровень билирубина не опустится до < 1,5 × ВГН; после восстановления возобновить терапию в текущей дозе. Общий билирубин > 10,0 × ВГН: прекратить терапию препаратом Руксолитиниб Фармасинтез на срок до 14 дней, пока уровень билирубина не опустится до < 1,5 × ВГН; после восстановления возобновить терапию в дозе на 1 уровень ниже предыдущей.
Повышение общего билирубина, при наличии РТПХ со стороны печени	> 3,0 × ВГН: продолжить терапию препаратом Руксолитиниб Фармасинтез в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до восстановления.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Рекомендуемая начальная доза препарата Руксолитиниб Фармасинтез 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 препарата Руксолитиниб Фармасинтез. 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 препарата Руксолитиниб Фармасинтез признаки и симптомы 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 препарата Руксолитиниб Фармасинтез следует корректировать (см. Таблица 6). Пациентам, получающим препарат Руксолитиниб Фармасинтез в дозе 10 мг 2 раза в сутки, доза может быть уменьшена до 5 мг 2 раза в сутки; пациентам, получающим препарат Руксолитиниб Фармасинтез в дозе 5 мг 2 раза в сутки, доза может быть уменьшена до 5 мг 1 раз в сутки. Если пациент не способен переносить препарат Руксолитиниб Фармасинтез в дозе 5 мг 1 раз в сутки, терапию препаратом следует прервать до тех пор, пока клинические и/или лабораторные показатели не восстановятся.

Таблица 6. Коррекция дозы в случае возникновения нежелательных реакций у пациентов с хронической РТПХ

Параметр	Рекомендации по дозированию
Число тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$	Уменьшить дозу препарата Руксолитиниб Фармасинтез 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 $0,75 \times 10^9/\text{л}$, предположительно связанное с препаратом Руксолитиниб Фармасинтез АЧН ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$, предположительно связанное с препаратом Руксолитиниб Фармасинтез	Уменьшить дозу препарата Руксолитиниб Фармасинтез на 1 уровень; после восстановления возобновить терапию в дозе начального уровня. Прекратить терапию препаратом Руксолитиниб Фармасинтез на срок до 14 дней; после восстановления возобновить терапию в дозе на 1 уровень ниже предыдущей. Если АЧН выше $1,0 \times 10^9/\text{л}$, дозу можно увеличить до начального уровня.
Общий билирубин: $3,0 - 5,0 \times \text{ВГН}$	Продолжить терапию препаратом Руксолитиниб Фармасинтез 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. Прекратить терапию препаратом Руксолитиниб Фармасинтез

Общий билирубин: $> 5,0 - 10,0 \times \text{ВГН}$	Фармасинтез на срок до 14 дней, пока уровень билирубина не восстановится; после восстановления возобновить терапию в текущей дозе. Если в течение 14 дней билирубин не восстановился, возобновить терапию в дозе, сниженной на 1 уровень, после восстановления.
Общий билирубин: $> 10,0 \times \text{ВГН}$	Прекратить терапию препаратом Руксолитиниб Фармасинтез на срок до 14 дней, пока уровень билирубина не восстановится; после восстановления возобновить терапию в дозе, сниженной на 1 уровень. Если в течение 14 дней билирубин не восстановился, окончательно отменить терапию.
Другие нежелательные реакции: Степень 3	Продолжить терапию препаратом Руксолитиниб Фармасинтез в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до восстановления.
Другие нежелательные реакции: Степень 4	Окончательно отменить терапию.

Максимальная доза препарата Руксолитиниб Фармасинтез 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 препаратом Руксолитиниб Фармасинтез 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 CYP3A4 или флуконазола

У пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией в случае одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол, грейпфрутовый сок), или с двойными умеренными

ингибиторами изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (например, флуконазол) у пациентов с миелофиброзом, истинной полицитемией и РТПХ, суточная доза препарата Руксолитиниб Фармасинтез 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 препарат Руксолитиниб Фармасинтез, в начале одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 или двойных умеренных ингибиторов изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. Таблица 7).

