

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Руксолитиниб-Промомед, 5 мг, таблетки.

Руксолитиниб-Промомед, 15 мг, таблетки.

Руксолитиниб-Промомед, 20 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: руксолитиниб.

Руксолитиниб-Промомед, 5 мг, таблетки

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Руксолитиниб-Промомед, 15 мг, таблетки

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Руксолитиниб-Промомед, 20 мг, таблетки

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Руксолитиниб-Промомед, 5 мг, таблетки

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

Руксолитиниб-Промомед, 15 мг, таблетки

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

Руксолитиниб-Промомед, 20 мг, таблетки

Таблетки белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Миелофиброз (МФ)

Лечение взрослых пациентов с МФ, включая первичный МФ и вторичный МФ, развившийся вследствие истинной полицитемии (ИП) и эссенциальной тромбоцитемии.

- Истинная полицитемия (ИП)

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

- Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ)

Лечение пациентов в возрасте 12 лет и старше с острой РТПХ с резистентностью к глюкокортикостероидам.

Лечение пациентов в возрасте 12 лет и старше с хронической РТПХ 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-Промомед при лечении пациентов с МФ зависит от количества тромбоцитов и представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемая начальная доза препарата Руксолитиниб-Промомед при лечении пациентов с МФ.

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

Рекомендуемая начальная доза препарата Руксолитиниб-Промомед при лечении пациентов с ИП составляет 10 мг 2 раза в сутки внутрь.

Рекомендуемая начальная доза препарата Руксолитиниб-Промомед при лечении пациентов с острой РТПХ составляет 5 мг 2 раза в сутки внутрь.

Рекомендуемая начальная доза препарата Руксолитиниб-Промомед при лечении пациентов с хронической РТПХ составляет 10 мг 2 раза в сутки внутрь.

Подбор дозы

Доза препарата Руксолитиниб-Промомед корректируется на основании эффективности и безопасности проводимого лечения.

МФ и ИП

Если эффективность терапии оценивается как недостаточная, а показатели крови в норме, доза может быть увеличена максимум на 5 мг 2 раза в сутки до максимальной дозы 25 мг 2 раза в сутки.

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

Лечение пациентов с МФ 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 вышеуказанных показателей применение препарата Руксолитиниб-Промомед может быть возобновлено в дозе 5 мг 2 раза в сутки, возможно дальнейшее постепенное повышение дозы с тщательным контролем количества форменных элементов крови (см. Таблицу 2).

Таблица 2. МФ: максимальная доза препарата Руксолитиниб-Промомед 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-Промомед при возобновлении терапии*
$125 \times 10^9/\text{л}$ и более	20 мг 2 раза в сутки
100 – менее $125 \times 10^9/\text{л}$	15 мг 2 раза в сутки
75 – менее $100 \times 10^9/\text{л}$	10 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель минимум; далее при сохранении количества тромбоцитов возможно увеличение до 15 мг 2 раза в сутки
50 – менее $75 \times 10^9/\text{л}$	5 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель минимум; далее при сохранении количества тромбоцитов возможно увеличение до 10 мг 2 раза в сутки
менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Приостановление применения

* При возобновлении применения препарата Руксолитиниб-Промомед следует начинать с дозы как минимум на 5 мг 2 раза в сутки ниже таковой, применявшейся до приостановления его применения.

Снижение дозы

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

тромбоцитопении (см. Таблицу 3).

Таблица 3. Рекомендации по дозированию при тромбоцитопении при лечении пациентов с МФ.

Количество тромбоцитов	Доза, применяемая до снижения количества тромбоцитов				
	25 мг 2 раза в сутки	20 мг 2 раза в сутки	15 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки
	Сниженная доза	Сниженная доза	Сниженная доза	Сниженная доза	Сниженная доза
100 – менее $125 \times 10^9/\text{л}$	20 мг 2 раза в сутки	15 мг 2 раза в сутки	Без изменений	Без изменений	Без изменений
75 – менее $100 \times 10^9/\text{л}$	10 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки	Без изменений	Без изменений
50 – менее $75 \times 10^9/\text{л}$	5 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки	Без изменений
менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Приостановление применения	Приостановление применения	Приостановление применения	Приостановление применения	Приостановление применения

Следует рассмотреть возможность снижения дозы при снижении концентрации гемоглобина в крови < 120 г/л у пациентов с ИП, 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 ИП (см. Таблицу 4).

