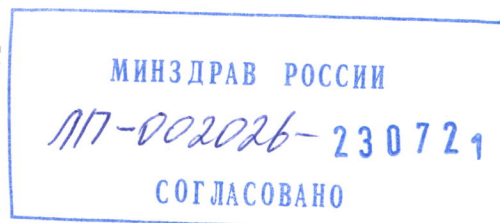


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЯКВИНУС



Регистрационный номер: ЛП-002026

Торговое наименование: Яквинус

Международное непатентованное или группировочное наименование: тофацитиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

действующее вещество: тофацитиниб 5/10 мг в виде тофацитиниба цитрата 8,078 /16,155 мг.

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (РН 102) 122,615/245,230 мг, лактозы моногидрат 61,307/ 122,615 мг, кроскармеллоза натрия 6/12 мг, магния стеарат 2/4 мг.

пленочная оболочка:

дозировка 5 мг: Опадрай белый 6 мг (гипромеллоза 2,4 мг, титана диоксид 1,5 мг, лактозы моногидрат 1,26 мг, макрогол 0,48 мг, триацетин 0,36 мг)

дозировка 10 мг: Опадрай голубой 12 мг (гипромеллоза 4,8 мг, титана диоксид 2,724 мг, лактозы моногидрат 2,52 мг, макрогол 0,96 мг, триацетин 0,72 мг, алюминиевый лак на основе индигокармина 0,24 мг, алюминиевый лак на основе красителя бриллиантового голубого 0,036 мг)

Описание

Дозировка 5 мг: белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и

"JKI 5" - на другой. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Дозировка 10 мг: голубые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и

"ЖКІ 10" - на другой.

На поперечном разрезе видны 2 слоя.

Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: селективные иммунодепрессанты

Код АТХ: L04AA29

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Тофациитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназ, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. По результатам исследования киназ тофациитиниб ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 и в меньшей степени – тирозин-киназу-2. В тех клетках, где янус-киназы передают сигнал парами, тофациитиниб предпочтительно ингибирует передачу сигнала гетеродимерных рецепторов, связанных с янус-киназой-3 и/или янус-киназой-1, обладая функциональной селективностью в отношении рецепторов, которые передают сигналы через пары янус-киназы-2. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофациитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Эти цитокины выполняют интегрирующую роль в процессах активации лимфоцитов, их пролиферации, функционирования и торможения передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа. Кроме того, ингибирование янус-киназы-1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИФН- γ . При более высокой экспозиции препарата ингибирование передачи сигнала янус-киназы-2 приводит к ингибированию передачи сигнала эритропоэтина.

Фармакодинамические эффекты

Лечение препаратом Яквинус сопровождается дозозависимым снижением циркулирующих натуральных киллеров CD16/56+. Расчетное максимальное снижение достигается по прошествии около 8-10 недель после начала терапии. Описанные изменения обычно разрешаются спустя 2-6 недель после окончания терапии. Лечение препаратом Яквинус сопровождалось дозозависимым повышением количества В-клеток. Изменения количества циркулирующих Т-лимфоцитов и их субпопуляций были незначительными и непостоянными. Клиническое значение этих изменений неизвестно.

Изменение общего сывороточного уровня IgG, М и А на протяжении 6-месячного периода лечения пациентов с ревматоидным артритом было небольшим, независимым от дозы и сходным с таковым при применении плацебо.

После лечения препаратом Яквинус пациентов с ревматоидным артритом отмечалось быстрое снижение сывороточного С-реактивного белка (С-РБ), что сохранялось на протяжении всего периода лечения. Изменения уровня С-РБ, отмеченные при лечении препаратом Яквинус, не проходили в течение 2 недель после отмены терапии, что свидетельствует о большей продолжительности фармакодинамической активности по сравнению с периодом полувыведения.

Аналогичные изменения наблюдались у пациентов с псориазом.

Аналогичные изменения в Т-клетках, В-клетках и СРБ в сыворотке крови наблюдались у пациентов с активным псориатическим артритом, однако обратимость не оценивали. Сумму сывороточных иммуноглобулинов не оценивали у пациентов с активным псориатическим артритом.

Фармакокинетика

Профиль фармакокинетики тофацитиниба характеризуется быстрым всасыванием (максимальная плазменная концентрация достигается в течение 0,5-1 часа), быстрым выведением (период полувыведения около 3 часов) и пропорциональным дозе увеличением системной экспозиции. Равновесная концентрация достигается в течение 24-48 часов с незначительным накоплением после приема два раза в день.

Абсорбция и распределение

Тофацитиниб хорошо всасывается, а его биодоступность составляет 74 %.

Применение тофацитиниба с пищей, богатой жирами, не сопровождалось изменениями площади под кривой «концентрация-время» (AUC), тогда как максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови снижается на 32 %. В клинических исследованиях тофацитиниб применяли вне зависимости от приема пищи.

Связывание тофацитиниба с белками плазмы крови составляет приблизительно 40 %. Тофацитиниб преимущественно связывается с альбумином и не связывается с α 1-кислым гликопротеином. Тофацитиниб в равной степени распределяется между эритроцитами и плазмой крови.

Метаболизм и выведение

Клиренс тофацитиниба примерно на 70 % осуществляется посредством метаболизма в печени и на 30 % – экскрецией через почки в виде неизмененного тофацитиниба. Метаболизм тофацитиниба преимущественно опосредуется изоферментом CYP3A4 и в

меньшей степени изоферментом CYP2C19. В исследовании меченного радиоактивным изотопом тофацитиниба, более 65 % от общей циркулирующей радиоактивности приходилось на неизмененный тофацитиниб, а остальные 35 % – на 8 метаболитов (каждый – менее 8 % от общей радиоактивности). Предполагается, что все метаболиты, которые наблюдаются у животных, оказывают $\leq 10\%$ потенциальное ингибирование JAK1/3. У человека не обнаружено стерео конверсии. Фармакологическая активность связана с неметаболизированным тофацитинибом.

Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что тофацитиниб является субстратом для белка множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR), но не для белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP), полипептидного переносчика органических анионов 1B1 и 1B3 (OATP) или переносчиков органических катионов 1 и 2 типа (OCT), и в клинически значимых концентрациях не является ингибитором MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, переносчиков органических анионов 1 и 3 типа (OAT) или белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP).

Фармакокинетика у пациентов с ревматоидным артритом

Было установлено, что у пациентов с ревматоидным артритом AUC тофацитиниба при минимальной и максимальной массе тела (40 и 140 кг) оказались сходными с таковой у пациентов массой тела 70 кг.