Таблица 7. Коррекция дозы при одновременном применении мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 или двойных умеренных ингибиторов изоферментов CYP2C9 и CYP3A4

Применение препарата Руксолитиниб Фармасинтез одновременно с мощными ингибиторами CYP3A4	Рекомендуемая коррекция дозы
<i>Начальная доза у пациентов с миелофиброзом и количеством тромбоцитов</i>	
100 × 10 ⁹ /л и более	10 мг 2 раза в день
50 – менее 100 × 10 ⁹ /л	5 мг 1 раз в день
<i>Начальная доза у пациентов с истинной полицитемией</i>	
	5 мг 2 раза в день
<i>У пациентов, принимающих препарат в дозе, установленной на основании безопасности и эффективности проводимого лечения</i>	
≥ 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 CYP3A4 или препарата Руксолитиниб Фармасинтез на время применения мощных ингибиторов CYP3A4

Особые группы пациентов

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет

Коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением 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 препарат Руксолитиниб Фармасинтез, 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 8).

Таблица 8. Рекомендуемая доза препарата Руксолитиниб Фармасинтез 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 $150 \times 10^9/\text{л}$	Коррекции дозы не требуется
	$100 \times 10^9/\text{л} - 150 \times 10^9/\text{л}$	10 мг 2 раза в день
	50 – менее $100 \times 10^9/\text{л}$	5 мг 1 раз в день
	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	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 гемодиализа
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

Пациенты с нарушением 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 $> 3,0 \times \text{ВГН}$ следует чаще проводить исследования крови на предмет токсического воздействия, возможно снижение на один «шаг» дозы. Пациентов с диагностированным нарушением функции печени тяжелой степени, получающих препарат Руксолитиниб Фармасинтез, следует тщательно наблюдать, при необходимости доза препарата должна быть снижена во избежание развития нежелательных лекарственных реакций (см. Таблица 9).

Таблица 9. Рекомендуемая доза препарата Руксолитиниб Фармасинтез 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 $150 \times 10^9/\text{л}$	Коррекции дозы не требуется
	$100 \times 10^9/\text{л} - 150 \times 10^9/\text{л}$	10 мг 2 раза в день
	50 – менее $100 \times 10^9/\text{л}$	5 мг 1 раз в день
	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Руксолитиниб Фармасинтез у детей с миелофиброзом и истинной полицитемией в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Режим дозирования для детей с РТПХ в возрасте от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Безопасность и эффективность препарата Руксолитиниб Фармасинтез у детей с РТПХ в возрасте от 0 до 12 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Руксолитиниб Фармасинтез принимают внутрь независимо от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к руксолитинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушение функции печени и почек

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Руксолитиниб Фармасинтез у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, в том числе, находящихся на гемодиализе или получающих процедуру гемодиализа, у пациентов с нарушением функции печени.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Руксолитиниб Фармасинтез одновременно с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4.

Снижение количества форменных элементов крови

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

Тромбоцитопения

У пациентов с миелофиброзом с исходно низким количеством тромбоцитов ($< 200 \times 10^9/\text{л}$ перед началом терапии) возрастает вероятность развития тромбоцитопении во время лечения руксолитинибом.

Тромбоцитопения в целом обратима и, как правило, корректируется снижением дозы или временным прекращением приема препарата Руксолитиниб Фармасинтез (см. раздел 4.8). Тем не менее, в некоторых случаях может потребоваться трансфузия концентратов тромбоцитов.

Анемия

При развитии анемии может потребоваться трансфузия эритроцитарной массы. Кроме того, необходимо оценить возможность коррекции дозы или прерывания лечения препаратом Руксолитиниб Фармасинтез (см. раздел 4.8).

Нейтропения

В целом нейтропения (абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), 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 (см. раздел 4.8).

Инфекции

У пациентов, получавших терапию руксолитинибом, зарегистрированы серьезные случаи бактериальных, микобактериальных, грибковых, вирусных и других оппортунистических инфекций. Перед применением препарата Руксолитиниб Фармасинтез следует оценить риск развития серьезных инфекций. Следует тщательно наблюдать пациента, получающего

препарат Руксолитиниб Фармасинтез, 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 препарата Руксолитиниб Фармасинтез врачу следует обучить пациента 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 нейropsychиатрических симптомов, позволяющих заподозрить развитие ПМЛ. При подозрении на развитие ПМЛ следует прекратить применение препарата Руксолитиниб Фармасинтез 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 препаратом Руксолитиниб Фармасинтез 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 руксолитиниба, 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препараты, 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 периода полувыведения 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 фармакокинетики.

