

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тофацитиниб, 11 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тофацитиниб.

Каждая таблетка содержит 11 мг тофацитиниба (в виде тофацитиниба цитрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол (Е420) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до коричневатого-розового цвета, овальные, двояковыпуклые с экструзионным отверстием с одной стороны. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Тофацитиниб показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Ревматоидный артрит

Тофацитиниб показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом (РА) с недостаточным ответом на один или несколько базисных противоревматических препаратов (БПРП).

Псориатический артрит

Тофацитиниб в комбинации с метотрексатом (МТТ) показан для лечения активного псориатического артрита (ПсА) у взрослых пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью предшествующей терапии базисными противоревматическими препаратами (БПРП).

Анкилозирующий спондилоартрит

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

Язвенный колит

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).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом должно назначаться и контролироваться врачами, имеющими опыт диагностики и лечения заболеваний, при которых показан тофацитиниб.

Режим дозирования

Ревматоидный артрит

Тофацитиниб можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом (МТТ) или другими небиологическими БПРП.

Рекомендуемая доза составляет 11 мг один раз в сутки.

Установлена фармакокинетическая эквивалентность (площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) и максимальная концентрация ($C_{\max}$)) тофацитиниба 11 мг при приеме один раз в сутки и тофацитиниба 5 мг при приеме два раза в сутки.

Переход от препарата Тофацитиниб, 5 мг на препарат Тофацитиниб, 11 мг для лечения ревматоидного артрита

Пациенты, получавшие препарат Тофацитиниб, 5 мг два раза в сутки, могут быть переведены на препарат Тофацитиниб, 11 мг один раз в сутки на следующий день после приема последней дозы препарата Тофацитиниб, 5 мг.

Псориазический артрит

Рекомендуемая доза составляет 11 мг один раз в сутки в комбинации со стандартными синтетическими БМАРП (ссБМАРП).

Установлено, что экспозиция (AUC и $C_{\max}$) тофацитиниба 11 мг при приеме один раз в сутки эквивалентна экспозиции тофацитиниба 5 мг при приеме два раза в сутки.

Переход от препарата Тофацитиниб, 5 мг на препарат Тофацитиниб, 11 мг для лечения псориазического артрита

Пациенты, получавшие препарат Тофацитиниб, 5 мг два раза в сутки, могут быть переведены на препарат Тофацитиниб, 11 мг один раз в сутки на следующий день после приема последней дозы препарата Тофацитиниб, 5 мг.

Анкилозирующий спондилоартрит

Рекомендуемая доза составляет 11 мг один раз в сутки.

Установлено, что экспозиция (AUC и $C_{\max}$) тофацитиниба 11 мг при приеме один раз в сутки эквивалентна экспозиции тофацитиниба 5 мг при приеме два раза в сутки.

Переход от препарата Тофацитиниб, 5 мг на препарат Тофацитиниб, 11 мг для лечения анкилозирующего спондилоартрита

Пациенты, получавшие Тофацитиниб, 5 мг два раза в сутки, могут быть переведены на Тофацитиниб, 11 мг один раз в сутки на следующий день после приема последней дозы препарата Тофацитиниб, 5 мг.

Язвенный колит

Рекомендуемая доза составляет 10 мг два раза в сутки в течение не менее 8 недель, затем 11 мг один раз в сутки или 10 мг два раза в сутки в зависимости от терапевтического ответа.

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 Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки.

Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Тофацитиниб в дозе 11 мг один раз в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки.

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

Переход от препарата Тофацитиниб, 5 мг на препарат Тофацитиниб, 11 мг для лечения язвенного колита

Пациенты, получавшие Тофацитиниб, 5 мг два раза в сутки, могут быть переведены на Тофацитиниб, 11 мг один раз в сутки на следующий день после приема последней дозы препарата Тофацитиниб, 5 мг.

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. таблицы 1, 2 и 3).

Не рекомендуется начинать терапию препаратом Тофацитиниб у пациентов с количеством лимфоцитов менее 750 клеток/мм³.

Таблица 1. Низкое абсолютное количество лимфоцитов

Низкое абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ) (см. раздел 4.4)	
Лабораторный показатель (клеток/мм ³)	Рекомендации
АКЛ $\geq$ 750	Доза должна быть сохранена
АКЛ 500–750	При стойком уменьшении этого показателя в пределах указанного диапазона (2 определенных подряд значения в пределах этого диапазона при рутинном лабораторном исследовании) необходимо приостановить применение тофацитиниба с модифицированным высвобождением в дозировке 11 мг до достижения АКЛ $>$ 750. Когда АКЛ составит $>$ 750, терапию следует возобновить в соответствии с клинической целесообразностью
АКЛ $<$ 500	Если эта величина лабораторного показателя подтверждается при повторном анализе в течение 7 дней, применение препарата должно быть прекращено

Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) $<$ 1000/мм³.