У пожилых пациентов в возрасте 80 лет показатель AUC оказался менее чем на 5 % выше по сравнению с пациентами в возрасте 55 лет.

У женщин AUC тофацитиниба на 7 % ниже по сравнению с мужчинами.

Полученные данные также показали отсутствие существенных различий ($<5\%$) AUC тофацитиниба у пациентов европеоидной, негроидной и азиатской расы.

Отмечена почти линейная взаимосвязь между массой тела и объемом распределения, что приводит к достижению более высокой $C_{\max}$ и более низкой минимальной концентрации ($C_{\min}$) в плазме крови у пациентов с меньшей массой тела. Однако это различие не рассматривается как клинически значимое. Межиндивидуальная вариабельность (% коэффициент изменчивости) показателя AUC для тофацитиниба составляет около 27 %.

Фармакокинетика у пациентов с активным псориатическим артритом

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с активным псориатическим артритом показал, что системное воздействие (AUC) тофацитиниба при экстремальных значениях массы тела [(61 кг, 109 кг) (10-й и 90-й процентиль в наборе данных популяции пациентов)] было аналогично таковому у пациентов с массой тела 83,3 кг. У пожилых пациентов в возрасте 80 лет, согласно оценкам, значение AUC было на 10 % выше, чем у пациентов со средним возрастом 50 лет. У женщин значение AUC, по оценкам, была на 5

% ниже, чем у мужчин. Имеющиеся данные также показали, что какие-либо существенные различия в значениях AUC тофацитиниба между пациентами европеоидной, негроидной и монголоидной рас отсутствуют. Изменчивость у разных пациентов (процентный коэффициент вариации) значений AUC для препарата Яквинус, по оценкам, составляет около 32 %.

Фармакокинетика у пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом
Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом показал отсутствие клинически значимых различий в воздействии тофацитиниба в зависимости от возраста, веса, пола и расы. У пожилых пациентов в возрасте 64 лет клиренс тофацитиниба был на 11% ниже по сравнению с пациентами в среднем возрасте 40 лет. По оценкам, у пациентов женского пола клиренс тофацитиниба на 2% выше, чем у пациентов мужского пола, а у пациентов азиатской расы клиренс препарата на 10% ниже, чем у пациентов других рас. По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с анкилозирующим спондилоартритом (% коэффициент вариации) составляет примерно 25% при применении препарата в дозе 5 мг два раза в сутки.

Фармакокинетика у пациентов с псориазом

Было установлено, что у пациентов с псориазом клиренс тофацитиниба (26,7 л/ч) приблизительно на 45 % выше, чем у пациентов с ревматоидным артритом (18,4 л/ч). Это соответствует тому, что AUC тофацитиниба у пациентов с псориазом приблизительно на 30 % ниже, чем у пациентов с ревматоидным артритом. Межиндивидуальная вариабельность AUC составляет приблизительно 28 %. Масса тела не влияет на клиренс тофацитиниба, в то время как объем распределения повышается при увеличении массы тела. Это приводит к тому, что у пациентов с более низкой массой тела средняя равновесная концентрация тофацитиниба соответствует таковой у пациентов с более высокой массой тела, максимальная концентрация тофацитиниба выше, а минимальная концентрация, ниже, чем у пациентов с более высокой массой тела. Однако такое различие не учитывается как клинически значимое. Не было отмечено различий в экспозиции тофацитиниба при оценке почечной функции (т.е. клиренса креатинина) у пациентов различного возраста, массы тела, пола, расы, этнической принадлежности и тяжести основного заболевания.

Фармакокинетика у пациентов с активным язвенным колитом

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с язвенным колитом не выявил клинически значимых изменений уровня воздействия тофацитиниба (AUC) в зависимости от возраста, массы тела, пола и расовой принадлежности. Воздействие у женщин было на 15 % выше, чем у мужчин, а также воздействие у пациентов азиатской расы было на 7,3 % выше, чем у пациентов других рас. Наблюдалась зависимость между массой тела и объемом

распределения, приводящая к более высокой концентрации ($C_{\max}$) и более низкой ($C_{\min}$) концентрации у пациентов с меньшей массой тела. Тем не менее, это различие не считается клинически значимым. По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с язвенным колитом (коэффициент вариации в %) составляет приблизительно 23 % и 25 % при приеме препарата в дозе 5 мг два раза в сутки и в дозе 10 мг два раза в сутки, соответственно.

Фармакокинетика у пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом (пЮИА).

Популяционный фармакокинетический анализ, основанный на результатах исследований при применении таблеток тофацитиниба 5 мг, покрытых пленочной оболочкой, два раза в сутки, показал, что наблюдалась зависимость между массой тела и клиренсом тофацитиниба/объемом распределения, приводящая к более низким значениям клиренса и объема распределения у пациентов с меньшей массой тела. Имеющиеся данные указывают на отсутствие клинически значимых различий в воздействии тофацитиниба (AUC) в зависимости от возраста, расы, пола, типа пациента или исходной тяжести заболевания. По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с пЮИА (% коэффициент вариации) составляет примерно 24 %.

Нарушение функции почек

У пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением функции почек показатели AUC оказались выше на 37 %, 43 % и 123 %, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности вклад диализа в общий клиренс тофацитиниба относительно небольшой.

Нарушение функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени показатели AUC на 3 % и 65 % превышали аналогичные показатели у здоровых добровольцев.

Пациенты с тяжелым нарушением функции печени или пациенты с положительными серологическими пробами HBV или HCV не изучались.

Детский возраст

Исследований фармакокинетики, безопасности и эффективности тофацитиниба у детей не проводили, за исключением пациентов детского возраста с пЮИА.

Фармакокинетика, безопасность и эффективность препарата Яквинус оценивались у пациентов детского возраста пЮИА в возрасте от 2 лет до 18 лет.

Показания к применению

Ревматоидный артрит

Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Псориатический артрит

Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых пациентов с активным псориатическим артритом с неадекватным ответом на один или несколько БПВП.

Анкилозирующий спондилоартрит

Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС) с неадекватным ответом на традиционную терапию.

Бляшечный псориаз

Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия.

Язвенный колит

Яквинус (тофацитиниб) показан для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна (АЗТ), 6-меркаптопурина (6-МП) или ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО).