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 препарата Руксолитиниб Фармасинтез 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 препаратом Руксолитиниб Фармасинтез с индукторами изофермента CYP3A4 необходимо рассмотреть постепенное увеличение дозы препарата Руксолитиниб Фармасинтез.

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 период полувыведения снижался с 3,3 ч до 1,7 ч. Относительное количество активных метаболитов повышалось по отношению к исходному веществу.

P-гликопротеин и другие белки-переносчики

Не рекомендуется коррекция дозы при применении препарата Руксолитиниб Фармасинтез одновременно с лекарственными средствами, взаимодействующими с P-гликопротеином 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 фармакокинетику 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 руксолитинибом.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 препаратом Руксолитиниб Фармасинтез.

Беременность

Противопоказано применение препарата Руксолитиниб Фармасинтез во время беременности.

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

Противопоказано применение препарата Руксолитиниб Фармасинтез в период грудного вскармливания.

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.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Миелофиброз

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

Наиболее частыми негематологическими НР 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%), аспаратаминотрансферазы (АСТ, 31,5%) и гипертриглицеридемия (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 НР 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 НР являлись: анемия (61,8%) и увеличение активности АЛТ (45,3%).

Гематологические НР (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 НР 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 НР 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 НР, независимо от причинно-следственной связи с исследуемым препаратом, потребовалось у 19,4% пациентов.

Острая РТПХ

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

Гематологические НР 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 НР 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 НР, независимо от причинно-следственной связи с исследуемым препаратом, потребовалось у 29,3% пациентов.

Хроническая РТПХ

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

Гематологические НР 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 НР 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 НР, независимо от причинно-следственной

связи с исследуемым препаратом, потребовалось у 18,1% пациентов.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

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

Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В клинических исследованиях тяжесть НР оценивалась согласно классификации СТСАЕ.

Таблица 10. Категории частоты нежелательных лекарственных реакций, отмеченных в исследованиях 3 фазы у пациентов с миелофиброзом и истинной полицитемией

Нежелательная реакция	Категория частоты для пациентов с МФ	Категория частоты для пациентов с ИП
<i>Инфекции и инвазии</i>		
Инфекции мочевыводящих путей ^{a,e}	Очень часто	Очень часто
Опоясывающий лишай ^{a,e}	Очень часто	Очень часто
Пневмония	Очень часто	Часто
Сепсис	Часто	Нечасто
Туберкулез	Нечасто	Частота неизвестна ^f
Реактивация вируса гепатита В	Частота неизвестна ^f	Нечасто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы^{b,e}</i>		
Анемия^b		
Степень 4 по СТСАЕ ^d ($< 6,5$ г/дл)	Очень часто	Нечасто
Степень 3 по СТСАЕ ^d ($< 8,0 - 6,5$ г/дл)	Очень часто	Часто
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Тромбоцитопения^b		
Степень 4 по СТСАЕ ^d ($< 25\ 000/\text{мм}^3$)	Часто	Нечасто
Степень 3 по СТСАЕ ^d ($50\ 000 - 25\ 000/\text{мм}^3$)	Очень часто	Часто
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто

Нейтропения ^b		
Степень 4 по СТСАЕ ^d (< 500/мм ³)	Часто	Нечасто
Степень 3 по СТСАЕ ^d (< 1000 – 500/мм ³)	Часто	Нечасто
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Часто
Панцитопения ^{b,c}	Часто	Часто
Кровотечение (любое кровотечение, в том числе внутричерепное кровоизлияние и кровотечение из ЖКТ, кровоподтеки 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 гематурию)	Очень часто	Очень часто
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		
Гиперхолестеринемия ^b любой степени по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Гипертриглицеридемия ^b любой степени по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Увеличение веса тела ^a	Очень часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Головокружение ^a	Очень часто	Очень часто
Головная боль ^a	Очень часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
Артериальная гипертензия ^a	Очень часто	Очень часто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
Повышенная активность липазы любой степени по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Запор ^a	Очень часто	Очень часто
Метеоризм ^a	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		