Таблица 2. Низкое абсолютное количество нейтрофилов

Низкое абсолютное количество нейтрофилов (АКН) (см. раздел 4.4)	
Лабораторный показатель (клеток/мм³)	Рекомендации
АКН > 1000	Доза должна быть сохранена
АКН 500–1000	При стойком уменьшении этого показателя в пределах указанного диапазона (2 определенных подряд значения в пределах этого диапазона при рутинном лабораторном исследовании) необходимо приостановить применение тофацитиниба с модифицированным высвобождением в дозировке 11 мг до достижения АКН > 1000. Когда АКН составит > 1000, терапию следует возобновить в соответствии с клинической целесообразностью
АКН < 500	Если эта величина лабораторного показателя подтверждается при повторном анализе в течение 7 дней, применение препарата должно быть прекращено

Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с уровнем гемоглобина < 9 г/дл.

Таблица 3. Коррекция дозы при анемии

Низкое значение гемоглобина (см. раздел 4.4)	
Лабораторное значение	Рекомендации
≥ 9,0 г/дл и снижение на 2 г/дл или менее	Доза остается на прежнем уровне
< 8,0 г/дл или снижение более, чем на 2 г/дл (подтверждено при повторной оценке)	Следует прекратить применение препарата Тофацитиниб до нормализации гемоглобина

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (включая пациентов на гемодиализе) следует уменьшить дозу до 5 мг (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки, если рекомендованная доза при нормальной функции почек составляет 11 мг (таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек тяжелой степени должны продолжать получать сниженную дозу даже после гемодиализа (см. раздел 5.2).

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 Тофацитиниб не должна превышать 11 мг один раз в день у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся

на гемодиализе) (см. разделы 4.4 и 5.2).

Псориатический артрит

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб составляет 11 мг один раз через каждые сутки для пациентов с тяжелым нарушением функции почек (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы 4.4 и 5.2).

Анкилозирующий спондилоартрит

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб составляет 11 мг один раз через каждые сутки для пациентов с тяжелым нарушением функции почек (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы 4.4 и 5.2).

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 Тофацитиниб составляет 11 мг через день, если бы при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 11 мг один раз в сутки, рекомендуемая доза составляет 11 мг один раз в сутки, если бы при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 10 мг два раза в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется.

Для пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени следует уменьшить дозу до 5 мг (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки, если рекомендованная доза при нормальной функции печени составляет 11 мг (таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки, (см. раздел 5.2). Не следует применять тофацитиниб в лечении пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел 4.3).

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 препарат Тофацитиниб у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Доза препарата Тофацитиниб не должна превышать 11 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (см. разделы 4.4 и 5.2).

Псориатический артрит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофацитиниб не рекомендуется принимать пациентам с тяжелым нарушением функции печени. Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб составляет 11 мг один раз через каждые сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (см. разделы 4.4 и 5.2).

Анкилозирующий спондилоартрит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Тофацитиниб не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб составляет 11 мг один раз через каждые сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (см. разделы 4.4 и 5.2).

Язвенный колит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофацитиниб не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб составляет 11 мг через день, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 11 мг один раз в сутки, рекомендуемая доза составляет 11 мг один раз в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 10 мг два раза в сутки.

Одновременное применение с ингибиторами цитохрома P450 (CYP3A4) и изоферментом 2C19 (CYP2C19)

Суточную дозу тофацитиниба следует уменьшить вдвое у пациентов, получающих сильные ингибиторы цитохрома P450 (CYP3A4) (например, кетоконазол), и у пациентов, получающих 1 или несколько сопутствующих лекарственных средств, приводящих к умеренному ингибированию CYP3A4 одновременно с сильным ингибированием CYP2C19 (например, флуконазол) (см. раздел 4.5).

Следует уменьшить дозу тофацитиниба до 5 мг (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки для пациентов, получающих дозу 11 мг (таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки.

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит

У пациентов, получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол), доза препарата Тофацитиниб не должна превышать 11 мг один раз в сутки.

У пациентов, получающих один или несколько сопутствующих препаратов, способных умеренно ингибировать изофермент CYP3A4 и активно ингибировать изофермент CYP2C19 (например, флуконазол), доза препарата Тофацитиниб не должна превышать 11 мг один раз в день.