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (пЮИА) у пациентов в возрасте 2 лет и старше.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата;
- тяжелое нарушение функции печени;
- инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции);
- клиренс креатинина менее 40 мл/мин;

- одновременное применение живых вакцин;
 - следует избегать одновременного применения препарата Яквинус с биологическими препаратами, такими как, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-12/ИЛ-23, антиинтегрины, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции;
 - тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания;
 - дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
 - беременность (безопасность и эффективность не исследовались);
 - период грудного вскармливания;
 - детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались), за исключением пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом
- Тофацитиниб 10 мг два раза в сутки противопоказан пациентам, у которых есть одно или несколько из следующих состояний:

- Использование комбинированных гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии
- Сердечная недостаточность
- Венозная тромбоэмболия в анамнезе, а именно тромбоэмболия глубоких вен или легочная эмболия
- Наследственное нарушение свертываемости крови
- Злокачественное новообразование
- Пациенты, подвергающиеся значительным хирургическим вмешательствам

С осторожностью

Препарат Яквинус следует применять с осторожностью:

- при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе).
- у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения препарата Яквинус у беременных женщин не проводились. Яквинус не следует принимать во время беременности.

Женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время терапии препаратом Яквинус и в течение по меньшей мере 4 недель после приема последней дозы препарата.

Способность тофацитиниба проникать в грудное молоко у человека не изучена. Следует прекратить кормление грудью в период терапии препаратом Яквинус.

Способ применения и дозы

Внутри вне зависимости от приема пищи.

Анкилозирующий спондилоартрит

Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день.

Ревматоидный артрит

Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими БПВП.

Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг два раза в день, в зависимости от клинического ответа на терапию.

Две таблетки препарата Яквинус 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Яквинус 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Яквинус 10 мг.

Псориатический артрит

Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки в комбинации со стандартными синтетическими БМАРП (ссБМАРП).

Бляшечный псориаз

Рекомендованная доза препарата Яквинус для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки (также см. подраздел «Особые категории пациентов»).

Две таблетки препарата Яквинус 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Яквинус 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Яквинус 10 мг.

Язвенный колит

Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом составляет 10 мг перорально два раза в сутки для индукционной терапии в течение не менее 8 недель, затем 5 мг или 10 мг два раза в сутки для поддерживающей терапии в зависимости от терапевтического ответа.

Две таблетки препарата Яквинус 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Яквинус 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Яквинус 10 мг.

Индукционную терапию прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта к 16 неделе.

Для рефрактерных пациентов, таких как пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию ингибитором ФНО, следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения с применением поддерживающей дозы 10 мг два раза в сутки.

Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки.

В целом, следует применять самую низкую эффективную дозу для поддержания терапевтического эффекта.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Препарат Яквинус может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки (см. таблицу 1 ниже).

Таблица 1. Рекомендуемая дозировка препарата Яквинус для пациентов с пЮИА в возрасте 2 лет и старше

Масса тела (кг)	Режим дозирования
≥40	5 мг два раза в сутки

Коррекция дозы в связи с лабораторными отклонениями

Может потребоваться коррекция дозы или прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая лимфопению, нейтропению и анемию (см. табл. 2, 3 и 4).

Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее $1000/\text{мм}^3$ или с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл. Не рекомендуется начинать терапию препаратом у пациентов с количеством лимфоцитов менее $500/\text{мм}^3$.

Таблица 2. Коррекция дозы при лимфопении

Сниженное число лимфоцитов (см. раздел «Особые указания»)	
Результат анализа (клеток/мм ³)	Рекомендации
Число лимфоцитов больше или равно 500	Без изменений
Число лимфоцитов меньше 500 (подтверждено повторным анализом)	Прекращение лечения

Таблица 3. Коррекция дозы при нейтропении

Низкое значение АЧН (см. раздел «Особые указания»)	
Лабораторное значение (клеток/мм ³)	Рекомендации
АЧН >1000	Без изменений
АЧН 500-1000	При стойком снижении в этом диапазоне, следует снизить дозу или отменить прием до достижения АЧН более 1000 клеток/мм³. Для пациентов, получающих Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, приостановить прием препарата. При АЧН более 1000 клеток/мм³ возобновить прием препарата Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки. Для пациентов, получающих Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки, уменьшить дозу препарата до 5 мг два раза в сутки. При АЧН более 1000 клеток/мм³ увеличить прием препарата Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки, основываясь на клиническом ответе на лечение.
АЧН <500 (подтверждено при повторной оценке)	Прекращение лечения

Таблица 4. Коррекция дозы при анемии

Низкое значение гемоглобина (см. раздел «Особые указания»)	
Лабораторное значение (г/дл)	Рекомендации

≥ 9,0 г/дл и снижение на 2 г/дл или менее	Без изменений
< 8,0 г/дл или снижение более чем на 2 г/дл (подтверждено при повторной оценке)	Следует прекратить применение препарата Яквинус до нормализации гемоглобина.

Особые категории пациентов

Нарушение функции почек

Если дозировка препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг один раз в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»). Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Если дозировка препарата Яквинус составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг два раза в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»). Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит

Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется коррекции дозы.

Доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг два раза в день у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе).

Псориатический артрит

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Анкилозирующий спондилоартрит

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Бляшечный псориаз

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг два раза в сутки (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Язвенный колит

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. Для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки, если при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 10 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза составляет 5 мг один раз в сутки если бы при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 5 мг два раза в сутки.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. Для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг один раз в сутки, если бы при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 5 мг два раза в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Если дозировка препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени составляет 5 мг один раз в сутки.

Если дозировка препарата Яквинус составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени составляет 5 мг два раза в сутки.

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Не следует применять Яквинус у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг два раза в день у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести.

Псориатический артрит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Яквинус не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Анкилозирующий спондилоартрит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Яквинус не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции средней степени (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Бляшечный псориаз

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Яквинус не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг два раза в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Язвенный колит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Яквинус не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза составляет 5 мг один раз в сутки при рекомендуемой дозе 5 мг два раза в сутки при нормальной печеночной функции.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Яквинус не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Для пациентов с нарушениями печеночной функции средней степени рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг один раз в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 5 мг два раза в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Одновременное применение с ингибиторами цитохрома P450 (CYP3A4) и изоферментом CYP2C19

Для показаний с максимальной рекомендуемой дозой препарата Яквинус 5 мг два раза в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг один раз в сутки. Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит

У пациентов, получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол), доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг один раз в день.

У пациентов, получающих один или несколько сопутствующих препаратов, способных умеренно ингибировать изофермент CYP3A4 и активно ингибировать изофермент CYP2C19 (например, флуконазол), доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг один раз в день.