Повышенная активность аланинаминотрансферазы ^b	Часто	Часто
Степень 3 по СТСАЕ ^d ($> 5 \times - 20 \times$ ВГН)		
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Повышенная активность аспартатаминотрансферазы ^b		
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Кровоподтёки	Очень часто	Очень часто
^a Частота основана на данных по нежелательным явлениям. - Испытуемый, у которого одна и та же нежелательная реакция (НР) возникла несколько раз, учитывается в данной категории НР только 1 раз. - Приведены НР, отмеченные на фоне терапии или в течение 28 дней после последнего приема препарата. ^b Частота основана на данных лабораторных исследований. - Пациент, у которого НР возникла несколько раз, учитывается в данной категории НР только 1 раз. - Приведены НР, 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 $< 100 \times 10^9$/л и количества нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9$/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. ^e Эти НР обсуждаются в тексте. ^f НР, выявленные в пострегистрационном периоде.		

Миелофиброз

Инфекции и инвазии: очень часто – инфекции мочевыводящих путей в частности цистит, уросепсис, пиурия, инфекции почек, опоясывающий герпес, пневмония; нечасто – туберкулез.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – анемия всех

степеней тяжести (в том числе 3 степени тяжести ($> 80 - 65$ г/л), 4 степени тяжести (< 65 г/л)), тромбоцитопения всех степеней тяжести, нейтропения всех степеней тяжести, кровотечения, включая желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние, подкожное кровоизлияние, синяки, включая ушибы, экхимозы, гематомы, в том числе периорбитальная гематома, повышенная склонность к синякам, петехии, пурпура, тромбоцитопения 3-й степени тяжести ($50 - 25 \times 10^9/\text{л}$); часто – тромбоцитопения 4-й степени тяжести ($< 25 \times 10^9/\text{л}$), нейтропения 4-й степени тяжести ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), 3-й степени тяжести ($< 1 - 0,5 \times 10^9/\text{л}$), панцитопения.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – увеличение массы тела, гиперхолестеринемия (1, 2 степени тяжести), гипертриглицеридемия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головокружение, вертиго, головная боль; часто – нарушение равновесия; нечасто – болезнь Меньера.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – запор; часто – метеоризм.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности АЛТ всех степеней тяжести, повышение активности АСТ всех степеней тяжести; часто – повышение активности АЛТ 3-й степени (в 5–20 раз выше нормы).

При применении руксолитиниба было получено сообщение о случае развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). При подозрении на развитие ПМЛ следует прекратить применение препарата.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – повышение артериального давления.

После отмены терапии у пациентов с МФ могут возвращаться симптомы МФ, такие как повышенная утомляемость, боль в костях, лихорадка, ночные поты, клинически выраженная спленомегалия и потеря веса. В клинических исследованиях у пациентов с МФ общий показатель симптомов МФ постепенно возвращался к исходному значению в течение 7 дней после отмены терапии.

Истинная полицитемия

Инфекции и инвазии: очень часто – опоясывающий герпес, инфекции мочевыводящих путей; часто – пневмония.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – анемия всех степеней тяжести, тромбоцитопения всех степеней тяжести, кровоподтеки; часто – тромбоцитопения 3-й степени тяжести ($50 - 25 \times 10^9/\text{л}$), анемия 3 степени тяжести ($> 80 - 65$ г/л), анемия всех степеней тяжести, нейтропения, панцитопения; нечасто – анемия 4 степени тяжести (< 65 г/л), тромбоцитопения 4-й степени тяжести ($< 25 \times 10^9/\text{л}$), нейтропения 4 и 3 степени тяжести.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – гиперхолестеринемия (1, 2 степени тяжести), гипертриглицеридемия (1 степени тяжести), увеличение массы тела.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головокружение, головная боль.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка, в том числе одышка при физической нагрузке; часто – кашель, носовое кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – абдоминальная боль, диарея, запор; часто – тошнота, метеоризм.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности АЛТ всех степеней тяжести, повышение активности АСТ всех степеней тяжести; часто – повышение активности АЛТ 3-й степени (в 5–20 раз выше нормы).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: очень часто – мышечные спазмы; часто – артралгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – усталость; часто – астения, отек, в том числе периферические отеки.