Псориатический артрит

Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб составляет 11 мг один раз через каждые сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол). Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб составляет 11 мг один раз через каждые 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

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 Тофацитиниб составляет 11 мг один раз через каждые сутки.

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 Тофацитиниб следует уменьшить до 11 мг один раз в сутки, если пациент принимает 10 мг два раза в сутки, дозу препарата Тофацитиниб следует уменьшить до 11 мг через день, если пациент принимает 11 мг один раз в сутки.

Одновременное применение с индукторами цитохрома P450 (CYP3A4)

Одновременное применение препарата Тофацитиниб и мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина) может приводить к снижению или утрате клинической эффективности (см. раздел 4.5). Одновременное применение препарата Тофацитиниб и мощных индукторов изофермента CYP3A4 не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется. Данные о применении препарата у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничены.

Дети

Безопасность и эффективность тофацитиниба у новорожденных и детей младше 18 лет на данный момент не установлены.

Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Тофацитиниб принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи. Необходимо глотать таблетки целиком. Не следует дробить таблетку, измельчать или разжевывать.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тофацитинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров вируса гепатита В (HBV) и вируса гепатита С (HCV) инфекции).
- Клиренс креатинина < 40 мл/мин.
- Одновременное применение живых вакцин.
- Следует избегать одновременного применения препарата Тофацитиниб с такими препаратами, как ингибиторы 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.
- Активные инфекции, включая локальные.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Тофацитиниб следует применять с осторожностью:

- При повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе).
- У пациентов с хроническими заболеваниями легких, так как они могут быть более подвержены инфекциям.
- У лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний.
- У пациентов с ранее существовавшим тяжелым сужением ЖКТ (патологическим или ятрогенным).

Особые указания

Серьезные инфекции

У пациентов, получающих иммуномодуляторы, включая биологические препараты и тофацитиниб, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями. Наиболее частые серьезные инфекции, о которых сообщалось при применении тофацитиниба, включали пневмонию, инфекцию мочевыводящих путей, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес, бронхит, септический шок, дивертикулит, гастроэнтерит, аппендицит и сепсис. Среди оппортунистических инфекций сообщалось о случаях развития туберкулеза и других микобактериальных инфекций, криптококкоза, гистоплазмоза, кандидоза пищевода, опоясывающего герпеса с поражением различных дерматомов, цитомегаловирусной инфекции, ВК-вирусных инфекций и листериоза. У некоторых пациентов отмечалось диссеминированное, а не локализованное заболевание, и пациенты с ревматоидным артритом часто принимали сопутствующие иммуномодулирующие средства, такие как метотрексат или кортикостероиды, которые в дополнение к ревматоидному артриту могут предрасполагать к развитию инфекции. Могут также возникать другие серьезные инфекции, о которых не сообщалось в клинических исследованиях (например, кокцидиоидомикоз).

В постмаркетинговом исследовании был зарегистрирован один случай прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у пациента с РА, получавшего тофацитиниб, с множеством факторов, способствовавших этому (например, патологическая мутация гена STING 1 (TMEM173) и предшествующая иммуносупрессия).

В одном крупном рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось дозозависимое увеличение числа серьезных инфекций. Некоторые из этих серьезных инфекций привели к смертельному исходу. В исследовании также сообщалось об оппортунистических инфекциях.

Препарат Тофацитиниб не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Перед применением препарата Тофацитиниб следует оценить соотношение «польза – риск» 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 Тофацитиниб. Препарат Тофацитиниб следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис. При развитии новой инфекции на фоне применения препарата Тофацитиниб 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 тофацитинибом, ингибитором янус-киназ. 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 4.2.

Туберкулез

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

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

Перед началом терапии препаратом Тофацитиниб 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 БПРП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях тофацитиниба. В одном крупном рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдалось увеличение случаев опоясывающего герпеса по сравнению с ингибитором ФНО. В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших терапию тофацитинибом. Влияние тофацитиниба на реактивацию хронического

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

При применении тофацитиниба у представителей японской и корейской национальностей отмечаются более частые случаи развития опоясывающего герпеса, чем у представителей других национальностей.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативное расстройство (исключая немеланомный рак кожи (НМРК))

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 Тофацитиниб у пациентов со злокачественным новообразованием следует учитывать риски и преимущества лечения препаратом Тофацитиниб. Существует вероятность, что тофацитиниб влияет на защиту организма от злокачественных новообразований.

