

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ТОФАРА®**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:****ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Тофара®.**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Тофацитиниб.**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.**СОСТАВ НА 1 ТАБЛЕТКУ:**

Ингредиенты	Количество, мг	
	5 мг	10 мг
Действующее вещество:		
Тофацитиниба аспарат (в пересчете на тофацитиниб)	7,13 (5,0)	14,26 (10,0)
Вспомогательные вещества:		
Лактозы моногидрат	61,307	122,614
Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)	98,063	196,126
Кроскармеллоза натрия	20,000	40,000
Полоксамер 407	7,500	15,000
Натрия лаурилсульфат	4,000	8,000
Магния стеарат	2,000	4,000
Масса ядра таблетки:	200,000	400,000
Пленочная оболочка Новомикс Ген II 10528 (НД фирмы):		
гипромеллоза	2,400	4,800
макрогол	0,480	0,960
триацетин	0,360	0,720
лактозы моногидрат	1,260	2,520
титана диоксид	1,500	3,000
Общая масса таблетки:	206,000	412,000

ОПИСАНИЕ

Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 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 тофациитинибом 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 тофациитинибом 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 тофацитинибом 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 тофацитинибом, 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 ≤ 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, 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

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, 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. Изменчивость у разных пациентов (процентный коэффициент вариации) значений AUC для тофацитиниба, по оценкам, составляет около 32 %.

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.

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.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Ревматоидный артрит

Препарат Тофара® 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

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

Бляшечный псориаз

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

Язвенный колит

Препарат Тофара® (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).

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 Тофара® 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).

Тофара® 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 Тофара® 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 тофацитиниба у беременных женщин не проводились. Препарат Тофара® не следует принимать во время беременности.

Женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время терапии препаратом Тофара® 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 Тофара®.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутри вне зависимости от приема пищи.

Ревматоидный артрит

Препарат Тофара® 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 Тофара® 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Тофара® 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Тофара® 10 мг.

Псориазический артрит

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

Бляшечный псориаз

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

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

Язвенный колит

Рекомендуемая доза препарата Тофара® 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 Тофара® 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Тофара® 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Тофара® 10 мг.

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

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

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

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. 1, 2 и 3).

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

Таблица 1. 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 2. Коррекция дозы при нейтропении

Низкое значение АЧН (см. раздел «Особые указания»)	
Лабораторное значение (клеток/мм ³)	Рекомендации
АЧН >1000	Доза остается на прежнем уровне.
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 Тофару® в дозе 5 мг два раза в сутки, приостановить прием препарата. При АЧН более 1000 клеток/мм³ возобновить прием препарата Тофара® в дозе 5 мг два раза в сутки. Для пациентов, получающих Тофару® 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 Тофара® в дозе 10 мг два раза в сутки, основываясь на клиническом ответе на лечение.
АЧН <500 (подтверждено при повторной оценке)	Отменить терапию.

Таблица 3. 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	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 Тофара® до нормализации уровня гемоглобина.
---	---

Особые категории пациентов

Нарушение функции почек

Если дозировка препарата Тофара® 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 Тофара® 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 Тофара® 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 Тофара® 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»).

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 Тофара® не должна превышать 5 мг два раза в сутки (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 Тофара® 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.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Если дозировка препарата Тофара® 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 Тофара® 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 Тофару® у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Доза препарата Тофара® не должна превышать 5 мг два раза в сутки 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 Тофара® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Бляшечный псориаз

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофара® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени доза препарата Тофара® 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 Тофара® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Для пациентов с нарушениями печеночной функции

умеренной степени рекомендуемая доза препарата Тофара® 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.

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

Для показаний с максимальной рекомендуемой дозой препарата Тофара® 5 мг два раза в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию изофермента CYP2C19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза препарата Тофара® 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 Тофара® 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 Тофара® не должна превышать 5 мг один раз в сутки.

Псориаз

Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол). Рекомендуемая доза препарата Тофара® 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 Тофара® не должна превышать 5 мг два раза в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол). Дозировка препарата Тофара® 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 умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), дозу препарата Тофара® следует уменьшить до 5 мг два раза в сутки, если пациент принимает 10 мг два раза в сутки, дозу препарата Тофара® следует уменьшить до 5 мг один раз в сутки, если пациент принимает 5 мг два раза в сутки.

Одновременное применение с индукторами цитохрома P450 (CYP3A4)

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

Одновременное применение тофацитиниба и мощных индукторов изофермента CYP3A4 не рекомендуется.

Бляшечный псориаз у пациентов японской и корейской национальности

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.

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 тофацитинибом 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 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.

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, инфаркт 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 сутки, 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 (MACE). 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 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 псориатическим артритом, проходивших лечение тофацитинибом, соответствует профилю безопасности у пациентов с ревматоидным артритом.

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 тофацитинибом 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 тофацитинибом 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 реакции, 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 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 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 менее 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 препарата, содержащего тофацитиниб.

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)^a, энцефалит^a, некротизирующий фасциит^a, криптококковый менингит^a, диссеминированный туберкулез, уросепсис^a, пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*, пневмококковая пневмония^a, бактериальная пневмония, стафилококковая бактериемия^a, атипичная инфекция, вызванная микобактериями^a, инфекция, вызванная комплексом *Mycobacterium avium*^a, цитомегаловирусная инфекция, бактериемия^a, бактериальный

артрит^б. Среди пациентов, принимавших тофацитиниб, частота серьезных инфекций была выше у лиц старше 65 лет, чем у лиц младше 65 лет.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: частые – повышение артериального давления; нечастые – венозная тромбоэмболия^д.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: частые – боль в животе, рвота, гастрит, диарея, тошнота, диспепсия.