Таблица 11. Категории частоты нежелательных лекарственных реакций, отмеченных в исследованиях 3 фазы у пациентов с РТПХ

Нежелательная реакция	Острая РТПХ	Хроническая РТПХ
<i>Инфекции и инвазии</i>		
ЦМВ инфекция	Очень часто	-
Сепсис	Очень часто	-
Инфекции мочеполовых путей	Очень часто	Часто
ВК-вирусная инфекция	-	Часто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		
Тромбоцитопения ¹	Очень часто	Очень часто
Анемия ¹	Очень часто	Очень часто
Нейтропения ¹	Очень часто	Очень часто
Панцитопения ^{1,2}	Очень часто	-
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		
Гиперхолестеринемия ¹	Очень часто	Очень часто
Увеличение массы тела	-	Часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Головная боль	Часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
Повышение артериального давления	Очень часто	Очень часто

<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
Повышенная активность липазы ¹	-	Очень часто
Повышенная активность амилазы ¹	-	Очень часто
Тошнота	Очень часто	-
Запор	-	Часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
Повышенная активность АЛТ	Очень часто	Очень часто
Повышенная активность АСТ	Очень часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		
Повышение уровня креатинфосфокиназы ¹	-	Очень часто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>		
Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови ¹	-	Очень часто
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 < 100 × 10 ⁹ /л и количества нейтрофилов < 1,5 × 10 ⁹ /л (или низкий уровень лейкоцитов 2-й степени тяжести, если изменения в количестве нейтрофилов отсутствуют). Степени СТСАЕ не определены.		

Описание отдельных нежелательных реакций

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 $50 \times 10^9/\text{л}$ 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 ($100 \times 10^9/\text{л} - 200 \times 10^9/\text{л}$) 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 $>200 \times 10^9/\text{л}$ (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.

Нейтропения

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 – 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 истинной 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 истинной 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 истинной 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Адрес: 220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: 8 (7172)78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800-800-26-26, +996-312-21-92-88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg/>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика
Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am/>

4.9. 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

Антидот к руксолитинибу неизвестен.

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

Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы Янус-киназ (JAK).

Код АТХ: L01EJ01

Механизм действия

Руксолитиниб является селективным ингибитором JAK-киназ (Janus Associated Kinases – JAKs) JAK1 и JAK2. Данные киназы способствуют передаче сигналов от многочисленных цитокинов и факторов роста, играющих важную роль в гемопоэзе и функции иммунной системы. Активированные JAK-киназы, воздействуя на цитокиновые рецепторы, активируют STAT-белки (STATs) (переносчики сигнала и активаторы транскрипции), которые в результате активации транспортируются внутрь ядра и модулируют экспрессию генов. Дисрегуляция пути JAK-STAT ассоциирована с некоторыми видами злокачественных новообразований и увеличением пролиферации и выживаемости злокачественных клеток.

Миелофиброз и истинная полицитемия – миелопролиферативные заболевания, связанные с дисрегуляцией сигнального пути JAK1 и JAK2. Как полагают, основой дисрегуляции является высокий уровень циркулирующих цитокинов, которые активируют путь JAK-STAT, приводя к патологическим функциональным мутациям, таким, как JAK2V617F, и к подавлению отрицательных регуляторных механизмов. У пациентов с миелофиброзом обнаруживается дисрегуляция JAK сигнального пути, независимо от наличия мутации JAK2V617F. Активирующие мутации сигнального пути JAK2 (V617F или экзона 12) обнаруживаются у > 95% пациентов с истинной полицитемией.

Руксолитиниб подавляет проведение сигнала JAK-STAT и клеточную пролиферацию в цитокин-зависимых онкогематологических моделях, а также в Ba/F3 цитокин-независимых клетках (за счет экспрессии мутантного JAK2V617F 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-STAT 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 показано, что руксолитиниб при приеме внутрь вызывал снижение выработки воспалительных цитокинов и инфильтрацию иммунными клетками стенки толстой кишки.

Фармакодинамические эффекты

Руксолитиниб ингибирует цитокин-индуцированное фосфорилирование STAT3 в цельной крови как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с миелофиброзом или истинной полицитемией. Максимальное ингибирование фосфорилирования STAT3 руксолитинибом достигалось через 2 часа после применения с восстановлением до исходного уровня через 8 часов у здоровых добровольцев и у пациентов с миелофиброзом, что указывает на отсутствие кумуляции как исходного вещества, так и его метаболитов.