В крупном рандомизированном исследовании PASS, у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше с хотя бы одним фактором риска, наблюдалось увеличение числа злокачественных новообразований у пациентов, получавших тофацитиниб по сравнению с ингибитором ФНО. Злокачественные новообразования, за исключением НМРК, чаще встречались у пациентов 65 лет и старше, а также у пациентов, которые курят в течение длительного времени в настоящее время или в прошлом. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов в возрасте 65 лет и старше, пациентов, которые курят в течение длительного времени и в настоящее время или в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска развития злокачественных новообразований (например, злокачественные новообразования в настоящее время или в анамнезе). У пациентов с этими факторами риска до принятия решения о начале или продолжении лечения следует провести индивидуальную оценку польза-риск.

У пациентов, получавших лечение тофацитинибом, были зарегистрированы случаи лимфомы и у пациентов, получавших тофацитиниб в большом рандомизированном исследовании PASS, у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

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 тофацитиниба, если таковая имеется, в развитии лимфомы не установлена.

Рак легких наблюдался у пациентов, получавших тофацитиниб. Рак легких также наблюдался у пациентов, получавших тофацитиниб, в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний; увеличение случаев рака легких наблюдалось у пациентов, получавших тофацитиниб 10 мг два раза в день по сравнению с ингибитором ФНО. Из 30 случаев рака легких, зарегистрированных в исследовании у пациентов, принимавших тофацитиниб, все, кроме 2, были у пациентов, которые курили в настоящее время или в прошлом. Пациенты с ревматоидным артритом могут подвергаться более высокому риску развития рака легких, чем общая популяция.

В клинических исследованиях и пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая (но не ограничиваясь), рак груди, меланому, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы.

Влияние терапии тофацитинибом на развитие и течение злокачественных новообразований

неизвестно.

В большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось увеличение злокачественных новообразований (за исключением НМРК) у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО. Злокачественные новообразования (за исключением НМРК) чаще встречались у пожилых пациентов и у пациентов, которые курили в настоящее время или в прошлом.

Рак кожи, не относящийся к меланоме (НМРК)

Сообщалось о случаях развития НМРК у пациентов, получающих терапию тофацитинибом. НМРК также были зарегистрированы в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В этом исследовании у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось увеличение общего количества НМРК, включая плоскоклеточный рак кожи. Поскольку частота НМРК выше у пожилых людей и у пациентов с анамнезом НМРК, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи.

Легочная эмболия

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) наблюдалась у пациентов, принимающих тофацитиниб в клинических исследованиях и пострегистрационных отчетах. В одном крупном рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше с хотя бы одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска, венозные тромбоэмболические осложнения (VTE), проявлявшиеся как явления ТЭЛА, наблюдались с повышенной частотой у пациентов, которые получали терапию тофацитинибом 10 мг два раза в день по сравнению с терапией тофацитинибом 5 мг два раза в день или ингибитором ФНО, особенно у пациентов с ожирением (индекс массы тела [ИМТ] ≥ 30). Многие из этих событий ТЭЛА были серьезными, а некоторые привели к смерти. Эти события ТЭЛА были зарегистрированы чаще у пациентов, принимающих тофацитиниб 10 мг два раза в день, по сравнению с другими исследованиями программы тофацитиниба. Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоэмболических явлений. Необходимо применять тофацитиниб 10 мг два раза в день с осторожностью у пациентов в возрасте 65 лет и старше и у пациентов, для которых 10 мг два раза в день является рекомендуемой дозой и у которых определены другие факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений (например, тромбоз в анамнезе).

Необходимо незамедлительно обследовать пациентов с признаками и симптомами ТЭЛА и отменить препарат Тофацитиниб у пациентов с подозрением на ТЭЛА, независимо от применяемой дозы и показаний.

Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)

В одном крупном рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний пациенты получали тофацитиниб 5 мг два раза в день, тофацитиниб 10 мг два раза в день или ингибитор ФНО. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (МАСЕ), включая инфаркт миокарда, наблюдались во всех трех группах лечения в этом исследовании. У пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось увеличение числа нефатальных инфарктов миокарда. МАСЕ, включая, инфаркт миокарда, чаще встречались у пациентов в возрасте 65 лет и старше, пациентов, которые курят в течение длительного времени в настоящее время или курили в прошлом и у

пациентов с заболеванием сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза в анамнезе (ASCVD). Следует проявлять осторожность при лечении пациентов в возрасте 65 лет и старше, пациентов, которые курят в течение длительного времени в настоящее время или курили в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, заболевание сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза в анамнезе (ASCVD)). У пациентов с этими факторами риска до принятия решения о начале или продолжении лечения следует провести индивидуальную оценку польза-риск.