Нарушения со стороны обмена веществ: частые – гиперлипидемия; нечастые – дислипидемия, дегидратация.

Нарушения со стороны нервной системы: частые – головная боль; нечастые – парестезия.

Психические расстройства: нечастые – бессонница.

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частые – анемия; нечастые – лейкопения, нейтропения, лимфопения.

Подтвержденные случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³ сопровождались увеличением частоты подвергавшихся лечению и серьезных инфекций. Не выявлено какой-либо четкой зависимости между нейтропенией и возникновением серьезных инфекций.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечастые – гиперчувствительность^г.

Нарушения со стороны дыхательной системы: частые – кашель; нечастые – одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа.

Нарушения со стороны кожных покровов: частые – сыпь; нечастые – кожный зуд, эритема.

Нарушения 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 тофацитиниба 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.

- ^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 включает в себя легочную эмболию и тромбоэмболию глубоких вен.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Опыт передозировки при применении тофацитиниба 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 Тофара®

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 не изучалось.

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

Взаимодействия, при которых тофацитиниб 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 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 исследованиями лекарственного взаимодействия *in vitro*, 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 2 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.

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. Сопутствующий прием тофацитиниба 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 Тофара® 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 тофацитиниба в комбинации с МТТ наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений, чем при применении тофацитиниба в виде монотерапии.

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 тофацитиниб, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями. Самые частые серьезные инфекции, отмеченные при применении тофацитиниба, включают пневмонию, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес, инфекцию мочевых путей, дивертикулит и аппендицит. Из числа оппортунистических инфекций при применении тофацитиниба 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 predispose к развитию инфекций. Также возможно

развитие и иных серьезных инфекций, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, кокцидиомикоза).

Препарат Тофара® не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Перед применением препарата Тофара® 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 Тофара®. Тофару® 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 Тофара® 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-киназ 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 Тофара® 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 Тофара® следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями.

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

Перед началом терапии препаратом Тофара® 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 тофацитиниба. 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 Тофара® следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита.

В клинических исследованиях тофацитиниба 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 тофацитиниб 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 тромбозомболических явлений до начала лечения и периодически во время лечения. Необходимо применять препарат Тофара® с осторожностью у пациентов, имеющих факторы риска (см. раздел «Способ применения и дозы»). 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 лимфопролиферативные 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 Тофара® у пациентов со злокачественным новообразованием следует учитывать риски и преимущества лечения препаратом Тофара®. Существует возможность, что Тофара® влияет на защиту организма от злокачественных новообразований.

У пациентов, получавших лечение тофацитинибом, 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 тофацитиниба, 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, меланому, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы. Влияние терапии препаратом Тофара® 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 сутки 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-киназ 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 Тофара® 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.

Препарат Тофара® 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.

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.

Уровень ферментов печени

При лечении тофацитинибом у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения уровней печеночных ферментов. Следует с вниманием подходить к вопросу о начале лечения препаратом Тофара® 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 Тофара® следует приостановить до исключения этого диагноза.

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 менее 500 клеток/мм³ были связаны с увеличением частоты серьезных инфекций, которые потребовали терапии. Не рекомендуется начинать терапию препаратом Тофара® 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 Тофара® не рекомендуется. Уровень лимфоцитов необходимо контролировать на исходном уровне и затем каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нейтрофилы: лечение тофацитинибом сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (< 2000 клеток/мм³) по сравнению с плацебо. Начинать лечение препаратом Тофара® пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН менее 1000 клеток/мм³) не рекомендуется. У пациентов, получающих препарат Тофара® в дозировке 10 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм³ следует снизить дозу препарата Тофара® до 5 мг два раза в день до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм³. У пациентов, получающих препарат Тофара® 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 Тофара® у пациентов с низким уровнем гемоглобина (менее 9 г/дл). Лечение препаратом Тофара® 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 тофацитинибом 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 Тофара® 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 Тофара®. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Тофара® 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 тофацитиниб 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 тофацитиниба на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами не проводились.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг.

По 56 таблеток в банку полимерную из полипропилена с крышкой натягиваемой из полиэтилена с контролем первого вскрытия или в банку из полиэтилена высокой плотности с крышкой закручивающейся из полиэтилена высокой плотности с индукционным вкладышем из материала комбинированного картон/воск/АЛ/ПЭ и с силикагелем в стике из фильтр-бумаги. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из фольги алюминиевой и материала комбинированного ОПА/АЛ/ПВХ.

По 1 банке или по 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку или в пачку из картона гофрированного.

На картонную пачку может быть нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ:

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА:

Отпускают по рецепту.

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ, ПРОИЗВОДИТЕЛЬ И ОРГАНИЗАЦИЯ,
ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ**

ООО «ПСК Фарма», Россия

Юридический адрес

141983, Московская обл., г. Дубна, ул. Программистов, д. 4, стр. 2, помещение 215.

Адрес места производства

Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Тел.: 8 (800) 234-16-99.

E-mail: pv@rusbiopharm.com.

Директор клинической разработки
и регистрации лекарственных средств
ООО «ПСК Фарма»



О.Г. Дегтярева