Таблица 4. Снижение дозы у пациентов с ИП.

Концентрация гемоглобина и/или количество тромбоцитов	Рекомендуемая доза
Концентрация гемоглобина ≥ 120 г/л и количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.	Коррекции дозы не требуется.
Концентрация гемоглобина $100 - < 120$ г/л и количество тромбоцитов $75 - < 100 \times 10^9/\text{л}$.	Следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата во избежание приостановления терапии вследствие развившейся анемии и тромбоцитопении.
Концентрация гемоглобина $80 - < 100$ г/л или количество тромбоцитов $50 - < 75 \times 10^9/\text{л}$	Снижение дозы на 5 мг 2 раза в сутки. У пациентов, принимающих 5 мг 2 раза в сутки, рекомендовано снижение дозы до 5 мг 1 раз в сутки.
Концентрация гемоглобина < 80 г/л или количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$.	Приостановление применения.

В случае терапевтической необходимости и если количество тромбоцитов и нейтрофилов у пациентов с МФ или концентрация гемоглобина у пациентов с ИП являются достаточными, доза препарата Руксолитиниб-Промомед может быть увеличена максимально на 5 мг 2 раза в сутки, вплоть до максимальной дозы 25 мг 2 раза в сутки.

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

Острая РТПХ

Рекомендуемая начальная доза препарата Руксолитиниб-Промомед 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-Промомед, следует рассмотреть возможность увеличения дозы до 10 мг 2 раза в сутки.

Снижение дозы

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-Промомед. 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-Промомед признаки и симптомы острой РТПХ появляются вновь, следует рассмотреть возможность возобновления терапии.

Инструкции по коррекции дозы для пациентов с острой РТПХ

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 (НР) дозу препарата Руксолитиниб-Промомед следует корректировать (см. Таблицу 5). Пациентам, получающим препарат Руксолитиниб-Промомед в дозе 10 мг 2 раза в сутки, доза может быть уменьшена до 5 мг 2 раза в сутки; пациентам, получающим препарат Руксолитиниб-Промомед 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-Промомед 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 НР 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 руксолитинибом.	Прекратить терапию препаратом Руксолитиниб-Промомед 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-Промомед в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до восстановления. > 5,0 – 10,0×ВГН: прекратить терапию препаратом Руксолитиниб-Промомед 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-Промомед 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-Промомед в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до восстановления.

Хроническая РТПХ

Рекомендуемая начальная доза препарата Руксолитиниб-Промомед составляет 10 мг 2 раза в сутки внутрь.

Снижение дозы

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-Промомед. 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-Промомед признаки и симптомы РТПХ появляются вновь, следует рассмотреть возможность возобновления терапии.

Инструкции по коррекции дозы для пациентов с хронической РТПХ

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 НР дозу препарата Руксолитиниб-Промомед следует корректировать (см. Таблицу 6). Пациентам, получающим препарат Руксолитиниб-Промомед в дозе 10 мг 2 раза в сутки, доза может быть уменьшена до 5 мг 2 раза в сутки; пациентам, получающим препарат Руксолитиниб-Промомед 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-Промомед 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 НР у пациентов с хронической РТПХ.

Параметр	Рекомендации по дозированию
Число тромбоцитов < 20 x 10 ⁹ /л.	Уменьшить дозу препарата Руксолитиниб-Промомед 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 0,75×10 ⁹ /л, предположительно связанное с руксолитинибом.	Уменьшить дозу препарата Руксолитиниб-Промомед на 1 уровень; после восстановления возобновить терапию в дозе начального уровня.
АЧН ниже 0,5×10 ⁹ /л, предположительно связанное с руксолитинибом.	Прекратить терапию препаратом Руксолитиниб-Промомед на срок до 14 дней; после восстановления возобновить терапию в дозе на 1 уровень ниже предыдущей. Если АЧН выше 1,0×10 ⁹ /л, дозу можно увеличить до начального уровня.
Общий билирубин: 3,0 – 5,0×верхняя граница нормы (ВГН).	Продолжить терапию препаратом Руксолитиниб-Промомед 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 уровень билирубина не восстановился, продолжать терапию в дозе, сниженной на 1 уровень.

Общий билирубин: > 5,0 – 10,0×ВГН.	Прекратить терапию препаратом Руксолитиниб-Промомед на срок до 14 дней, пока уровень билирубина не восстановится; после восстановления возобновить терапию в текущей дозе. Если в течение 14 дней уровень билирубина не восстановился, возобновить терапию в дозе, сниженной на 1 уровень, после восстановления.
Общий билирубин: > 10,0×ВГН.	Прекратить терапию препаратом Руксолитиниб-Промомед 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 уровень билирубина не восстановился, окончательно отменить терапию.
Другие НР: Степень 3.	Продолжить терапию препаратом Руксолитиниб-Промомед в дозе на 1 уровень ниже предыдущей вплоть до восстановления.
Другие НР: Степень 4.	Окончательно отменить терапию.

Максимальная доза препарата Руксолитиниб-Промомед составляет 25 мг 2 раза в сутки внутрь.

Пропуск дозы

В случае пропуска приема очередной дозы препарата пациенту не следует принимать дополнительную дозу, следующую дозу необходимо принять в обычное предписанное время.

Продолжительность терапии

Лечение препаратом пациентов с МФ и ИП продолжают до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект.

Рекомендации по мониторингу

Подсчет форменных элементов крови: до начала лечения препаратом Руксолитиниб-Промомед 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 МФ и ИП 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 МФ, ИП и РТПХ суточная доза препарата Руксолитиниб-Промомед должна быть снижена приблизительно на 50 %, путем снижения суточной дозы, разделенной на 2 приема, или путем соответствующего снижения частоты приема до 1 раза в сутки (в случае, когда такой режим приема возможен). Следует избегать одновременного применения препарата с флуконазолом в дозе более 200 мг в сутки.

Рекомендован более частый контроль гематологических показателей и клинических признаков и симптомов, связанных с НР на препарат Руксолитиниб-Промомед, в начале одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 или двойных умеренных ингибиторов изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 (см. Таблицу 7).

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

Применение препарата Руксолитиниб-Промомед одновременно с мощными ингибиторами CYP3A4	Рекомендуемая коррекция дозы
<i>Начальная доза у пациентов с МФ и количеством тромбоцитов</i>	
100×10 ⁹ /л и более.	10 мг 2 раза в сутки.
50 – менее 100×10 ⁹ /л.	5 мг 1 раз в сутки.
<i>Начальная доза у пациентов с ИП</i>	
	5 мг 2 раза в сутки.
<i>У пациентов, принимающих препарат в дозе, установленной на основании безопасности и эффективности проводимого лечения</i>	
≥ 10 мг 2 раза в сутки.	Снижение дозы на 50 %.
5 мг 2 раза в сутки.	5 мг 1 раз в сутки.
5 мг 1 раз в сутки.	Следует прекратить применение мощных ингибиторов CYP3A4 или препарата Руксолитиниб-Промомед на время применения мощных ингибиторов CYP3A4.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата Руксолитиниб-Промомед у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с МФ и нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина (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 ИП и РТПХ и нарушением функции почек тяжелой степени составляет 5 мг 2 раза в сутки внутрь.

Пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, получающих препарат Руксолитиниб-Промомед, следует тщательно наблюдать, при необходимости доза препарата должна быть снижена во избежание развития НР.

Имеются ограниченные данные по применению руксолитиниба у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на гемодиализе. У данной категории пациентов с МФ 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 ИП 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. Таблицу 8).

Таблица 8. Рекомендуемая доза препарата Руксолитиниб-Промомед у пациентов с нарушением функции почек.

Степень тяжести нарушения функции почек	Количество тромбоцитов	Рекомендуемая начальная доза
Пациенты с МФ: 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 сутки
	$50 \times 10^9/\text{л}$ – менее $100 \times 10^9/\text{л}$	5 мг 1 раз в сутки
	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Приостановление применения
Пациенты с ИП: Средняя (КК 30–59 мл/мин) или Тяжелая (КК 15–29 мл/мин)	Любое	5 мг 2 раза в сутки
Пациенты с острой РТПХ: Средняя (КК 30–59 мл/мин) или Тяжелая (КК 15–29 мл/мин)	Любое	5 мг 1 раз в сутки
	Любое	10 мг 1 раз в сутки после процедуры гемодиализа
Терминальная стадия почечной недостаточности с использованием гемодиализа (КК < 15 мл/мин)	Любое	
Пациенты с хронической РТПХ: Средняя (КК 30–59 мл/мин)		

или Тяжелая (КК 15–29 мл/мин)	Любое	5 мг 2 раза в сутки
Терминальная стадия почечной недостаточности с использованием гемодиализа (КК < 15 мл/мин)	Любое	10 мг 1 раз в сутки после процедуры гемодиализа

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с МФ с нарушением функции печени рекомендуемая начальная доза, основанная на количестве тромбоцитов, должна быть снижена приблизительно на 50 %. Рекомендованная начальная доза у пациентов с ИП 5 мг 2 раза в сутки. 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-Промомед, следует тщательно наблюдать, при необходимости доза препарата должна быть снижена во избежание развития НР (см. Таблицу 9).