Случаи перфорации органов ЖКТ

В клинических исследованиях, в том числе в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний описаны случаи перфорации органов ЖКТ. Роль ингибирования янус-киназы при этих явлениях неизвестна. Такие случаи в основном были описаны как перфорация дивертикула, перитонит, абсцесс в брюшной полости и аппендицит. Частота перфорации желудочно-кишечного тракта у пациентов с ревматоидным артритом по данным всех клинических исследований (фазы 1, фазы 2, фазы 3 и долгосрочного расширенного исследования) для всех групп лечения, при применении всех доз составила 0,11 случаев/100 пациенто-лет при терапии тофацитинибом. 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 тофацитиниба 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.

Частота развития таких осложнений у пациентов с псориатическим артритом, согласно данным клинических исследований (фазы 3 и долгосрочного расширенного исследования) – 0,13 пациента с событиями на 100 пациенто-лет при терапии тофацитинибом.

Препарат Тофацитиниб 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.

Переломы

Переломы наблюдались у пациентов, получавших тофацитиниб, в клинических исследованиях и в пострегистрационный период.

В контролируемых клинических исследованиях фазы 3 у пациентов с РА в течение периода от 0 до 3 месяцев частота переломов у пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг два раза в день, тофацитиниб 10 мг два раза в день и плацебо, составляла 2,11, 2,56 и 4,43 пациентов с событиями на 100 PYs соответственно.

В большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний переломы наблюдались в группах лечения тофацитинибом и ингибиторами ФНО. Следует проявлять осторожность у пациентов с известными факторами риска переломов, таких как пожилые пациенты, пациенты женского пола и пациенты, принимающие кортикостероиды.

Гиперчувствительность

У пациентов, принимающих тофацитиниб, 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 < 500 клеток/ мм^3 были связаны с увеличением частоты серьезных инфекций, которые потребовали терапии. Не рекомендуется начинать терапию препаратом Тофацитиниб у пациентов с низким числом лимфоцитов (т.е. < 500 клеток/ мм^3). Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня < 500 клеток/ мм^3 , лечение препаратом Тофацитиниб не рекомендуется. Уровень лимфоцитов необходимо контролировать на исходном уровне и затем каждые 3 месяца (см. раздел 4.2).

Нейтрофилы

Лечение тофацитинибом сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (< 2000 клеток/ мм^3) по сравнению с плацебо. Начинать лечение препаратом Тофацитиниб пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН < 1000 клеток/ мм^3) не рекомендуется. У пациентов, получающих тофацитиниб в дозировке 10 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500–1000 клеток/ мм^3 следует снизить дозу тофацитиниба до 5 мг два раза в день до достижения концентрации АЧН > 1000 клеток/ мм^3 . У пациентов, получающих тофацитиниб в дозировке 5 мг два раза в день или 11 мг один раз в день, со стойким снижением АЧН до 500–1000 клеток/ мм^3 следует прекратить лечение до достижения концентрации АЧН > 1000 клеток/ мм^3 . У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов < 500 клеток/ мм^3 лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать на исходном уровне и после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. разделы 4.2 и 4.8).

Гемоглобин

Не рекомендуется начинать терапию препаратом Тофацитиниб у пациентов с низким уровнем гемоглобина (< 9 г/дл). Лечение препаратом Тофацитиниб следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина < 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 4.2).

Липиды

Лечение тофацитинибом сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Повышение общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП также было зарегистрировано в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. 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 Тофацитиниб позволяет достичь исходных показателей.

Вакцинации

Информация по вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим тофацитиниб, до настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом Тофацитиниб. Рекомендуется, чтобы до начала приема препарата Тофацитиниб 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

Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется коррекции дозы. Доза препарата Тофацитиниб не должна превышать 11 мг один раз в сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек. Конкретные рекомендации по корректировке дозы для каждого показания см. в разделе 4.2.

В клинических исследованиях тофацитиниб не изучали у пациентов с исходными значениями клиренса креатинина (расчет производился по формуле Кокрофта-Голта) < 40 мл/мин (см. разделы 4.2 и 5.1).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции печени легкой степени. Доза препарата Тофацитиниб не должна превышать 11 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Конкретные рекомендации по корректировке дозы для каждого показания см. в разделе 4.2.

Препарат Тофацитиниб не следует использовать у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 4.2). В клинических исследованиях тофацитиниб не изучали у пациентов с тяжелым нарушением функции печени или у пациентов с положительной HBV или HCV серологией.