Исходное повышение концентрации маркеров воспалительного процесса, таких как ФНО-альфа, ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ), наблюдающееся у пациентов с миелофиброзом, снижается после лечения руксолитинибом. У пациентов с миелофиброзом не отмечалось формирования резистентности к фармакодинамическим эффектам руксолитиниба. Аналогично у пациентов с истинной полицитемией наблюдалось исходное повышение концентрации маркеров воспалительного процесса, снижавшейся после лечения руксолитинибом.

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Руксолитиниб относится к 1 классу молекул по биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutical Classification System) с высокой проницаемостью, высокой растворимостью и быстрым растворением. В клинических исследованиях руксолитиниб быстро всасывался после приема внутрь со временем достижения максимальной концентрации (C_{max}) приблизительно 1 час. Всасывание руксолитиниба после его приема внутрь составляет 95% или более. Средняя C_{max} и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) повышаются пропорционально в диапазоне доз от 5 до 200 мг. При применении руксолитиниба одновременно с пищей с высоким содержанием жиров наблюдались клинически незначимые изменения фармакокинетики руксолитиниба:

средняя $C_{\max}$ незначительно снижалась (24%), в то время как AUC практически не изменялась (повышалась на 4%).

Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии составил 72 л у пациентов с миелофиброзом с межиндивидуальной вариабельностью 29,4% и 75 л у пациентов с истинной полицитемией, межиндивидуальная вариабельность 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 руксолитиниб не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Руколитиниб является субстратом изофермента CYP3A4. 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 руксолитиниб не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 и не является мощным индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

Элиминация

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 руксолитиниба составляет приблизительно 3 часа.

Линейность/нелинейность фармакокинетики

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

Влияние возраста, пола и расы

Не выявлено значительных различий в фармакокинетике руксолитиниба в зависимости от пола и расы. Клиренс руксолитиниба у пациентов с миелофиброзом составляет 17,7 л/ч у женщин и 22,1 л/ч у мужчин (межиндивидуальная вариабельность – 39%).

У пациентов с истинной полицитемией клиренс руксолитиниба составляет 12,7 л/ч (межиндивидуальная вариабельность – 42%); не выявлено влияния пола, возраста или расы на клиренс при приеме препарата внутрь.

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. Руксолитиниб не выводится посредством диализа. Для пациентов с тяжелой и терминальной стадиями почечной недостаточности (КК (клиренс креатинина) менее 30 мл/мин) рекомендуется коррекция дозы руксолитиниба.

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 миелофиброзом и истинной полицитемией 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.

Дети

Эффективность и безопасность руксолитиниба у пациентов младше 18 лет не установлена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гипролоза низкозамещенная LH21

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Коповидон VA64

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая 101

Целлюлоза микрокристаллическая 200

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или поливинилхлоридной/поливинилденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 56 таблеток помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство может быть заполнено ватой медицинской гигроскопической. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 4 контурных ячейковых упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества.

Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, помещ. 1-Н

Телефон: +7 (812) 240-45-15

Электронная почта: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197375, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Телефон: 8-800-100-15-50 Электронная почта: info-psn@pharmasyntez.com

Республика Беларусь

ТОО «Adalan»

220131, г. Минск, ул. Гамарника, 30/395

Телефон: +7(375)29551-25-10

Электронная почта: pv@adalan.kz

Республика Казахстан

ТОО «Adalan»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Телефон +7(727)-269-54-59, +7(727)-269-54-18, +7-(701)-217-24-57

Электронная почта: pv@adalan.kz; b.satova@adalan.kz

Кыргызская Республика

ТОО «Adalan»

720016, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева, д. 52

Телефон: +996-555-262-680

Электронная почта: pv@adalan.kz

Республика Армения

ТОО «Registrarius»

0088, г. Ереван, сообщество Ваагни, ул. Раздан, 13

Телефон: +7 (374) 9630-30-00, +7-701-746-04-21

Электронная почта: info@registrarius.org

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Руксолитиниб Фармасинтез доступна на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.09.2024 № 18790
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.