Псориатический артрит

Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол). Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол).

Анкилозирующий спондилоартрит

Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол). Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол).

Бляшечный псориаз

Дозировка препарата Яквинус не должна превышать 5 мг два раза в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол). Дозировка препарата Яквинус не должна превышать 5 мг два раза в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол).

Язвенный колит

Для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол),

дозу препарата Яквинус следует уменьшить до 5 мг два раза в сутки, если пациент принимает 10 мг два раза в сутки, дозу препарата Яквинус следует уменьшить до 5 мг один раз в сутки, если пациент принимает 5 мг два раза в сутки.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

У пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, которые приводят как к умеренному ингибированию CYP3A4, так и к сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг один раз в день, если доза при нормальной функции почек составляет 5 мг два раза в день (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Одновременное применение с индукторами цитохрома P450 (CYP3A4)

Одновременное применение препарата Яквинус и мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина) может приводить к снижению или утрате клинической эффективности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременное применение препарата Яквинус и мощных индукторов изофермента CYP3A4 не рекомендуется.

Бляшечный псориаз у пациентов японской и корейской национальностей

У пациентов данной категории повышен риск развития опоясывающего герпеса. Следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 5 мг два раза в сутки.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется.

Дети

Эффективность и безопасность препарата Яквинус в дозировке 5 мг два раза в день оценивалась у пациентов с ПЮИА в возрасте от 2 лет до 18 лет.

Побочное действие

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и псориазом, были серьезные инфекции.

В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций при язвенном колите были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции.

Ревматоидный артрит

У пациентов с ревматоидным артритом самые частые нежелательные реакции на протяжении первых 3 месяцев контролируемых клинических исследований (с развитием более чем у 2% пациентов, получавших монотерапию препаратом Яквинус или его комбинацию с БПВП), включали головную боль, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, артериальную гипертензию, тошноту и диарею.

Отмена терапии в течение первых 3 месяцев в связи с любой нежелательной реакцией на протяжении двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований или исследований с метотрексатом в качестве препарата контроля, потребовалась в 3,8 % случаев для пациентов из группы препарата Яквинус и 3,2 % для пациентов из группы плацебо. Самыми частыми нежелательными реакциями, которые привели к отмене препарата Яквинус, были инфекции. Самые частые инфекции, приводящие к отмене терапии, включали опоясывающий герпес и пневмонию.

Информация по безопасности получена на основании специального промежуточного анализа одного крупного (N = 4362) текущего рандомизированного пострегистрационного исследования безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, с хотя бы одним фактором сердечно-сосудистого риска (факторы сердечно-сосудистого риска определяются как: курение, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца, наличие в анамнезе реваскуляризации, шунтирования коронарных артерий, инфаркта миокарда, остановки сердца, нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома и наличие экстраартикулярных осложнений, связанных с РА, например, узелки, синдром Шегрена, хроническая анемия, обострение заболеваний дыхательной системы), и получавших стабильную фоновую дозу метотрексата.

Пациенты были рандомизированы в открытом режиме и получали тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, или ингибитор ФНО (из ингибиторов ФНО применялся или этанерцепт 50 мг 1 раз в неделю или адалимумаб 40 мг, применяемый один раз в две недели) в соотношении 1:1:1. Первичными конечными точками считались подтвержденные злокачественные новообразования (исключая НМРК) и подтвержденные существенные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (МАСЕ). Кумулятивная заболеваемость и статистическая оценка конечных точек маскированы. Дизайн исследования основан на подсчете количества случившихся событий и также, требует, чтобы по меньшей мере, 1500 пациентов закончили наблюдение в течение 3 лет. Лечение тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки было прекращено, и пациентов переключали на лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки из-за полученной информации о дозозависимом повышении частоты развития легочной эмболии.

Псориатический артрит

При активном псориатическом артрите наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в течение первых 12 недель в плацебо-контролируемых клинических исследованиях (возникающими у ≥ 2 % пациентов, получавших препарат Яквинус, с частотой не менее чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо) были бронхит, диарея, диспепсия, повышенная утомляемость, головная боль, назофарингит, фарингит.

Процент пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций в течение первых 12 недель двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования составил 3,2 % для пациентов, принимающих Яквинус и 2,5 % для пациентов, принимающих плацебо. Наиболее распространенной инфекцией, которая приводила к прекращению терапии, был синусит.

Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активным псориатическим артритом, проходивших лечение препаратом Яквинус, соответствует профилю безопасности у пациентов с ревматоидным артритом.

Анкилозирующий спондилоартрит

Применение препарата Яквинус 5 мг два раза в сутки изучался у пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 (исследование АС-I) и в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании диапазона доз фазы 2 (Исследование АС-II).

В исследование АС-I были включены пациенты, у которых был неадекватный ответ как минимум на 2 НПВП. Исследование АС-I включало в себя 16-недельный период двойного слепого лечения, в течение которого пациенты получали препарат Яквинус в дозе 5 мг или плацебо два раза в сутки, и 32-недельный открытый период лечения, в течение которого все пациенты получали препарат Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки.

В исследование АС-II были включены пациенты с неадекватным ответом как минимум на 2 НПВП. Это клиническое исследование включало в себя 12-недельный период двойного слепого лечения, в течение которого пациенты получали препарат Яквинус в дозах 2 мг, 5 мг, 10 мг или плацебо два раза в сутки. Это исследование также включало 4-недельный период дальнейшего наблюдения.

В популяции безопасности комбинированных клинических исследований фазы 2 и фазы 3 в общей сложности 420 пациентов получали препарат Яквинус в дозах 2 мг, 5 мг или 10 мг два раза в сутки. Из них 316 пациентов получали препарат Яквинус в дозе 5 мг два раза в

сутки в течение до 48 недель. Среди этих 316 пациентов 253 получали лечение в течение 6 месяцев или дольше, а из этих 253 пациентов 108 получали лечение в течение 12 месяцев или дольше. В комбинированном двойном слепом плацебо-контролируемом периоде исследования 185 пациентов были рандомизированы и получали лечение препаратом Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, а 187 были рандомизированы и получали плацебо в течение срока до 16 недель. Допускалось сопутствующее лечение стабильными дозами БПВП, НПВП или кортикостероидов (≤ 10 мг / день). В исследуемую популяцию, состоящую из 420 пациентов, рандомизированных и получавших препарат Яквинус, вошли 13 (3,1%) пациентов в возрасте 65 лет и старше и 18 (4,3%) пациентов с сахарным диабетом на исходном уровне.