Сочетание с другими методами лечения

Ревматоидный артрит

Тофацитиниб не был изучен, и следует избегать его применения у пациентов с РА в сочетании с биологическими БМАРП, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты интерлейкинов IL-1R, IL-6R, моноклональные анти-CD20 антитела, селективные ко-стимулирующие модуляторы, мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн и циклоспорин, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции.

Псориатический артрит

Тофацитиниб не был изучен, и следует избегать его применения у пациентов с активным псориатическим артритом в сочетании с биологическими БМАРП, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты IL-17 и антагонисты IL-12 / IL-23, и мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн и циклоспорин, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции.

Использование тофацитиниба в сочетании с ингибиторами фосфодиэстеразы 4 не изучалось в клинических исследованиях тофацитиниба.

Анкилозирующий спондилоартрит

Применение тофацитиниба не изучалось и не рекомендуется у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом в комбинации с биологическими базисными БПРП или высокоактивными иммунодепрессантами, например, азатиоприн и циклоспорин.

Общие данные

Как и с любым другим недеформируемым материалом, следует соблюдать осторожность при применении препарата Тофацитиниб у пациентов с ранее существовавшим тяжелым сужением ЖКТ (патологическим или ятрогенным). Были зарегистрированы редкие сообщения об обструктивных симптомах у пациентов с известными стриктурами в связи с приемом других препаратов, использующих недеформируемые лекарственные формы с модифицированным высвобождением.

Вспомогательные вещества

Препарат Тофацитиниб содержит сорбитол (E420).

Данный лекарственный препарат содержит 152.229 мг сорбитола в каждой таблетке.

Дети

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей до 18 лет не исследовались.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других препаратов на фармакокинетику тофацитиниба

Поскольку тофацитиниб метаболизируется под действием изофермента CYP3A4, весьма вероятно взаимодействие с препаратами, которые ингибируют или индуцируют данный изофермент. При одновременном применении с мощными ингибиторами цитохрома P450 (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 4.2).

Экспозиция тофацитиниба понижается при одновременном применении с мощными индукторами CYP (например, рифампицином). Вероятность влияния ингибиторов изофермента CYP2C19 или Р-гликопротеина на фармакокинетику тофацитиниба мала.

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

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.

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 или язвенным колитом не изучалось.

Одновременное применение рифампицина (мощного индуктора изофермента CYP3A4) снижает AUC и $C_{\max}$ тофацитиниба на 84 % и 74 % соответственно (см. раздел 4.2).

Влияние тофацитиниба 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, псориатическим артритом, псориазом и язвенным колитом, существенно не ингибирует и не индуцирует активность основных препаратов, метаболизируемых цитохромами (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4). Данные результаты были подтверждены исследованием лекарственного взаимодействия, которое показало 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, псориатическим артритом, псориазом и язвенным колитом.

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.

Одновременный прием тофацитиниба не оказывал влияния на фармакокинетику метформина, свидетельствуя, что тофацитиниб не воздействует на переносчик органических катионов (ОСТ2) у здоровых добровольцев.

У пациентов с ревматоидным артритом, псориазом и язвенным колитом 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 и язвенным колитом.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

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

Беременность

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения тофацитиниба у беременных женщин не проводились.

Препарат Тофацитиниб не следует применять во время беременности, если в этом нет явной необходимости (см раздел 4.3).

Лактация

Неизвестно, выделяется ли тофацитиниб в грудное молоко у женщин.

Следует прекратить кормление грудью в период терапии препаратом Тофацитиниб (см. раздел 4.3).

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и псориазом были серьезные инфекции (см. раздел 4.4).

В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций при язвенном колите были нарушения со стороны ЖКТ 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 тофацитинибом или его комбинацию с БПРП) 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 тофацитиниба и 3,2 % для пациентов из группы плацебо. Самыми частыми нежелательными реакциями, которые привели к отмене тофацитиниба, были инфекции. Самые частые инфекции, приводящие к отмене терапии, включали опоясывающий герпес и пневмонию.

Псориазический артрит

При активном псориазическом артрите наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в течение первых 12 недель в плацебо-контролируемых клинических исследованиях (возникающими у ≥ 2 % пациентов, получавших тофацитиниб, 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 тофацитиниб 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 псориазическим артритом, проходивших лечение тофацитинибом, соответствует профилю безопасности у пациентов с ревматоидным артритом.

Анкилозирующий спондилоартрит

У пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом наиболее частыми нежелательными реакциями на протяжении первых 16 недель терапии в контролируемых клинических исследованиях (с развитием не менее чем у 2 % пациентов, получавших терапию тофацитинибом и с частотой не менее чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо) были инфекции верхних дыхательных путей, грипп, повышенная утомляемость.