Таблица 9. Рекомендуемая доза препарата Руксолитиниб-Промомед у пациентов с нарушением функции печени.

Степень тяжести нарушения функции печени	Количество тромбоцитов	Рекомендуемая начальная доза
Пациенты с МФ: 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 сутки
	50 – менее $100 \times 10^9/\text{л}$	5 мг 1 раз в сутки
	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Приостановление применения
Пациенты с ИП: легкая, средняя или тяжелая (класс А, В или С по классификации Чайлд-Пью)	Любое	5 мг 2 раза в сутки

Дети

Безопасность и эффективность руксолитиниба у детей с МФ и ИП 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 руксолитиниба у детей с РТПХ в возрасте от 0 до 12 лет не

установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Руксолитиниб-Промомед 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 (см. раздел 4.6)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Снижение количества форменных элементов крови

Лечение руксолитинибом может приводить к развитию гематологических НР, включающих тромбоцитопению, анемию и нейтропению. До начала лечения препаратом Руксолитиниб-Промомед необходимо провести клинический анализ крови.

Тромбоцитопения

У пациентов с МФ 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-Промомед (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-Промомед (см. раздел 4.8).

Нейтропения

В целом нейтропения ($\text{АЧН} < 0,5 \times 10^9/\text{л}$), 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-Промомед следует оценить риск развития серьезных инфекций. Следует тщательно наблюдать пациента, получающего препарат Руксолитиниб-Промомед, 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 Руксолитиниб-Промомед 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 дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вируса гепатита В как с, так и без сопровождающего увеличения активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (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-Промомед врачу следует обучить пациента своевременному выявлению ранних симптомов опоясывающего герпеса, сообщив о необходимости раннего начала лечения.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

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 руксолитиниба до исключения данного диагноза.

Злокачественные новообразования кожи, за исключением меланомы

При применении руксолитиниба сообщалось о случаях развития злокачественных новообразований кожи, за исключением меланомы, в том числе базальноклеточной и плоскоклеточной карциномы, а также карциномы из клеток Меркеля. В большинстве случаев у таких пациентов с МФ и ИП 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. Рекомендуются проводить периодическое обследование кожных покровов у пациентов с повышенным риском развития злокачественных новообразований кожи.

Изменение липидного профиля

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

Синдром «отмены»

После прекращения терапии руксолитинибом симптомы МФ (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 НР, особенно при наличии острого сопутствующего заболевания. Не установлено, способствовала ли развитию НР резкая отмена руксолитиниба. Если резкого прекращения применения препарата не требуется, можно рассмотреть возможность постепенного снижения дозы.

Нарушение функции почек или печени

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

Применение одновременно с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4

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

Вспомогательные вещества

Содержание лактозы

Препарат Руксолитиниб-Промомед, 5 мг, таблетки содержит 71,45 мг лактозы моногидрата.

Препарат Руксолитиниб-Промомед, 15 мг, таблетки содержит 214,35 мг лактозы моногидрата.

Препарат Руксолитиниб-Промомед, 20 мг, таблетки содержит 285,80 мг лактозы моногидрата.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Средства, которые могут изменить концентрацию руксолитиниба в плазме крови

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4

У здоровых добровольцев прием кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней приводил к увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) руксолитиниба на 91 % и удлинению периода полувыведения ($T_{1/2}$) с 3,7 часа до 6,0 часов.

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 сутки у здоровых добровольцев в течение 4 дней приводил к повышению на 27 % AUC руксолитиниба.

Коррекция дозы не требуется при одновременном применении препарата Руксолитиниб-Промомед 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 сутки 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 сутки.

Индукторы изофермента CYP3A4

В начале лечения одновременно с индукторами изофермента CYP3A4 коррекция дозы не рекомендована. При уменьшении эффективности одновременного лечения препаратом Руксолитиниб-Промомед с индукторами изофермента CYP3A4 необходимо рассмотреть постепенное увеличение дозы препарата Руксолитиниб-Промомед.

У здоровых добровольцев, получавших рифампицин, мощный индуктор изофермента CYP3A4, в дозе 600 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней AUC руксолитиниба после приема однократной дозы уменьшалась на 71 %, и период полувыведения снижался с 3,3 часа до 1,7 часа.

Относительное количество активных метаболитов повышалось по отношению к исходному веществу.

P-гликопротеин и другие белки-переносчики

Не рекомендуется коррекция дозы при применении препарата Руксолитиниб-Промомед 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

Женщины с детородным потенциалом

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-Промомед.

Беременность

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

Прием препарата Руксолитиниб-Промомед противопоказан в период беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

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

Прием препарата Руксолитиниб-Промомед противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

Фертильность

В исследованиях у животных не выявлено влияния на фертильность.

Нет данных о влиянии руксолитиниба на фертильность у человека.

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

Исследования влияния руксолитиниба на способность к управлению транспортными средствами и/или механизмами не проводились. Учитывая возможность развития некоторых нежелательных реакций на фоне приема руксолитиниба (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

МФ

Наиболее часто встречаемыми 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 кровоподтеки (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 АЛТ (40,7 %), 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 руксолитиниба у пациентов с МФ, которые получали терапию руксолитинибом, кумулятивная частота НР увеличилась пропорционально увеличению периода наблюдения. В результате анализа обновленных данных, прекращение лечения в результате развития НР потребовалось у 30,0 % пациентов.

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

1 – легкая степень

2 – средняя степень

3 – тяжелая степень

4 – крайне тяжелая (жизнеугрожающая) степень

III

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 степени 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 НР увеличилась, однако новых явлений зарегистрировано не было. При коррективке относительно времени воздействия препарата частота НР 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 руксолитиниба 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 ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В клинических исследованиях тяжесть НР оценивалась согласно классификации СТСАЕ*.

Таблица 10. Категории частоты НР, отмеченных в исследованиях 3 фазы у пациентов с МФ и ИП.

НР	Категория частоты для пациентов с МФ	Категория частоты для пациентов с ИП
Инфекции и инвазии		
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	Неизвестно ^f
Реактивация вируса гепатита В	Неизвестно ^f	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы^{b, e}		
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 ($< 500/\text{мм}^3$)	Часто	Нечасто
Степень 3 по СТСАЕ ^d ($< 1000 - 500/\text{мм}^3$)	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 желудочно-кишечного тракта (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 гематурия)	Очень часто	Очень часто
Нарушения метаболизма и питания		
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
Нарушения со стороны нервной системы		
Головокружение ^a	Очень часто	Очень часто
Головная боль ^a	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны сосудов		
Артериальная гипертензия ^a	Очень часто	Очень часто
Желудочно-кишечные нарушения		
Повышенная активность липазы любой степени по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Запор ^a	Очень часто	Очень часто
Метеоризм ^a	Часто	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Повышенная активность АЛТ	Часто	Часто
Степень 3 по СТСАЕ ^d (> 5× – 20×ВГН)		
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Повышенная активность АСТ		
Любая степень по СТСАЕ ^d	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		

Кровоподтеки	Очень часто	Очень часто
a. Частота основана на данных по НР. – Испытуемый, у которого одна и та же 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 НР (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.		

МФ

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 ($50-25 \times 10^9$ /л); часто – тромбоцитопения 4-й степени тяжести ($< 25 \times 10^9$ /л), нейтропения 4-й степени тяжести ($< 0,5 \times 10^9$ /л), 3-й степени тяжести ($< 1 - 0,5 \times 10^9$ /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.

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

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.

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.

III

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 ($> 80 - 65 \text{ г/л}$), анемия всех степеней тяжести, нейтропения, панцитопения; нечасто – анемия 4 степени тяжести ($< 65 \text{ г/л}$), 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 НР, отмеченных в исследованиях 3 фазы у пациентов с РТПХ.

НР	Острая РТПХ	Хроническая РТПХ
Инфекции и инвазии		
ЦМВ-инфекция	Очень часто	-
Сепсис	Очень часто	-
Инфекция мочеполовых путей	Очень часто	Часто
ВК-вирусная инфекция	-	Часто
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы		
Тромбоцитопения ¹	Очень часто	Очень часто
Анемия ¹	Очень часто	Очень часто
Нейтропения ¹	Очень часто	Очень часто
Панцитопения ^{1,2}	Очень часто	-
Нарушения метаболизма и питания		
Гиперхолестеринемия ¹	Очень часто	Очень часто
Увеличение массы тела	-	Часто
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	Часто	Очень часто
Нарушения со стороны сосудов		
Повышение артериального давления	Очень часто	Очень часто
Желудочно-кишечные нарушения		
Повышенная активность липазы ¹	-	Очень часто
Повышенная активность амилазы ¹	-	Очень часто
Тошнота	Очень часто	-
Запор	-	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Повышенная активность АЛТ	Очень часто	Очень часто
Повышенная активность АСТ	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		
Повышение уровня креатинфосфокиназы ¹	-	Очень часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
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 МФ 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 МФ, 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 ИП (40,8 %) по сравнению с пациентами с МФ (82,4 %). У пациентов с ИП частота случаев 3 и 4 степени тяжести по СТСАЕ* составляла 1,1 % по сравнению с 42,5 % у пациентов с МФ.

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 МФ тромбоцитопения 3 или 4 степени тяжести развивалась приблизительно к 8 неделе терапии. Тромбоцитопения, как правило, была обратима при снижении дозы или временном прекращении приема руксолитиниба. Среднее время для восстановления количества тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$ составляло 14 дней. В клинических исследованиях трансфузия 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 ИП тромбоцитопения отмечалась реже (16,8 %), чем у пациентов с МФ (69,8 %). Тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести отмечалась реже у пациентов с ИП (3,3 %), чем у пациентов с МФ (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 МФ 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 ИП 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 зарегистрирована у 1,0 % у пациентов с МФ. У 1,0 % пациентов зарегистрировано развитие уросепсиса, инфекционное поражение почек – у 1 пациента. В клинических исследованиях среди пациентов с ИП был зарегистрирован один случай (0,5 %) инфекции мочевыводящих путей 3 – 4 степени тяжести.

Частота развития опоясывающего герпеса была сравнима среди пациентов с ИП и МФ (4,3 % и 4,0 % соответственно). Среди пациентов с ИП 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 – у 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 ИП 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 ИП 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 ИП 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 МФ 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»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения

«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в
здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 231-85-14

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

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

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

Телефон: +374 60 83-00-73

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

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

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: pharm.kg

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

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

Гемодиализ неэффективен. Антидот к руксолитинибу неизвестен.

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 гомеостазе 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.

МФ и ИП – 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 МФ обнаруживается дисрегуляция JAK сигнального пути, независимо от наличия мутации JAK2V617F. Активирующие мутации сигнального пути JAK2 (V617F или экзона 12) обнаруживаются у > 95 % пациентов с ИП.

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. 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 МФ или ИП. 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 МФ, 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 МФ, снижается после лечения руксолитинибом. У пациентов с МФ не отмечалось формирования резистентности к фармакодинамическим эффектам руксолитиниба.

Аналогично у пациентов с ИП 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 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 МФ с межиндивидуальной вариабельностью 29,4 % и 75 л у пациентов с ИП, 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 исследованиях у животных было показано, что руксолитиниб не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Руксолитиниб является субстратом изофермента CYP3A4. После приема препарата внутрь в крови циркулирует 60 % руксолитиниба в неизменном 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 (выводилась почками), и 22 % выводилось через кишечник. Неизмененное вещество составило менее чем 1 % общего выведенного препарата. Период полувыведения руксолитиниба составляет приблизительно 3 часа.

Линейность (нелинейность)

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

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 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 МФ и ИП с нарушением функции печени рекомендуется снижение дозы руксолитиниба.

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

Возраст, пол, раса

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

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Руксолитиниб-Промомед у детей с МФ и ИП в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Карбоксиметилкрахмал натрия

Гипролоза (Е463)

Повидон

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не хранить при температуре выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ОПА/АЛ/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 56 таблеток в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с мембраной или в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля, или в банку из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления и смеси из полиэтилена высокого давления и полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия, или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой

навинчиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена низкого давления для лекарственных средств.

Допускается вкладывать в банку пакет-осушитель (силикагель) и/или вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку или 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток, или 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Утилизация

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (996) 703-699-466

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, pv@dasmed.kg

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно);

+ (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, belarus@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, decalog@list.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Руксолитиниб-Промомед доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.