Бляшечный псориаз

У пациентов с псориазом наиболее частыми нежелательными реакциями на протяжении первых 12-16 недель (с развитием более чем у 2 % пациентов, получающих терапию препаратом Яквинус и как минимум на 1 % выше, чем наблюдалось у пациентов, получающих плацебо) на фоне применения тофацитиниба были диарея, инфекции верхних дыхательных путей, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации холестерина в плазме крови, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия и головная боль.

Количество пациентов, у которых терапию препаратом Яквинус необходимо было отменить вследствие развития побочных реакций в течение первых 12-16 недель терапии в клинических исследованиях составляло 3 % по сравнению с 4 % пациентов, получающих плацебо.

Наиболее частыми инфекциями, приводящими к отмене терапии, были пневмония, инфекции мочевого тракта и опоясывающий герпес.

Язвенный колит

Нежелательные явления, которые развивались не менее, чем у 2% пациентов, получавших Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки, с частотой не менее, чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо в исследованиях индукционной терапии (исследования OCTAVE Induction-I, OCTAVE Induction-II и OCTAVE SUSTAIN) представляли собой повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, назофарингит, пирексию и головную боль.

В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции, наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией было ухудшение язвенного колита.

В контролируемых клинических исследованиях язвенного колита был зарегистрирован 1 случай рака груди у пациента, получавшего плацебо, случаи образования солидных злокачественных новообразований или лимфом у пациентов, получавших Яквинус, отсутствовали. В долгосрочном расширенном исследовании у пациентов с язвенным колитом, получавших Яквинус, были обнаружены злокачественные новообразования, включая солидные злокачественные новообразования и лимфомы.

В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии наиболее частая причина прекращения исследования заключалась в ухудшении язвенного колита. За исключением прекращения приема препарата по причине ухудшения язвенного колита доля пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций, составила менее 5 % в любой из групп, принимавшей Яквинус или плацебо в этих исследованиях.

Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с язвенным колитом, проходивших лечение препаратом Яквинус, соответствует профилю безопасности при всех показаниях препарата Яквинус.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Следующие данные по безопасности были основаны на двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 (исследование рсJIA-I) с участием 225 пациентов с пЮИА (56 пациентов мужского пола и 169 пациентов женского пола) в возрасте от 2 до 18 лет, получавших Яквинус в дозе по 5 мг или эквивалентную дозу, рассчитанную на основании массы тела пациента, два раза в сутки с или без сопутствующей терапии метотрексатом.

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

Очень частые	$\geq 10\%$
Частые	$\geq 1\%$ и $< 10\%$
Нечастые	$\geq 0,1\%$ и $< 1\%$
Редкие	$\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$
Очень редкие	$< 0,01\%$
Нет сведений	невозможно определить на основе имеющихся данных

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Инфекционные и паразитарные заболевания: частые - пневмония, опоясывающий герпес, бронхит, грипп, синусит, инфекции мочевого тракта, назофарингит, фарингит; нечастые - туберкулез (в том числе диссеминированный туберкулез), дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, вирусная инфекция, простой

герпес, вирусный гастроэнтерит; *редкие* - сепсис, туберкулез центральной нервной системы (ЦНС)^а, энцефалит^а, некротизирующий фасциит^а, криптококковый менингит^а, диссеминированный туберкулез, уросепсис^а, пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*, пневмококковая пневмония^а, бактериальная пневмония, стафилококковая бактериемия^а, атипичная инфекция, вызванная микобактериями^а, инфекция, вызванная комплексом *Mycobacterium avium*^а, цитомегаловирусная инфекция, бактериемия^а, бактериальный артрит^б. Среди пациентов, принимавших Яквинус, частота серьезных инфекций была выше у лиц старше 65 лет, чем у лиц младше 65 лет.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: *частые* - повышение артериального давления; *нечастые* - венозная тромбоэмболия^д.

Со стороны пищеварительной системы: *частые* - боль в животе, рвота, гастрит, диарея, тошнота, диспепсия.

Со стороны обмена веществ: *частые* - гиперлипидемия; *нечастые* - дислипидемия, дегидратация.

Со стороны нервной системы: *частые* - головная боль; *нечастые* - парестезия.

Психические расстройства: *нечастые* - бессонница.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: *частые* - артралгии; *нечастые* - боль в мышцах и костях, тендинит, отек суставов, мышечное напряжение.

Со стороны крови и лимфатической системы: *частые* - анемия; *нечастые* - лейкопения, нейтропения, лимфопения.

Подтвержденные случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³ сопровождалось увеличением частоты подвергавшихся лечению и серьезных инфекций.

Не выявлено какой-либо четкой зависимости между нейтропенией и возникновением серьезных инфекций.

Со стороны иммунной системы: *нечастые* - гиперчувствительность^г

Со стороны дыхательной системы: *частые* - кашель; *нечастые* - одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа.

Со стороны кожных покровов: *частые* - сыпь; *нечастые* - кожный зуд, эритема.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: *нечастые* - жировой гепатоз.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): *нечастые* - рак кожи, не связанный с меланомой^в.

Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях: *частые* - повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), КФК, холестерина крови (в клинических исследованиях впервые отмечались после первого месяца терапии и в

дальнейшем оставались стабильными), повышение массы тела; *нечастые* - повышение активности ферментов печени, повышение активности трансаминаз, повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушение функциональных проб печени, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). При повышении активности печеночных ферментов снижение дозы сопутствующего БПВП, отмена или снижение дозы препарата Яквинус приводила к уменьшению или нормализации данного параметра.

Общие нарушения и реакции в месте введения: *частые* - лихорадка, утомляемость, периферические отеки.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: *нечастые* - растяжение связок, растяжение мышц.

^a Нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы только в открытых, долгосрочных, дополнительных исследованиях; поэтому была оценена частота этих нежелательных лекарственных реакций в ходе рандомизированных исследований фазы 3.

^b Частоту бактериальных артритов определяли по комбинированной частоте для предпочтительного термина бактериального и инфекционного артритов.

^b Рак кожи, не связанный с меланомой, был установлен в качестве нежелательной лекарственной реакции в 2013 г.; Рак кожи, не связанный с меланомой, не является предпочтительным термином: частота определяется путем комбинирования частот для предпочтительных терминов базальноклеточный рак и плоскоклеточный рак кожи.

^г Данные спонтанных сообщений (наблюдались такие реакции, как ангионевротический отек и крапивница). Некоторые реакции наблюдались также в рамках клинических исследований.

^д Венозная тромбоэмболия включает в себя легочную эмболию и тромбоэмболию глубоких вен.

Передозировка

Опыт передозировки при применении препарата Яквинус отсутствует.

Лечение – симптоматическое и поддерживающее. В случае передозировки рекомендуется контроль состояния пациента на предмет развития признаков и симптомов нежелательных реакций. При развитии нежелательных реакций, следует назначить соответствующую терапию. Специфического антидота не существует.

Данные по фармакокинетике у здоровых добровольцев, получавших однократные дозы до 100 мг, свидетельствуют, что около 95 % от введенной дозы выводится в течение 24 часов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Взаимодействия, влияющие на применение препарата Яквинус

Поскольку тофацитиниб метаболизируется под действием изофермента CYP3A4, весьма вероятно взаимодействие с препаратами, которые ингибируют или индуцируют данный изофермент. При одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом), а также при одновременном применении с одним или несколькими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазолом) экспозиция тофацитиниба увеличивается (см. раздел «Способ применения и дозы»). Одновременное применение кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4) и однократной дозы тофацитиниба повышает AUC и C_{max} тофацитиниба на 103 % и 16 %, соответственно. Одновременное применение флуконазола (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4, а также мощного ингибитора изофермента CYP2C19) увеличивает AUC и C_{max} тофацитиниба на 79 % и 27 %, соответственно.

При одновременном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином) экспозиция тофацитиниба уменьшается. Одновременное применение рифампицина (мощного индуктора изофермента CYP3A4) снижает AUC и C_{max} тофацитиниба на 84 % и 74 %, соответственно (см. раздел «Способ применения и дозы»). Вероятность влияния ингибиторов изофермента CYP2C19 или Р-гликопротеина на фармакокинетику тофацитиниба мала.

Одновременное применение такролимуса (слабого ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC тофацитиниба на 21 % и снижает C_{max} тофацитиниба на 9 %. Одновременное применение циклоспорина (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC тофацитиниба на 73 % и снижает C_{max} тофацитиниба на 17 %.

Одновременное многократное применение тофацитиниба и мощных иммунодепрессантов у пациентов с ревматоидным артритом, псориазом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилоартритом, язвенным колитом или полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом не изучалось.

Одновременное применение с метотрексатом (15-25 мг метотрексата один раз в неделю) не оказывает влияния на фармакокинетику тофацитиниба.

Взаимодействия, при которых Яквинус влияет на фармакокинетику других препаратов

Исследования *in vitro* показали, что тофацитиниб в концентрациях, даже более чем в 80 раз превышающих равновесную C_{max} общего тофацитиниба, возникающую при применении 5 мг и 10 мг два раза в день тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом,

псориазическим артритом, псориазом, язвенным колитом и полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, существенно не ингибирует и не индуцирует активность основных препаратов, метаболизируемых цитохромами (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4). Данные результаты были подтверждены исследованиями *in vitro* лекарственного взаимодействия, которые показали отсутствие изменений фармакокинетики мидазолама, высокоселективного субстрата изофермента CYP3A4, при одновременном применении с тофацитинибом.

Данные *in vitro* показывают, что тофацитиниб не ингибирует активность основного человеческого фермента, метаболизирующего лекарственные средства, уридин 5-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УГТ) [УГТ1A1, УГТ1A4, УГТ1A6, УГТ1A9 и УГТ2B7], в концентрациях, в 250 раз превышающих равновесную $C_{\max}$ общего тофацитиниба, возникающую при применении 5 мг и 10 мг два раза в день тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом, псориазическим артритом, псориазом, язвенным колитом и полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом.

Данные *in vitro* показали, что способность тофацитиниба в терапевтических концентрациях ингибировать такие переносчики как Р-гликопротеин, органические анионные транспортные полипептиды, органические анионные или катионные переносчики очень низка.

Одновременное применение с тофацитинибом не оказывало влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов, левоноргестрела и этинилэстрадиола у здоровых женщин.

Одновременное применение тофацитиниба с метотрексатом в дозе 15-25 мг один раз в неделю снижало показатели AUC и $C_{\max}$ метотрексата на 10 % и 13 %, соответственно. Данные изменения фармакокинетики метотрексата не требовали коррекции дозы, либо подбора индивидуальных доз метотрексата.

У пациентов с ревматоидным артритом, псориазом, язвенным колитом и полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом клиренс тофацитиниба с течением времени не изменялся. Это свидетельствует о том, что тофацитиниб не влияет на активность изоферментов CYP у этих пациентов. Таким образом, маловероятно, что одновременное применение субстратов изоферментов CYP с тофацитинибом приведет к клинически значимому увеличению их метаболизма у пациентов с ревматоидным артритом, псориазом, язвенным колитом и полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом. Сопутствующий прием препарата Яквинус не оказывал влияния на фармакокинетику метформина, свидетельствуя, что тофацитиниб не воздействует на переносчик органических катионов (OCT2) у здоровых добровольцев.

Особые указания

Комбинированное применение с другими противоревматическими средствами

Применение препарата Яквинус не изучалось и его применения следует избегать у пациентов с ревматоидным артритом в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПРП), такими как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкина (ИЛ)-1R, антагонисты ИЛ-6R, моноклональные антитела к CD20, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты, например азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.

При применении препарата Яквинус в комбинации с МТТ наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений, чем при применении препарата Яквинус в виде монотерапии.

Применение препарата Яквинус не изучалось и его применения следует избегать у пациентов пЮИА в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПРП), такими как антагонисты ИЛ-6R, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивными иммунодепрессантами, например азатиоприн и циклоспорин, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.

Применение препарата Яквинус не изучалось и его применения следует избегать у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПРП) или высокоактивными иммунодепрессантами, например азатиоприн и циклоспорин.

Общие инфекции

Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми на фоне применения тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом, были инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит (4,1 % и 3,4 %, соответственно).

Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми в течение первых 12-16 недель терапии тофацитинибом пациентов с псориазом, были назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит в 7 % и 8 % случаев при применении 5 мг и 10 мг тофацитиниба два раза в сутки, соответственно и инфекции верхних дыхательных путей в 4 % и 5 % случаев при применении 5 мг и 10 мг тофацитиниба два раза в сутки, соответственно).

Серьезные инфекции

У пациентов, получающих иммуномодуляторы, включая биологические препараты и Яквинус, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями. Самые частые серьезные инфекции, отмеченные при применении препарата Яквинус, включают пневмонию, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес, инфекцию мочевых путей, дивертикулит и аппендицит. Из числа оппортунистических инфекций при применении препарата Яквинус отмечены случаи развития туберкулеза и других микобактериальных инфекций, криптококкоза, гистоплазмоза, кандидоза пищевода, опоясывающего лишая с поражением различных дерматомов, цитомегаловирусной инфекции, ВК-вирусной инфекции и листериоза. У некоторых пациентов с ревматоидным артритом отмечали диссеминированные заболевания чаще всего при одновременном применении иммуномодуляторов – метотрексата или глюкокортикостероидов, которые сами по себе и в дополнение к основному заболеванию ревматоидному артриту могут предрасполагать к развитию инфекций. Также возможно развитие и иных серьезных инфекций, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, кокцидиомикоза).

Яквинус не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Перед применением препарата Яквинус следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией, после контакта с больным туберкулезом наличием тяжелой или оппортунистической инфекции в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу или микозам, а также у пациентов с предрасположенностью к развитию инфекции. Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии препаратом Яквинус. Яквинус следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис, до тех пор, пока не будет установлен контроль над состоянием пациента. При развитии новой инфекции на фоне применения препарата Яквинус пациент подлежит быстрому и полному диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, страдающим иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение.

Поскольку пожилые пациенты и пациенты с сахарным диабетом обычно характеризуются более высокой частотой развития инфекций, в подобных случаях также следует соблюдать осторожность. Также рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с хроническими заболеваниями легких, так как они могут быть более

подвержены инфекциям. В клинических исследованиях и во время пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития интерстициального заболевания легких (в некоторых случаях с летальным исходом) у пациентов, получающих терапию препаратом Яквинус, ингибитором янус-киназы. Тем не менее, роль ингибирования янус-киназы неизвестна.

Риск инфекции может повышаться при увеличении степени тяжести лимфопении. В этом случае при оценке индивидуального риска развития инфекции следует принимать во внимание количество лимфоцитов. Условия отмены препарата и критерии контроля лимфопении описаны в разделе «Способ применения и дозы».

Туберкулез

Перед применением препарата Яквинус следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с туберкулезом в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу.

Перед применением препарата Яквинус следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями.

Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии препаратом Яквинус подлежат стандартной антимикобактериальной терапии.

Перед началом терапии препаратом Яквинус у пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, при отсутствии подтверждения адекватного курса противотуберкулезной терапии, а также у пациентов с отрицательным результатом исследования на латентный туберкулез, но наличием факторов риска туберкулезной инфекции, следует провести соответствующую противотуберкулезную терапию. При принятии решения относительно необходимости проведения противотуберкулезной терапии у каждого конкретного пациента рекомендуется проконсультироваться с фтизиатром.

Пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития признаков туберкулеза, включая пациентов с отрицательным результатом теста на латентный туберкулез до начала терапии.

Реактивация вирусных инфекций

Реактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях препарата Яквинус. В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших терапию препаратом Яквинус. Влияние препарата Яквинус на реактивацию хронического вирусного

гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатиты В и С исключили из клинических исследований. Перед началом терапии препаратом Яквинус следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита.

В клинических исследованиях препарата Яквинус у представителей японской и корейской национальностей отмечаются более частые случаи развития опоясывающего герпеса, чем у представителей других национальностей.

Частота появления опоясывающего герпеса может увеличиться у пациентов с длительным анамнезом ревматоидного артрита, которые ранее получали два и более биологических БПВП; у пациентов с АЧН менее 1000 клеток/мм³.

Венозная тромбоэмболия

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) наблюдалась у пациентов, принимавших препарат Яквинус в клинических исследованиях и пострегистрационных отчетах. В одном крупном текущем рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, с хотя бы одним сердечно-сосудистым фактором риска, пациенты получали лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки или ингибитором ФНО. В данном исследовании наблюдалось дозозависимое повышение частоты развития легочной эмболии (ЛЭ) у пациентов, которые получали терапию тофацитинибом в сравнении с терапией ингибиторами ФНО (см. раздел «Побочное действие»). Многие случаи ЛЭ были серьезными и некоторые случаи имели летальный исход.

Случаи ЛЭ в этом исследовании были зарегистрированы чаще у пациентов, принимающих тофацитиниб, по сравнению с другими исследованиями тофацитиниба (см. раздел «Побочное действие»).

Случаи тромбоза глубоких вен (ТГВ) наблюдались во всех трех группах пациентов данного исследования (см. раздел «Побочное действие»).

Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоэмболических явлений до начала лечения и периодически во время лечения. Необходимо применять препарат Яквинус с осторожностью у пациентов, имеющих факторы риска (см. раздел «Способ применения»). Необходимо безотлагательно проводить оценку пациентов с признаками и симптомами ВТЭ и отменить тофацитиниб у пациентов с подозреваемым ВТЭ, вне зависимости от применяемой дозы или показания.

Злокачественные и лимфопрлиферативные заболевания (за исключением рака кожи, не относящиеся к меланоме (РКНМ))

Перед началом терапии пациентов с существующим злокачественным новообразованием или данными о злокачественном новообразовании в анамнезе, кроме излеченного немеланомного рака кожи (НМРК), или при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Яквинус у пациентов со злокачественным новообразованием следует учитывать риски и преимущества лечения препаратом Яквинус. Существует возможность, что Яквинус влияет на защиту организма от злокачественных новообразований.

Анкилозирующий спондилоартрит

В комбинированной популяции безопасности, состоящей из 1 плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 и 1 плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 3 среди пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом у 420 пациентов, получавших препарат Яквинус до 48 недель (233 пациенто-лет наблюдения), не были выявлены злокачественные новообразования, за исключением рака кожи, не относящегося к меланоме (РКНМ).

У пациентов, получавших лечение препаратом Яквинус, были зарегистрированы случаи лимфомы. Несмотря на то, что у пациентов с ревматоидным артритом, особенно с высокоактивной формой заболевания, и у пациентов с псориазом может наблюдаться более высокий риск (в несколько раз выше) развития лимфомы по сравнению с общей популяцией, роль препарата Яквинус, если таковая имеется, в развитии лимфомы не установлена.

В клинических исследованиях и пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая (но не ограничиваясь) рак легких, рак груди, меланома, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы. Влияние терапии препаратом Яквинус на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно.

Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)

Сообщалось о случаях развития РКНМ у пациентов, получающих терапию тофацитинибом. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи.

Тофацитиниб в дозировке 10 мг два раза в день противопоказан пациентам с высоким риском легочной эмболии (см. раздел «Противопоказания»). Дополнительными факторами риска, которые следует учитывать при определении риска развития ЛЭ у пациента, являются пожилой возраст, ожирение, курение и иммобилизация.

Случаи перфорации органов ЖКТ

В клинических исследованиях описаны случаи перфорации органов ЖКТ, хотя роль ингибирования янус-киназы при этих явлениях неизвестна. Такие случаи в основном были описаны как перфорация дивертикула, перитонит, абсцесс в брюшной полости и аппендицит. Все пациенты с ревматоидным артритом, у которых развилась перфорация органов ЖКТ, получали сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или глюкокортикоидами. Относительный вклад сопутствующей терапии и применения препарата Яквинус при развитии перфорации органов ЖКТ неизвестен. Частота развития таких осложнений у пациентов с псориазом, согласно данным клинических исследований, составляет 0,09 случаев/100 пациенто-лет.

Яквинус следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ. В клинических исследованиях анкилозирующего спондилоартрита не было выявлено случаев перфорации органов ЖКТ среди 420 пациентов, получавших препарат Яквинус в течение до 48 недель (233 пациенто-лет наблюдения).

Риск сердечно-сосудистых заболеваний

Пациенты с ревматоидным артритом подвержены повышенному риску возникновения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, и у таких пациентов следует контролировать факторы риска (например, артериальную гипертензию и гиперлипидемию) в рамках обычного стандартного лечения.

Ферменты печени

При лечении препаратом Яквинус у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения уровней печеночных ферментов. Следует с вниманием подходить к вопросу о начале лечения препаратом Яквинус у пациентов с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), особенно при начале применения препарата в комбинации с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как метотрексат. После начала лечения для выявления потенциальных случаев лекарственного поражения печени рекомендуется осуществлять на постоянной основе контроль биохимических показателей функции печени и быстро устанавливать возможные причины повышения уровней печеночных ферментов. Если подозревается лекарственное поражение печени, лечение препаратом Яквинус следует приостановить до исключения этого диагноза.

Гиперчувствительность

У пациентов, принимающих препарат Яквинус, наблюдались такие реакции гиперчувствительности как ангионевротический отек и крапивница. Некоторые случаи оценивались как серьезные. Большинство реакций возникало у пациентов с множественной аллергией в анамнезе. В случае возникновения серьезной реакции гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить применение тофацитиниба до выявления потенциальной причины или причин.

Лабораторные показатели

Лимфоциты: случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³ были связаны с увеличением частоты серьезных инфекций, которые потребовали терапии. Не рекомендуется начинать терапию препаратом Яквинус у пациентов с низким числом лимфоцитов (т. е. менее 500 клеток/мм³). Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³, лечение препаратом Яквинус не рекомендуется. Уровень лимфоцитов необходимо контролировать на исходном уровне и затем каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нейтрофилы: лечение препаратом Яквинус сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (< 2000 клеток/мм³) по сравнению с плацебо. Начинать лечение препаратом Яквинус пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН менее 1000 клеток/мм³) не рекомендуется. У пациентов, получающих препарат Яквинус в дозировке 10 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм³ следует снизить дозу препарата Яквинус до 5 мг два раза в день до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм³. У пациентов, получающих препарат Яквинус в дозировке 5 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм³ следует прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм³. У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм³ лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать на исходном уровне и после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие»).

Гемоглобин: не рекомендуется начинать терапию препаратом Яквинус у пациентов с низким уровнем гемоглобина (менее 9 г/дл). Лечение препаратом Яквинус следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл, либо при снижении уровня гемоглобина на 2 г/дл и более на фоне лечения. Гемоглобин следует контролировать на начальном этапе терапии, после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Липиды: лечение препаратом Яквинус сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Оценку

липидных параметров следует выполнять по прошествии около 4–8 недель после начала терапии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии препаратом Яквинус позволяет достичь исходных показателей.

Вакцинации

Информация по вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим Яквинус, до настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом Яквинус. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Яквинус все пациенты выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. Промежуток между вакцинацией живыми вакцинами и началом терапии тофацитинибом должен соответствовать имеющимся руководствам по вакцинации в отношении пациентов, получающих терапию иммуномодулирующими средствами. Согласно этим руководствам, если вводится живая вакцина от опоясывающего герпеса (herpes zoster), ее следует вводить только пациентам с документированным в анамнезе случаем заболевания ветряной оспой или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы. Вакцинацию следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими средствами, такими как тофацитиниб.

Пациенты с нарушением функции почек

В клинических исследованиях препарат Яквинус не изучали у пациентов с исходным клиренсом креатинина менее 40 мл/мин (расчет производился по формуле Кокрофта-Голта) (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста, в целом, подвержены повышенному риску возникновения нежелательных явлений, которые имеют более тяжелую степень, поэтому при лечении пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность (см. раздел «Побочное действие»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования влияния препарата Яквинус на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами не проводились.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг и 10 мг.

По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги.

4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

При упаковке на ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»: по 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из материала комбинированного на основе алюминиевой фольги и фольги алюминиевой для упаковки.

4 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку с контролем первого вскрытия из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не следует использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителя

Пфайзер Инк., США

235 Ист 42-ая Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США

В случае осуществления полного производственного цикла в Германии, на заводе Пфайзер Мэнюфэкчуриг Дойчленд ГмбХ, Германия.

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»:

123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: + 7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067

В случае осуществления полного производственного цикла в России, на заводе ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Российская Федерация (для дозировки 5 мг)

Претензии потребителей направлять по адресу:

1) ООО «Пфайзер Инновации»

123317 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: + 7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067

2) ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Российская Федерация.

192102, г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, корп. 2, лит. А, Российская Федерация.

Телефон: (+7 812) 710-82-25

Производитель

В случае осуществления полного производственного цикла в Германии, на заводе Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия.

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Адрес: Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия.

В случае осуществления полного производственного цикла в России, на заводе ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Российская Федерация (для дозировки 5 мг)

ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Российская Федерация.

192102, г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, к. 2, лит. А, Российская Федерация.

Телефон: (+7 812) 710-82-25

Руководитель отдела регистрации



С.А.Осипова