Язвенный колит

Нежелательные явления, которые развивались не менее, чем у 2 % пациентов, получавших тофацитиниб 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 UC-I, UC-II и UC-V) 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 ЖКТ 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 тофацитиниб, отсутствовали. В долгосрочном расширенном исследовании у пациентов с язвенным колитом, получавших тофацитиниб, 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 < 5 % в любой из групп, принимавшей тофацитиниб или плацебо в этих исследованиях.

Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с язвенным колитом, проходивших лечение тофацитинибом, соответствует профилю безопасности при всех показаниях тофацитиниба.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующей классификации: 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).

Часто	Нечасто	Редко
<i>Инфекции и инвазии*</i>		
пневмония, грипп, опоясывающий герпес, инфекции мочевыводящих путей, синусит, бронхит, назофарингит, фарингит	туберкулез, дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, простой герпес, вирусный гастроэнтерит, вирусная инфекция	сепсис, туберкулез центральной нервной системы (ЦНС) ^а , криптококковый менингит ^а , уросепсис ^а , диссеминированный туберкулез, некротизирующий фасциит ^а , бактериемия ^а , стафилококковая бактериемия ^а , пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i> , пневмококковая пневмония ^а , бактериальная пневмония, энцефалит ^а , атипичная инфекция, вызванная микобактериями ^а , инфекция, вызванная комплексом <i>Mycobacterium avium</i> ^а , цитомегаловирусная инфекция, бактериальный артрит ^б
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>		
	рак кожи, не связанный с меланомой ^в	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		
анемия	лейкопения, лимфопения, нейтропения	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		
	гиперчувствительность ^г	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		
гиперлипидемия	дислипидемия, дегидратация	
<i>Психические нарушения</i>		
	бессонница	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
головная боль	парестезия	

Часто	Нечасто	Редко
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
повышение артериального давления	венозная тромбоэмболия ^д	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		
кашель	одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа	
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		
боль в животе, рвота, диарея, тошнота, гастрит, диспепсия		
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
	жировой гепатоз	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
сыпь, акне ^е	эритема, кожный зуд	
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>		
артралгии	боль в мышцах и костях, отек суставов, тендинит	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		
лихорадка, периферические отеки, утомляемость		
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		
повышение концентрации гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), холестерина крови, повышение массы тела, повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК)	повышение активности ферментов печени, повышение активности трансаминаз, нарушение функциональных проб печени, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)	
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>		
	растяжение связок, растяжение мышц	

^{а.} 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.

- б. Частоту бактериальных артритов определяли по комбинированной частоте для предпочтительного термина бактериального и инфекционного артритов.
- в. 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 (например, легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, венозный тромбоз сетчатки).
- е. Нежелательная реакция, выявленная в ходе пострегистрационных исследований.

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 сообщений 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; +7 7172 78 98 90

Электронная почта: farm@dari.kz; pdlc@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; +375 17 354 53 53

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; +374 10 20 05 05

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; +996 312 21 92 86

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Опыт передозировки при применении тофацитиниба отсутствует.

Лечение

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 и включая 100 мг, свидетельствуют, что около 95 % от введенной дозы выводится в течение 24 часов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA29

Механизм действия

Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназ, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. По результатам исследования киназ тофацитиниб ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 и в меньшей степени – тирозин-киназу 2. В тех клетках, где янус-киназы передают сигнал парами, тофацитиниб 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 тофацитиниба 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

У пациентов с ревматоидным артритом лечение тофацитинибом в течение 6 месяцев ассоциировалось с дозозависимым снижением циркулирующих CD16/56+ клеток-натуральных киллеров (НК), с предполагаемым максимальным сокращением, происходящим примерно через 8–10 недель после начала терапии. Эти изменения обычно разрешаются в течение 2–6 недель после прекращения лечения. Лечение тофацитинибом было связано с дозозависимым увеличением количества В-клеток. Изменения в количестве циркулирующих Т-лимфоцитов и подтипов Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+ и CD8+) были небольшими и противоречивыми.

После длительного лечения (средняя продолжительность лечения тофацитинибом приблизительно 5 лет) значения CD4+ и CD8+ показали медианное снижение на 28 % и 27 % соответственно от исходного уровня. В отличие от наблюдаемого снижения после кратковременного применения, количество CD 16/56+ естественных клеток-киллеров показало среднее увеличение на 73 % по сравнению с исходным уровнем. Не было выявлено дальнейшего увеличения количества CD19+ В-клеток после длительного лечения тофацитинибом. Эти изменения вернулись к исходному уровню после временного прекращения лечения. Не было данных о повышенном риске серьезных или оппортунистических инфекций или опоясывающего герпеса при низких значениях CD4+, CD8+ или количествах НК или высоких количествах В-клеток.

Изменения общих уровней IgG, IgM и IgA в сыворотке крови в течение 6 месяцев приема тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом были небольшими, не зависели от дозы и аналогичны тем, которые наблюдались при приеме плацебо.

После лечения тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом быстрое снижение уровня сывороточного С-реактивного белка (СРБ) наблюдалось и поддерживалось на протяжении всего курса лечения. Изменения в СРБ, наблюдаемые при лечении тофацитинибом полностью не восстанавливаются в течение 2 недель после отмены препарата, что указывает на более длительную продолжительность фармакодинамической активности по сравнению с периодом полувыведения.

Аналогичные изменения наблюдались у пациентов с псориазом.

Аналогичные изменения в Т-клетках, В-клетках и сывороточном СРБ наблюдались у пациентов с активным псориатическим артритом, хотя обратимость не оценивалась. Общие сывороточные иммуноглобулины не оценивались у пациентов с активным псориатическим артритом.

5.2. Фармакокинетические свойства

После перорального приема тофацитиниба максимальные концентрации в плазме крови

достигаются через 4 часа, а период полувыведения составляет около 6–8 часов. Равновесные концентрации достигаются в течение 48 часов с незначительным накоплением после приема один раз в сутки. Значения AUC и $C_{\max}$ тофацитиниба для препарата Тофацитиниб, 11 мг, при применении один раз в сутки являются биоэквивалентными значениями для препарата Тофацитиниб, 5 мг, при применении два раза в сутки.

Абсорбция

Тофацитиниб хорошо всасывается, а его биодоступность составляет 74 %. В клинических исследованиях тофацитиниб применяли вне зависимости от приема пищи.

Применение тофацитиниба 11 мг с пищей, богатой жирами, не сопровождалось изменениями AUC, тогда как $C_{\max}$ в плазме крови повышается на 27 %. $T_{\max}$ продлилось приблизительно на 1 час.

Распределение

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.

Биотрансформация и элиминация

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 меченого радиоактивным изотопом тофацитиниба более 65 % от общей циркулирующей радиоактивности приходилось на неизмененный тофацитиниб, а остальные 35 % – на 8 метаболитов (каждый < 8 % от общей радиоактивности). Предполагается, что все метаболиты, которые наблюдаются у животных, оказывают ≤ 10 % потенциальное ингибирование янус-киназ 1/3. У человека не обнаружено стереоконверсии. 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, OAT P1B1/1B3, OCT2, переносчиков органических анионов 1 и 3 типа (OAT) или белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP).

Фармакокинетика у пациентов с ревматоидным артритом

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что у пациентов с ревматоидным артритом AUC тофацитиниба при минимальной и максимальной массе тела (40 и 140 кг) оказалась сходной 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 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} перцентиль 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, было 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. Межиндивидуальная вариабельность (% коэффициент изменчивости) показателя AUC для тофацитиниба 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 неазиатских рас. По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с анкилозирующим спондилоартритом (% коэффициент изменчивости) составляет примерно 28 %.

Фармакокинетика у пациентов с псориазом

Популяционный фармакокинетический анализ показал, 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 (% коэффициент изменчивости) показателя 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

рассматривается как клинически значимое. Межиндивидуальная вариабельность (% коэффициент изменчивости) показателя AUC тофацитиниба между пациентами с язвенным колитом 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.

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 (см. раздел 4.2). 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 (см. раздел 4.2).

Дети

Исследований фармакокинетики, безопасности и эффективности тофацитиниба у детей не проводили.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Сорбитол (E420)

Гидроксиэтилцеллюлоза (Гизиллоза)

Коповидон

Магния стеарат

Функциональная оболочка

Целлюлозы ацетат

Гипролоза (E463)

Нефункциональная оболочка¹

Гипромеллоза (E464)

Титана диоксид (E171)

Триацетин

Краситель железа оксид красный (E172)

¹ или готовое пленочное покрытие идентичного состава

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14, 28 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля.

Допускается вкладывать в банку вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку или 1, 2, 4, 13 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Биохимик»

Адрес: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Телефон: +7 (8342) 38-03-68

Электронная почта: biohemic@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

АО «Биохимик»

Адрес: Российская Федерация, 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

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 (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Тофацитиниб доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC