

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Тофацитиниб Дж, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Тофацитиниб Дж, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тофацитиниб.

Тофацитиниб Дж, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг тофацитиниба (в виде аспартата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 61,307 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Тофацитиниб Дж, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг тофацитиниба (в виде аспартата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 122,614 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Тофацитиниб Дж, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки от белого до почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

Тофацитиниб Дж, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки голубого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Тофацитиниб Дж применяется по следующим показаниям:

Ревматоидный артрит

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

Псориатический артрит

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

Анкилозирующий спондилоартрит

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

Бляшечный псориаз

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

Язвенный колит

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

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

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

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 у госпитализированных взрослых пациентов с легким/среднетяжелым течением и факторами риска тяжелого течения при наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ1-2, но не получающих инвазивную или неинвазивную вентиляцию или экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно назначаться и контролироваться врачами-специалистами, имеющими опыт диагностики и лечения состояний, при которых показано применение тофацитиниба.

Режим дозирования

Ревматоидный артрит

Тофацитиниб Дж 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 Тофацитиниб Дж 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Тофацитиниб Дж 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Тофацитиниб Дж 10 мг.

Таблица 1. Переход с применения тофацитиниба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, на тофацитиниб в таблетках с модифицированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой

Переход с применения тофацитиниба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, по 5 мг на тофацитиниб в таблетках с модифицированным высвобождением, по 11 мг ^а	Переходить с приема тофацитиниба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, по 5 мг два раза в день на прием тофацитиниба в таблетках с модифицированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой по 11 мг один раз в день и обратно можно на следующий день после приема последней дозы любой из таблеток
--	--

^а См. Раздел 5.2 для сравнения фармакокинетики лекарственной формы с модифицированным высвобождением и лекарственной формы, покрытой пленочной оболочкой.

Псориатический артрит

Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Дж составляет 5 мг два раза в сутки в комбинации со стандартными синтетическими болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами (сБМАРП).

Бляшечный псориаз

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

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

Анкилозирующий спондилоартрит

Рекомендованная доза тофацитиниба составляет 5 мг два раза в день.

Язвенный колит

Индукционная терапия

Рекомендуемая доза препарата составляет 10 мг перорально два раза в день для индукционной терапии в течение 8 недель.

Пациенты, которые к неделе 8 не достигли достаточного терапевтического эффекта, могут продолжать прием препарата в индукционном режиме (10 мг два раза в день) еще 8 недель (т. е. всего в течение 16 недель), после чего перейти на прием препарата в дозе 5 мг два раза в день в качестве поддерживающей терапии. Индукционную терапию тофацитинибом прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта к неделе 16.

Поддерживающая терапия

Рекомендуемая доза тофацитиниба для поддерживающей терапии составляет 5 мг перорально два раза в день.

Применение тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день в качестве поддерживающей терапии не рекомендуется у пациентов с ЯК, у которых есть известные факторы риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), за исключением случаев, когда отсутствуют подходящие альтернативные методы лечения (см. разделы 4.4 и 4.8).

Для пациентов с ЯК, у которых нет повышенного риска ВТЭ (см. раздел 4.4), может рассматриваться применение тофацитиниба в дозе 10 мг перорально два раза в день, если у пациента наблюдается ослабление ответа на терапию тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день и отсутствие ответа на альтернативные методы лечения язвенного колита, такие как терапия ингибиторами фактора некроза опухоли (ингибиторами ФНО). Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день в качестве поддерживающей терапии следует применять в течение как можно более короткого периода времени. Следует применять наиболее низкую эффективную дозу, необходимую для поддержания терапевтического ответа.

Пациентам, ответившим на лечение тофацитинибом, можно уменьшить дозу и /или прекратить применение кортикостероидов в соответствии со стандартом терапии.

Повторный курс лечения при ЯК

В случае перерыва в лечении можно рассмотреть возможность возобновления терапии тофацитинибом. В случае потери ответа можно рассмотреть возможность повторной индукционной терапии тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в день. В клинических исследованиях период перерыва в лечении продолжался до 1 года. Эффективность может быть восстановлена после 8 недель терапии с применением дозы 10 мг два раза в день (см. раздел 5.1).

Полиартикулярный ЮИА

Тофацитиниб можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с МТ.

Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Дж составляет 5 мг два раза в сутки (см. таблицу 2 ниже).

Таблица 2. Доза тофацитиниба для лечения пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом в возрасте 2 лет и старше

Масса тела (кг)	Режим дозирования
≥ 40	5 мг (в виде таблетки, покрытой пленочной оболочкой) два раза в день

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Дж для взрослых пациентов составляет 10 мг два раза в сутки в течение 14 дней. Тофацитиниб должен применяться только у госпитализированных пациентов и под наблюдением врачей-специалистов, имеющих опыт лечения данного заболевания. Если выписка из стационара происходит до завершения 14-дневного периода лечения, прием тофацитиниба следует прекратить.

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

Временное или полное прекращение терапии у взрослых и детей

При развитии у пациента серьезной инфекции лечение тофацитинибом следует приостановить до установления контроля над инфекцией.

Может потребоваться временное прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая лимфопению, нейтропению и анемию. Рекомендации по временному или полному прекращению терапии, приведенные в таблицах 3, 4 и 5 ниже, зависят от степени тяжести отклонений от нормы результатов лабораторных показателей (см. раздел 4.4).

Не рекомендуется начинать терапию препаратом у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) менее 500 клеток/мм³.

Таблица 3. Низкое абсолютное число лимфоцитов

Низкое абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ) (см. раздел 4.4)	
Лабораторный показатель (клеток/мм ³)	Рекомендация
АЧЛ ≥ 500	Без изменений
АЧЛ < 500	Прекращение лечения

Не рекомендуется начинать терапию препаратом у взрослых пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000 клеток/мм³. Не рекомендуется начинать терапию препаратом у детей с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1200 клеток/мм³.

Таблица 4. Низкое абсолютное число нейтрофилов

Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН) (см. раздел 4.4)	
Лабораторный показатель (клеток/мм³)	Рекомендация
АЧН >1000	Без изменений
АЧН 500-1000	При стойком снижении в этом диапазоне (2 определенных подряд значения в пределах этого диапазона при стандартном лабораторном исследовании) следует снизить дозу или отменить прием до достижения АЧН более 1000 клеток/мм³. Для пациентов, получающих Тофацитиниб Дж в дозе 5 мг два раза в сутки, приостановить прием препарата. При АЧН более 1000 клеток/мм³ возобновить прием препарата Тофацитиниб Дж в дозе 5 мг два раза в сутки. Для пациентов, получающих Тофацитиниб Дж 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 Тофацитиниб Дж в дозе 10 мг два раза в сутки, основываясь на клиническом ответе на лечение.
АЧН <500 (подтверждено при повторной оценке)	Прекращение лечения

Не рекомендуется начинать терапию препаратом у взрослых пациентов с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл. Не рекомендуется начинать терапию препаратом у детей с уровнем гемоглобина менее 10 г/дл. Для показания «Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19» не рекомендуется начинать терапию у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл.

Таблица 5. Низкое значение гемоглобина

Низкое значение гемоглобина (см. раздел 4.4.)	
Лабораторный показатель (г/дл)	Рекомендация

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

Взаимодействия

Общая суточная доза тофацитиниба должна быть снижена вдвое у пациентов, получающих мощные ингибиторы цитохрома P450 (CYP) 3A4 (например, кетоконазол), или один или более сопутствующих препаратов, которые приводят как к умеренному ингибированию изофермента CYP3A4, так и к мощному ингибированию изофермента CYP2C19 (например, флуконазол) (см. раздел 4.5) следующим образом.

- Пациентам, получающим дозу тофацитиниба 5 мг два раза в день, следует снизить ее до 5 мг один раз в день (взрослые пациенты и дети).
- Пациентам, получающим дозу тофацитиниба 10 мг два раза в день, следует снизить ее до 5 мг два раза в день (взрослые пациенты).

Только для детей: имеющиеся данные позволяют предположить, что клиническое улучшение наблюдается в течение 18 недель после начала терапии тофацитинибом. Следует тщательно пересмотреть вопрос о продолжении терапии, если у пациента не наблюдается клинического улучшения в течение этого периода времени.

Прекращение приема при АС

Имеющиеся данные позволяют предположить, что клиническое улучшение при АС наблюдается в течение 16 недель после начала лечения тофацитинибом. Следует тщательно пересмотреть вопрос о продолжении лечения, если у пациента не наблюдается клинического улучшения в течение этого периода времени.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется. Данные о применении препарата у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничены. О применении у пациентов старше 65 лет см. в разделе 4.4.

Пациенты с нарушением функции печени

Таблица 6. Коррекция дозы при нарушении функции печени

Степень нарушения функции печени	Классификация	Коррекция дозы при нарушении функции печени для таблеток различной силы действия
Легкая степень	Класс А по шкале Чайлд – Пью	Коррекция дозы не требуется.
Умеренная степень	Класс В по шкале Чайлд – Пью	Дозу следует уменьшить до 5 мг один раз в день, если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 5 мг два раза в день. Дозу следует уменьшить до 5 мг два раза в день, если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 10 мг два раза в день (см. раздел 5.2).
Тяжелая степень	Класс С по шкале Чайлд – Пью	Тофацитиниб не рекомендуется применять у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции почек

Таблица 7. Коррекция дозы при нарушении функции почек

Степень нарушения функции печени	Клиренс креатинина	Коррекция дозы при нарушении функции почек для таблеток различной силы действия
Легкая степень	50 – 80 мл/мин	Коррекция дозы не требуется.
Умеренная степень	30 – 49 мл/мин	Коррекция дозы не требуется.
Тяжелая степень	< 30 мл/мин	Если рекомендуемая доза при нормальной функции почек составляет 5 мг два раза в день, следует уменьшить дозу до 5 мг один раз в день. Если рекомендуемая доза при нормальной функции почек составляет 10 мг два раза в день, следует уменьшить дозу до 5 мг два раза в день. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек должны продолжать получать препарат в

		сниженной дозе даже после гемодиализа (см. раздел 5.2).
--	--	---

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

У пациентов с нарушениями функции почек умеренной или тяжелой степени коррекция дозы необходима (см. таблицу 8 ниже). У пациентов с нарушениями функции почек легкой степени коррекция дозы препарата не требуется.

Препарат Тофацитиниб Дж не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендации по дозировке препарата для пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени представлены в таблице 8 ниже.

Таблица 8. Критерии коррекции дозы/Временного прекращения лечения/Прекращения лечения^а

Лабораторный показатель/Состояние/Взаимодействие	Значение	Рекомендация
Лабораторные отклонения		
Абсолютное число лимфоцитов	≥ 250 клеток/мм ³	Без изменений
	< 250 клеток/мм ³	Прекращение лечения
Абсолютное число нейтрофилов	≥ 500 клеток/мм ³	Без изменений
	< 500 клеток/мм ³	Прекращение лечения
Гемоглобин	$\geq 8,0$ г/дл	Без изменений
	$< 8,0$ г/дл	Прекращение лечения
Уровень трансаминаз	АЛТ или АСТ $< 5 \times \text{ВГН}$	Без изменений
	АЛТ или АСТ $\geq 5 \times \text{ВГН}$	Временно прекратить лечение, провести обследование и рассмотреть возможность отмены тофацитиниба
Белые кровяные клетки	≥ 1000 клеток/мм ³	Без изменений
	< 1000 клеток/мм ³	Прекращение лечения
Особые категории пациентов		
Нарушение функции печени		
	Нарушение функции печени легкой степени	Без изменений

	Нарушение функции печени средней степени	5 мг два раза в сутки
Нарушение функции почек		
	Нарушение функции почек легкой степени (рСКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² и < 90 мл/мин/1,73 м ²)	Без изменений
	Нарушение функции почек тяжелой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²) или средней степени (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)	5 мг два раза в сутки
Лекарственные взаимодействия		
	Одновременное применение с сильными ингибиторами CYP3A4, или комбинацией умеренного ингибитора CYP3A4 и сильного ингибитора CYP2C19	5 мг два раза в сутки

Сокращения: АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ - аспартатаминотрансфераза, рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации, ВГН — верхняя граница нормы.

^a Если лабораторное отклонение связано, вероятно, с основным заболеванием, следует рассмотреть риски и пользу продолжения приема тофацитиниба в той же или сниженной дозе.

Дети

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей младше 2 лет с полиартикулярным ЮИА не установлены. Данные отсутствуют.

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

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей младше 18 лет с другими показаниями (например, язвенный колит) не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь вне зависимости от приема пищи.

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 HBV и HCV инфекции);
- клиренс креатинина менее 40 мл/мин;
- одновременное применение живых вакцин;
- следует избегать одновременного применения препарата Тофацитиниб Дж 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;
- тяжелых инфекциях, активных инфекциях, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания;
- беременность (безопасность и эффективность не исследовались);
- период грудного вскармливания.

Тофацитиниб 10 мг два раза в сутки противопоказан пациентам, у которых есть одно или несколько из следующих состояний:

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение у пациентов в возрасте старше 65 лет

Принимая во внимание повышенный риск развития серьезных инфекций, инфаркта миокарда и злокачественных новообразований при приеме тофацитиниба у пациентов старше 65 лет,

тофацитиниб следует применять у таких пациентов только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения (см. дополнительную информацию ниже в разделах 4.4 и 5.1).

Применение в комбинации с другими препаратами

Применение тофацитиниба не изучалось, и его следует избегать в комбинации с биологическими препаратами, такими как ингибиторы ФНОα, антагонисты интерлейкина (IL)-1R, антагонисты IL-6R, моноклональные антитела к CD20, антагонисты IL-17, антагонисты IL-12/IL-23, антиинтегрины, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты (такие как азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин и такролимус), из-за возможности усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.

В клинических исследованиях РА при применении тофацитиниба в комбинации с МТ наблюдалась более высокая частота возникновения нежелательных явлений, чем при применении тофацитиниба в виде монотерапии.

Применение тофацитиниба в комбинации с ингибиторами фосфодиэстеразы 4 типа не изучалось в клинических исследованиях тофацитиниба.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

У пациентов, принимавших тофацитиниб, отмечались серьезные явления ВТЭ, включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), в некоторых случаях с летальным исходом, а также тромбоз глубоких вен (ТГВ). В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось дозозависимое повышение риска ВТЭ при применении тофацитиниба в сравнении с применением ингибиторов ФНО (см. разделы 4.8 и 5.1).

По результатам апостериорного поискового анализа в рамках данного исследования у пациентов с известными факторами риска ВТЭ случаи последующей ВТЭ наблюдались чаще у пациентов, получавших лечение тофацитинибом, у которых через 12 месяцев лечения уровень D-димера был $\geq 2 \times$ ВГН, чем у пациентов, у которых уровень D-димера был $< 2 \times$ ВГН; это не было очевидно у пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО. Интерпретация ограничена малым числом явлений ВТЭ и ограниченной доступностью анализа на D-димер (анализ выполнялся только на исходном уровне, через 12 месяцев и в конце исследования). У пациентов, не имеющих ВТЭ во время исследования, средние уровни D-димера были значительно снижены через 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем во

всех группах лечения. Однако уровни D-димера $\geq 2 \times \text{ВГН}$ через 12 месяцев наблюдались приблизительно у 30 % пациентов без последующих явлений ВТЭ, что указывает на ограниченную специфичность анализа на D-димер в этом исследовании.

Тофацитиниб следует с осторожностью применять у пациентов с известными факторами риска ВТЭ, независимо от показания к применению и дозировки.

Применение тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день в качестве поддерживающей терапии не рекомендуется для пациентов с ЯК, у которых имеются известные факторы риска ВТЭ, за исключением случаев, когда отсутствуют подходящие альтернативные методы лечения (см. раздел 4.2).

Факторы риска ВТЭ включают: наличие ВТЭ в анамнезе, обширное хирургическое вмешательство у пациентов, иммобилизацию, инфаркт миокарда (в течение предыдущих 3 месяцев), сердечную недостаточность, применение комбинированных гормональных контрацептивов или гормонозаместительной терапии, наследственное нарушение свертываемости крови и злокачественные новообразования. Следует также учитывать дополнительные факторы риска ВТЭ, такие как возраст, ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30$), сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение. Во время лечения тофацитинибом следует периодически проводить повторную оценку пациентов для анализа изменения риска ВТЭ.

Для пациентов с РА с известными факторами риска ВТЭ следует рассмотреть возможность определения уровней D-димера после приблизительно 12 месяцев лечения. Если результат анализа на D-димер составляет $\geq 2 \times \text{ВГН}$, следует убедиться, что клиническая польза превышает риски до принятия решения о продолжении лечения тофацитинибом.

Необходимо безотлагательно провести оценку пациентов с признаками и симптомами ВТЭ и прекратить применение тофацитиниба у пациентов с подозрением на ВТЭ независимо от дозы или показания к применению.

Тофацитиниб не изучался, и его применения следует избегать у пациентов с тромбозом в анамнезе или подтвержденным тромбозом в настоящий момент времени, а также у пациентов с нарушением свертываемости крови в личном и семейном анамнезе первой степени родства.

Тофацитиниб следует применять только у взрослых госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, которые получают антикоагулянтную профилактику ВТЭ. Не следует применять эстрогенсодержащие контрацептивы в течение 48 часов до начала лечения или во время лечения. При появлении клинических признаков тромбоза глубоких вен/эмболии легочной артерии прием тофацитиниба следует прекратить, пациентов следует незамедлительно обследовать и назначить соответствующее лечение.

Тромбоз вен сетчатки глаза

О случаях тромбоза вен сетчатки глаза (ТВСГ) сообщали у пациентов, получавших тофацитиниб (см. раздел 4.8). Пациентам следует рекомендовать оперативно обратиться за медицинской помощью в случае появления симптомов, указывающих на ТВСГ.

Серьезные инфекции

У пациентов, получающих тофацитиниб, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями. Риск возникновения оппортунистических инфекций выше у пациентов, проживающих в регионах Азии (см. раздел 4.8). Пациенты с ревматоидным артритом, принимающие глюкокортикостероиды, могут иметь предрасположенность к развитию инфекций.

Тофацитиниб не изучался и его применения следует избегать у пациентов с ослабленным иммунитетом, с подтвержденными иммунодефицитными состояниями или у пациентов, принимающих сильнодействующие иммунодепрессанты (например, азатиоприн, циклоспорин), другие ингибиторы янус-киназ или биологические препараты, направленные на цитокины, В-клетки или Т-клетки, из-за возможности усиления иммуносупрессии и повышения риска инфекции.

За исключением новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID 19, Тофацитиниб не следует применять у пациентов с подозреваемыми или подтвержденными активными системными бактериальными, грибковыми или вирусными инфекциями, включая, помимо прочего, активную инфекцию опоясывающего герпеса; подтвержденный активный туберкулез или историю неадекватно леченного туберкулеза; подтвержденные HBV, HCV или ВИЧ инфекции.

Перед применением тофацитиниба следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов:

- с активными серьезными инфекциями, кроме новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID 19;
- с рецидивирующими инфекциями;
- с наличием серьезной или оппортунистической инфекции в анамнезе;
- которые жили или недавно посетили эндемичные районы по микозам;
- с сопутствующими патологическими состояниями, которые могут предрасполагать к развитию инфекции.

Пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии тофацитинибом. Лечение следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис. При развитии новой инфекции на фоне применения тофацитиниба пациент подлежит немедленному 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. (см. раздел 4.8). Лечение тофацитинибом пациентов старше 65 лет следует рассматривать только в случае отсутствия подходящих альтернативных методов терапии (см. раздел 5.1).

Риск инфекции может повышаться при увеличении степени тяжести лимфопении, в этом случае при оценке индивидуального риска развития инфекции следует принимать во внимание число лимфоцитов. Условия отмены препарата и критерии контроля лимфопении описаны в разделе 4.2.

Туберкулез

Перед применением тофацитиниба следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов:

- с туберкулезом в анамнезе;
- которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу.

Перед применением и во время терапии тофацитинибом следует оценить состояние пациента и провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями.

Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии тофацитинибом подлежат стандартной антимикобактериальной терапии.

Перед началом терапии тофацитинибом у пациентов с отрицательным результатом исследования на туберкулез, но с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, при отсутствии подтверждения адекватного курса противотуберкулезной терапии, а также у пациентов с отрицательным результатом теста, но наличием факторов риска туберкулезной инфекции, следует провести 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 и симптомов туберкулеза, включая пациентов с отрицательным результатом теста на латентный туберкулез до начала терапии.

Реактивация вирусных инфекций

Случаи реактивации вирусных инфекций, включая случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса), описаны в клинических исследованиях тофацитиниба (см. раздел 4.8).

При лечении тофацитинибом частота появления опоясывающего герпеса может увеличиться:

- у пациентов японской или корейской национальностей;
- у пациентов с АЧЛ менее 1000 клеток/мм³ (см. раздел 4.2);
- у пациентов с длительным анамнезом РА, которые ранее получали два или более биологических БПВП;
- у пациентов, получающих препарат в дозе 10 мг два раза в день.

Влияние тофацитиниба на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатиты В или С при скрининге исключали из клинических исследований. Перед началом терапии тофацитинибом следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита в соответствии с клиническими рекомендациями.

Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (MACE) (включая инфаркт миокарда)

У пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдались основные нежелательные сердечно-сосудистые события (MACE).

В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось увеличение частоты возникновения инфаркта миокарда при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО (см. разделы 4.8 и 5.1). У пациентов старше 65 лет, у пациентов, которые курят или курили в прошлом, и у пациентов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний тофацитиниб следует применять только при отсутствии других подходящих альтернативных методов лечения.

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания

Пациенты, получающие активное лечение по поводу любого злокачественного новообразования или лимфопролиферативного заболевания, не должны получать тофацитиниб.

Тофацитиниб может неблагоприятно влиять на механизмы защиты организма от злокачественных новообразований.

В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось повышение частоты возникновения злокачественных новообразований, кроме рака кожи, не относящегося к меланоме (РКНМ), особенно рака легкого и лимфомы, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО (см. разделы 4.8 и 5.1).

В других клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде применения препарата также наблюдались случаи развития рака легкого и лимфомы у пациентов, получавших тофацитиниб.

В клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая, но не ограничиваясь, рак молочной железы, меланому, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы. У пациентов старше 65 лет, у пациентов, которые курят или курили в прошлом, и у пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований (например, злокачественное новообразование на момент лечения или злокачественное новообразование в анамнезе, кроме успешно излеченного РКНМ) тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения.

Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)

У пациентов, получавших тофацитиниб, сообщалось о случаях РКНМ. Риск развития РКНМ может быть выше у пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день, по сравнению с пациентами, получающими тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день.

Пациентам с повышенным риском возникновения рака кожи рекомендуется периодически проводить обследование кожи (см. таблицу 8 в разделе 4.8).

Интерстициальная болезнь легких

Также рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с наличием в анамнезе хронического заболевания легких, поскольку они могут быть более склонны к инфекциям. У пациентов, получавших тофацитиниб в клинических исследованиях при РА и в условиях пострегистрационного применения, были зарегистрированы явления интерстициальной болезни легких (некоторые из них — с летальным исходом), хотя роль ингибирования янус-киназы (ЯК) в развитии этих явлений неизвестна. Известно, что пациенты азиатского

происхождения подвержены повышенному риску развития интерстициальной болезни легких, поэтому при лечении этих пациентов следует проявлять осторожность.

Случаи перфорации органов ЖКТ

В клинических исследованиях описаны случаи перфорации органов желудочно-кишечного тракта, хотя роль ингибирования JAK при этих явлениях неизвестна. Тофацитиниб следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов желудочно-кишечного тракта (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе и пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами и /или нестероидными противовоспалительными средствами). Пациенты с новыми симптомами или усугублением существующих симптомов со стороны брюшной полости, подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов желудочно-кишечного тракта.

Переломы

У пациентов, получавших лечение тофацитинибом, были зарегистрированы переломы. Тофацитиниб следует применять с осторожностью у пациентов с известными факторами риска переломов, например у пожилых пациентов, женщин и пациентов, получающих кортикостероиды, независимо от показания и режима дозирования.

Ферменты печени

При лечении тофацитинибом у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения уровней печеночных ферментов (см. раздел 4.8 «Анализ для определения уровней печеночных ферментов»). Следует с вниманием подходить к вопросу о начале лечения тофацитинибом у пациентов с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (АСТ), особенно при начале применения препарата в комбинации с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как МТ. 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 тофацитинибом следует приостановить до исключения этого диагноза.

Гиперчувствительность

В пострегистрационном периоде наблюдались случаи реакций гиперчувствительности на фоне применения тофацитиниба. Аллергические реакции включали ангионевротический отек и крапивницу; некоторые случаи оценивались как серьезные. В случае возникновения серьезной

анафилактической реакции или реакции гиперчувствительности, необходимо немедленно прекратить применение тофацитиниба.

Пациенты с подтвержденной аллергией на тофацитиниб не должны принимать препарат.

Лабораторные показатели

Лимфоциты

При лечении тофацитинибом наблюдалась более высокая частота возникновения лимфопении по сравнению с плацебо. Случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³ были связаны с увеличением частоты возникновения серьезных инфекций. Не рекомендуется начинать или продолжать терапию тофацитинибом у пациентов с подтвержденным числом лимфоцитов менее 500 клеток/мм³. Число лимфоцитов следует контролировать на исходном уровне, а затем каждые 3 месяца. Рекомендации по изменению дозы в зависимости от числа лимфоцитов представлены в разделе 4.2.

Нейтрофилы

Лечение тофацитинибом сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (менее 2000 клеток/мм³) по сравнению с плацебо. Начинать лечение тофацитинибом при АЧН менее 1000 клеток/мм³ у взрослых пациентов и при АЧН менее 1200 клеток/мм³ у детей не рекомендуется. АЧН следует контролировать на исходном уровне, после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца. Рекомендации по изменению дозы в зависимости от АЧН приведены в разделе 4.2.

Гемоглобин

При лечении тофацитинибом наблюдалось снижение уровня гемоглобина. Не рекомендуется начинать терапию тофацитинибом при уровне гемоглобина менее 9 г/дл у взрослых пациентов и менее 10 г/дл у детей. Уровень гемоглобина следует контролировать на начальном этапе терапии, после 4–8 недель лечения, а затем каждые 3 месяца. Рекомендации по изменению дозы в зависимости от уровня гемоглобина приведены в разделе 4.2.

Мониторинг уровня липидов

Лечение тофацитинибом сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Оценка липидных параметров следует выполнять по прошествии 8 недель после начала терапии тофацитинибом. Лечение пациентов необходимо проводить в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению гиперлипидемии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией

общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии тофацитинибом позволяет достичь исходных показателей.

Оценивайте состояние пациентов на исходном уровне и в дальнейшем в соответствии с локальной практикой наблюдения за пациентами. Проводите терапию и наблюдение за пациентами в соответствии с клиническими рекомендациями.

Гипогликемия у пациентов, получавших препараты для лечения диабета

Сообщалось о случаях гипогликемии после начала терапии тофацитинибом у пациентов, получавших препараты для лечения диабета. В случае гипогликемии может потребоваться корректировка дозы противодиабетического препарата.

Вакцинации

Рекомендуется, чтобы до начала применения тофацитиниба все пациенты, особенно с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом (пЮИА) и ювенильным псориатическим артритом (ЮПсА), выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с тофацитинибом. При принятии решения о применении живых вакцин до начала лечения тофацитинибом следует учитывать наличие иммуносупрессии у соответствующего пациента.

Проведение профилактической вакцинации против опоясывающего герпеса следует рассматривать в соответствии с рекомендациями по вакцинации. Следует с особым вниманием относиться к пациентам с длительно текущим РА, которые ранее получали лечение двумя или более биологическими БПВП. 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 (ВВО). Если сведения о наличии ветряной оспы в анамнезе считаются сомнительными или ненадежными, рекомендуется провести анализ на наличие антител к ВВО.

Вакцинацию живыми вакцинами следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими средствами, такими как тофацитиниб.

Применение у пациентов, которым требуется инвазивная или неинвазивная вентиляция или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)

Тофацитиниб изучался только у госпитализированных взрослых пациентов, которым не требовалась неинвазивная вентиляция, инвазивная механическая вентиляция или ЭКМО.

Тофацитиниб не должен применяться у пациентов, которым в начале терапии требуется неинвазивная вентиляция, инвазивная механическая вентиляция или ЭКМО.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Возможное влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику (ФК) тофацитиниба

Поскольку тофацитиниб метаболизируется под действием изофермента CYP3A4, весьма вероятно взаимодействие с лекарственными 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 4.2).

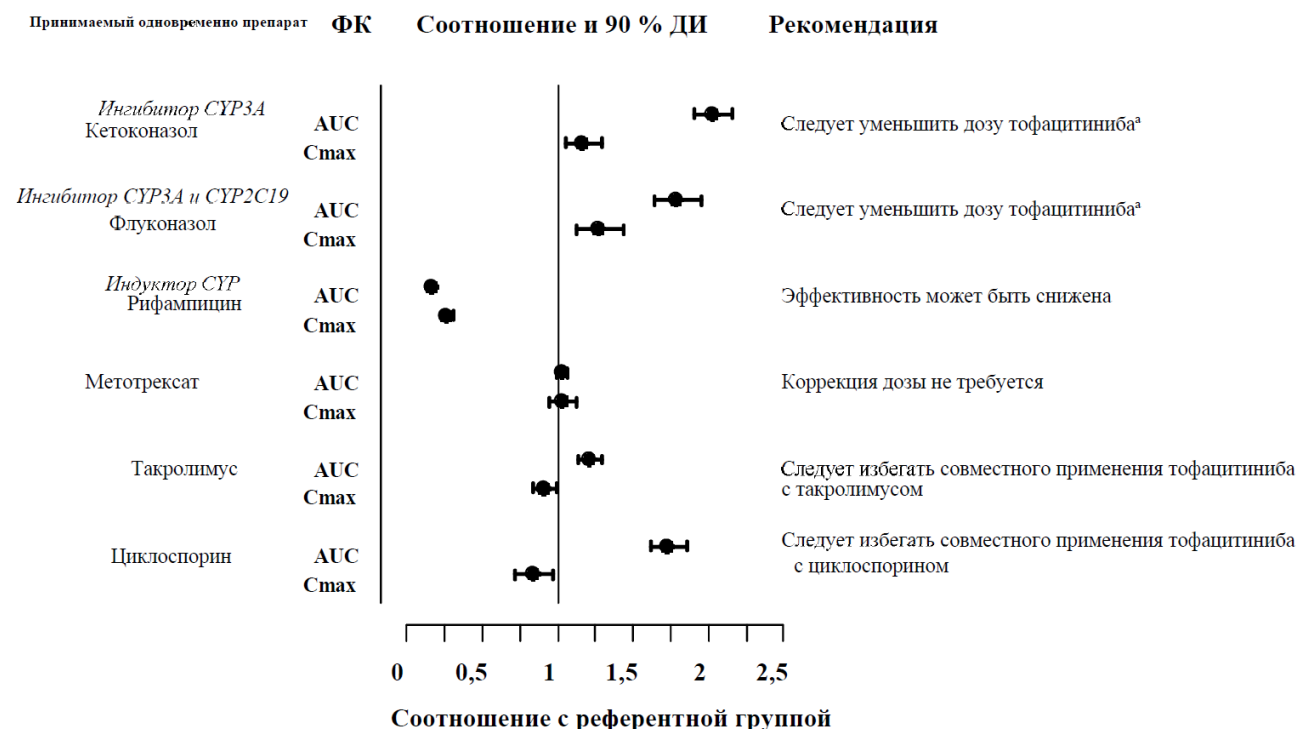
Экспозиция тофацитиниба уменьшается при его одновременном применении с мощными индукторами изоферментами CYP (например, рифампицином). Вероятность влияния ингибиторов изофермента CYP2C19 или Р-гликопротеина на фармакокинетику тофацитиниба мала.

Одновременное применение кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4), флуконазола (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 и мощного ингибитора изофермента CYP2C19), такролимуса (слабого ингибитора изофермента CYP3A4) и циклоспорина (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4) повышает AUC тофацитиниба, тогда как его одновременное применение с рифампицином (мощным индуктором CYP) снижает AUC тофацитиниба. Одновременное применение тофацитиниба с мощными индукторами CYP (например, рифампицином) может приводить к потере или снижению

клинического ответа на терапию (см. рисунок 1). Одновременное применение тофацитиниба и мощных индукторов изофермента CYP3A4 не рекомендуется.

При одновременном применении с кетоконазолом и флуконазолом наблюдалось повышение $C_{\max}$ тофацитиниба, тогда как при одновременном применении с такролимусом, циклоспорином и рифампицином наблюдалось снижение его $C_{\max}$. Одновременное применение с МТ в дозе 15–25 мг один раз в неделю не оказывает влияния на фармакокинетику тофацитиниба у пациентов с РА (см. рисунок 1).

Рисунок 1. Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику тофацитиниба



Примечание. Референтная группа принимала тофацитиниб в качестве монотерапии.

^a У пациентов, получающих препарат в дозе 10 мг два раза в день, дозу тофацитиниба следует уменьшить до 5 мг два раза в день. У пациентов, получающих препарат в дозе 5 мг два раза в день, дозу тофацитиниба следует уменьшить до 5 мг один раз в день. (см. раздел 4.2).

Возможное влияние тофацитиниба на ФК других лекарственных препаратов

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

Одновременное применение тофацитиниба с МТ в дозе 15–25 мг один раз в неделю снижало показатели AUC и $C_{\max}$ МТ на 10 % и 13 % соответственно у пациентов с РА.

Данные изменения фармакокинетики метотрексата не требовали коррекции дозы, либо подбора индивидуальных доз метотрексата.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения тофацитиниба у беременных женщин не проводились. Было выявлено тератогенное действие тофацитиниба и воздействие на роды и перинатальное и постнатальное развитие у крыс и кроликов.

В качестве меры предосторожности применение тофацитиниба во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Женщины с детородным потенциалом / Контрацепция у мужчин и женщин

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

Лактация

Способность тофацитиниба проникать в грудное молоко у человека не изучена. Нельзя исключать наличия риска для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Тофацитиниб выделялся с молоком кормящих крыс. В качестве меры предосторожности применение тофацитиниба в период кормления грудью противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

Формальные исследования потенциального влияния препарата на репродуктивную функцию человека не проводились. Тофацитиниб нарушал репродуктивную функцию у самок крыс, но не нарушал репродуктивную функцию у самцов.

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

Тофацитиниб Дж не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами или оказывает незначительное влияние.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Ревматоидный артрит

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были серьезные инфекции (см. раздел 4.4). Наиболее частыми серьезными инфекциями в популяции для оценки долгосрочной безопасности, включавшей всех пациентов, получавших тофацитиниб, были пневмония

(1,7 %), опоясывающий герпес (0,6 %), инфекция мочевыводящих путей (0,4 %), воспаление подкожной жировой клетчатки (0,4 %), дивертикулит (0,3 %) и аппендицит (0,2 %). К оппортунистическим инфекциям, зарегистрированным при применении тофацитиниба, относились туберкулез и другие микобактериальные инфекции, криптококкоз, гистоплазмоз, кандидоз пищевода, мультидерматомный опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция, ВК-вирусные инфекции и листериоз. У некоторых пациентов наблюдались диссеминированные, а не местные инфекции. Также возможно возникновение других серьезных инфекций, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, кокцидиоидомикоз).

Самые частые нежелательные реакции на протяжении первых 3 месяцев двойных слепых клинических исследований с применением плацебо или МТ в качестве контроля включали головную боль (3,9 %), инфекции верхних дыхательных путей (3,8 %), вирусные инфекции верхних дыхательных путей (3,3 %), диарею (2,9 %), тошноту (2,7 %) и артериальную гипертензию (2,2 %).

Отмена терапии в течение первых 3 месяцев в связи с любой нежелательной реакцией на протяжении двойных слепых, плацебо -контролируемых исследований или исследований с МТ в качестве препарата контроля, потребовалась в 3,8 % случаев для пациентов, принимавших тофацитиниб. Самые частые инфекции, приводящие к отмене терапии в течение первых 3 месяцев в контролируемых клинических исследованиях, включали опоясывающий герпес (0,19 %) и пневмонию (0,15 %).

Псориаз

В целом, профиль безопасности, наблюдаемый у получавших тофацитиниб пациентов с активным ПсА, соответствует профилю безопасности у получавших тофацитиниб пациентов с РА.

Анкилозирующий спондилоартрит

В целом, профиль безопасности, наблюдаемый у получавших тофацитиниб пациентов с активным АС, соответствует профилю безопасности у получавших тофацитиниб пациентов с РА.

Язвенный колит

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день в исследованиях индукционной терапии, были головная боль, назофарингит, тошнота и артралгия.

В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах терапии, получавших тофацитиниб и плацебо, наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции, причем наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией было усугубление ЯК.

В целом, профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с ЯК, получавших тофацитиниб, соответствует профилю безопасности при применении тофацитиниба по показанию РА.

Серьезные инфекции, включая сепсис, венозную тромбоэмболию, а также нежелательные явления, связанные с лабораторными отклонениями, включая лимфопению и повышение уровня трансаминаз, наблюдались у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, получавших тофацитиниб, и являются известными нежелательными лекарственными реакциями тофацитиниба.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с РА, ПсА, АС и ЯК с разделением по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$)	Очень редко ($< 1/10000$)	Неизвестно (частоту невозможно установить по имеющимся данным)
Инфекции и инвазии	Пневмония Грипп Опоясывающий герпес Инфекция мочевого тракта Синусит Бронхит Назофарингит Фарингит	Туберкулез Дивертикулит Пиелонефрит Воспаление подкожной жировой клетчатки Простой герпес Вирусный гастроэнтерит Вирусная инфекция	Сепсис Уросепсис Диссеминированный туберкулез Бактериemia Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i> Пневмококковая пневмония Бактериальная пневмония Цитомегаловирусная инфекция Бактериальный артрит	Туберкулез центральной нервной системы Криптококковый менингит Некротизирующий фасциит Энцефалит Стафилококковая бактериemia Инфекция, вызванная комплексом <i>Mycobacterium avium</i> Атипичная микобактер	

				иальная инфекция	
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Рак легких Рак кожи, не связанный с меланомой	Лимфома		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лимфопения Анемия	Лейкопения Нейтропения			
Нарушения со стороны иммунной системы					Гиперчувствительность к лекарственному препарату* Ангионевротический отек* Крапивница*
Нарушения метаболизма и питания		Дислипидемия Гиперлипидмия Дегидратация			
Психические нарушения		Бессонница			
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Парестезия			
Нарушения со стороны сердца		Инфаркт миокарда			
Нарушения со стороны сосудов	Повышение артериального давления	Венозная тромбоэмболия**			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Одышка Застойные явления в придаточных пазухах носа			
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе Рвота Диарея Тошнота Гастрит Диспепсия				
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Жировой гепатоз Повышение активности ферментов печени	Нарушение функциональных проб печени		

		Повышение активности трансаминаз Повышение концентрации гамма-глутамилтрансферазы			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Эритема Кожный зуд			
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия	Отек суставов Тендинит	Боль в мышцах и костях		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Периферический отек	Лихорадка Утомляемость			
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации и креатинфосфокиназы крови	Повышение концентрации и креатинина в крови Повышение концентрации холестерина в крови Повышение концентрации липопротеинов низкой плотности Повышение массы тела			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Растяжение связок Растяжение мышц			

* Данные спонтанных сообщений

** Венозная тромбоземболия включает в себя ТЭЛА, ТГВ и тромбоз вен сетчатки глаза.

Описание отдельных нежелательных реакций

Венозная тромбоземболия

Ревматоидный артрит

В рамках крупного рандомизированного пострегистрационного наблюдательного исследования безопасности у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, с хотя бы одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска, наблюдалась повышенная дозозависимая частота возникновения венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, получавших тофацитиниб, в сравнении с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО. Большинство этих явлений были серьезными, некоторые привели к смерти. В

промежуточном анализе безопасности, частота возникновения ТЭЛА (95 % ДИ) в группах, получавших тофацитиниб по 10 мг два раза в день, тофацитиниб по 5 мг два раза в день и ингибиторы ФНО, составила 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) и 0,09 (0,02–0,26) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно. По сравнению с ингибиторами ФНО отношение рисков (ОР) для ТЭЛА составило 5,96 (1,75–20,33) и 2,99 (0,81–11,06) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день и тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день соответственно (см. раздел 5.1).

В рамках вышеуказанного промежуточного анализа при проведении исследования в подгруппах среди пациентов с факторами риска развития ВТЭ риск развития ТЭЛА был еще выше. По сравнению с ингибиторами ФНО ОР для ТЭЛА составило 9,14 (2,11–39,56) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день и 3,92 (0,83–18,48) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день.

Анкилозирующий спондилоартрит

В рамках комбинированных рандомизированных контролируемых клинических исследований фазы 2 и 3 у 420 пациентов (233 пациенто-года наблюдений), получавших тофацитиниб до 48 недель, не наблюдалось явлений ВТЭ.

Язвенный колит (ЯК)

В продолжающемся исследовании-продолжении при ЯК наблюдались случаи ТЭЛА и ТГВ у пациентов с факторами риска ВТЭ, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день.

Общие инфекции

Ревматоидный артрит

В контролируемых клинических исследованиях фазы 3 частота возникновения инфекций в течение первых 3 месяцев лечения в группах монотерапии тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день (всего 616 пациентов) и 10 мг два раза в день (всего 642 пациента) составляла 16,2 % (100 пациентов) и 17,9 % (115 пациентов) соответственно по сравнению с 18,9 % (23 пациента) в группе плацебо (всего 122 пациента). В контролируемых клинических исследованиях фазы 3 у пациентов, получавших фоновую терапию БПВП, частота возникновения инфекций в течение первых 3 месяцев в группах применения БПВП в комбинации с тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день (всего 973 пациента) и 10 мг два раза в день (всего 969 пациентов) составляла 21,3 % (207 пациентов) и 21,8 % (211 пациентов) соответственно по сравнению с 18,4 % (103 пациента) в группе комбинированного применения плацебо и БПВП (всего 559 пациентов).

Наиболее часто регистрируемыми инфекциями были инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит (3,7 % и 3,2 % соответственно).

Общая частота возникновения инфекций при применении тофацитиниба во всей популяции оценки долгосрочной безопасности (всего 4867 пациентов), составила 46,1 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет (43,8 и 47,2 пациента с явлениями при приеме препарата в дозах 5 мг и 10 мг два раза в день соответственно). Для пациентов (всего 1750), получавших монотерапию, частота инфекций составила 48,9 и 41,9 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет при приеме препарата в дозах 5 мг и 10 мг два раза в день соответственно. Для пациентов (всего 3117), получавших фоновую терапию БПВП, частота инфекции составила 41,0 и 50,3 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет при приеме препарата в дозах 5 мг и 10 мг два раза в день соответственно.

Анкилозирующий спондилоартрит

В рамках комбинированных клинических исследований фазы 2 и 3 на протяжении плацебо-контролируемого периода до 16 недель частота возникновения инфекций в группе, получавшей тофацитиниб 5 мг два раза в день (185 пациентов), составляла 27,6 %, а частота в группе, получавшей плацебо (187 пациентов), составляла 23,0 %. В рамках комбинированных клинических исследований фазы 2 и 3 у 316 пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг два раза в день до 48 недель, частота возникновения инфекций составляла 35,1 %.

Язвенный колит

В рандомизированных 8-недельных исследованиях индукционной терапии фазы 2/3 доля пациентов с инфекциями составила 21,1 % (198 пациентов) в группе, получавшей тофацитиниб 10 мг два раза в день, по сравнению с долей 15,2 % (43 пациента) в группе плацебо. В рандомизированном 52-недельном исследовании поддерживающей терапии фазы 3 доля пациентов с инфекциями составила 35,9 % (71 пациент) в группе применения тофацитиниба 5 мг два раза в день и 39,8 % (78 пациентов) в группе применения тофацитиниба 10 мг два раза в день по сравнению с долей 24,2 % (48 пациентов) в группе плацебо.

В рамках всего опыта лечения тофацитинибом наиболее часто регистрируемой инфекцией был назофарингит, возникший у 18,2 % пациентов (211 пациентов).

В рамках всего опыта лечения тофацитинибом общая частота возникновения инфекций составила 60,3 явления на 100 пациенто-лет (с вовлечением 49,4 % пациентов; всего 572 пациента).

Серьезные инфекции

Ревматоидный артрит

В контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 6 месяцев и 24 месяца частота серьезных инфекций в группе монотерапии тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день составила 1,7 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет. В группе монотерапии тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в день частота возникновения инфекций составила 1,6 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет, в группе плацебо — 0 явлений на 100 пациенто-лет и в группе МТ — 1,9 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет.

В исследованиях продолжительностью 6, 12 или 24 месяца частота серьезных инфекций в группах пациентов, принимавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день и 10 мг два раза в день в комбинации с БПВП, составила 3,6 и 3,4 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно, по сравнению с 1,7 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет в группе плацебо в комбинации с БПВП.

В популяции для оценки долгосрочной безопасности, включавшей всех пациентов, получавших препарат, общая частота серьезных инфекций составила 2,4 и 3,0 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет в группах пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг и 10 мг два раза в день соответственно. Наиболее частыми серьезными инфекциями были пневмония, опоясывающий герпес, инфекция мочевого тракта, воспаление подкожной жировой клетчатки, гастроэнтерит и дивертикулит. Были зарегистрированы случаи оппортунистических инфекций (см. раздел 4.4).

Анкилозирующий спондилоартрит

В рамках комбинированных клинических исследований фазы 2 и 3 у 316 пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг два раза в день до 48 недель, зарегистрирован один случай серьезной инфекции (асептический менингит), что составляет 0,43 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет.

Язвенный колит

Частота возникновения и типы серьезных инфекций в клинических исследованиях при ЯК были в целом сходны со значениями, зарегистрированными в клинических исследованиях при РА в группах монотерапии тофацитинибом.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Серьезные инфекции, включая сепсис, венозную тромбозную эмболию, а также нежелательные явления, связанные с лабораторными отклонениями, включая лимфопению и повышение уровня трансаминаз, наблюдались у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной

COVID-19, получавших тофацитиниб, и являются известными нежелательными лекарственными реакциями тофацитиниба.

Серьезные инфекции у пожилых пациентов

Из 4271 пациента, включенного в исследования I–VI при РА (см. раздел 5.1), в общей сложности 608 пациентов с РА были в возрасте от 65 лет, включая 85 пациентов в возрасте 75 лет и старше. Частота серьезных инфекций у пациентов в возрасте от 65 лет, получавших тофацитиниб, была выше, чем у пациентов младше 65 лет (4,8 на 100 пациенто-лет в сравнении с 2,4 на 100 пациенто-лет соответственно).

Поскольку в популяции пожилых пациентов в целом наблюдается повышенная частота возникновения инфекций, следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов (см. раздел 4.4).

Серьезные инфекции по данным пострегистрационного неинтервенционного исследования безопасности

Данные пострегистрационного неинтервенционного исследования безопасности, в котором оценивали тофацитиниб у пациентов с РА из реестра (US Corona), показали, что численно более высокая частота возникновения серьезных инфекций наблюдалась у пациентов, принимавших тофацитиниб в таблетках с модифицированным высвобождением 11 мг, один раз в день, чем у принимавших тофацитиниб в таблетках, 5 мг, покрытых пленочной оболочкой, два раза в день. Общие показатели частоты возникновения (95%-ный ДИ) (т. е. без поправки на возраст или пол) в зависимости от доступности каждой лекарственной формы через 12 месяцев после начала лечения составляли 3,45 (1,93; 5,69) и 2,78 (1,74; 4,21), а через 36 месяцев — 4,71 (3,08; 6,91) и 2,79 (2,01; 3,77) пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет в группах пациентов, принимавших таблетки с модифицированным высвобождением 11 мг один раз в день и таблетки 5 мг, покрытые пленочной оболочкой, два раза в день соответственно. Не скорректированное отношение рисков составило 1,30 (95%-ный ДИ: 0,67; 2,50) через 12 месяцев и 1,93 (95%-ный ДИ: 1,15; 3,24) через 36 месяцев для таблетки с модифицированным высвобождением, 11 мг, один раз в день по сравнению с таблеткой 5 мг, покрытой пленочной оболочкой, два раза в день. Данные основаны на небольшом количестве пациентов с явлениями, наблюдавшимися с относительно большими доверительными интервалами и ограниченным временем наблюдения.

Реактивация вирусных инфекций

Пациенты, получающие лечение тофацитинибом и являющиеся лицами японской или корейской национальностей, или пациенты с длительно текущим РА, которые ранее получали

лечение двумя или более биологическими БПВП; пациенты с АЧЛ менее 1000 клеток/мм³, или пациенты, получающие препарат в дозе 10 мг два раза в день, могут быть подвержены повышенному риску развития опоясывающего герпеса (см. раздел 4.4).

В большом (N = 4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, имевших не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО наблюдалась повышенная частота возникновения опоясывающего герпеса. Частота возникновения (95 % ДИ) опоясывающего герпеса у пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг два раза в день, тофацитиниб 10 мг два раза в день и ингибиторы ФНО, составила 3,75 (3,22–4,34), 3,94 (3,38–4,57) и 1,18 (0,90–1,52) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно.

Лабораторные показатели

Лимфоциты

В контролируемых клинических исследованиях РА подтвержденные случаи снижения АЧЛ до уровня менее 500 клеток/мм³ наблюдались у 0,3 % пациентов, а случаи снижения АЧЛ до уровня 500–750 клеток/мм³ — у 1,9 % пациентов, получавших препарат в дозе 5 мг два раза в день и 10 мг два раза в день в совокупности.

В популяции оценки долгосрочной безопасности при РА подтвержденные случаи снижения АЧЛ до уровня ниже 500 клеток/мм³ наблюдались у 1,3 % пациентов, а случаи снижения АЧЛ до уровня 500–750 клеток/мм³ — у 8,4 % пациентов, получавших препарат в дозе 5 мг два раза в день и 10 мг два раза в день в совокупности.

Подтвержденное снижение АЧЛ до уровня ниже 750 клеток/мм³ было связано с более высокой частотой возникновения серьезных инфекций (см. раздел 4.4).

В клинических исследованиях при ЯК изменения АЧЛ, наблюдавшиеся при терапии тофацитинибом, были сходны с изменениями, наблюдавшимися в клинических исследованиях при РА.

Нейтрофилы

В контролируемых клинических исследованиях РА подтвержденные случаи снижения АЧН до уровня менее 1000 клеток/мм³ наблюдались у 0,08 % пациентов, получавших препарат в дозе 5 мг два раза в день и 10 мг два раза в день в совокупности. Подтвержденных случаев снижения АЧН до уровня менее 500 клеток/мм³ ни в одной из групп зарегистрировано не было. Четкой зависимости между нейтропенией и возникновением серьезных инфекций выявлено не было.

В популяции оценки долгосрочной безопасности характер и частота возникновения подтвержденных случаев снижения АЧН соответствовали наблюдаемым в контролируемых клинических исследованиях (см. раздел 4.4).

В клинических исследованиях при ЯК изменения АЧН, наблюдавшиеся при терапии тофацитинибом, были сходны с изменениями, наблюдавшимися в клинических исследованиях при РА.

Тромбоциты

В рамках контролируемых клинических исследований фазы 3 (РА, ПсА, АС, ЯК) количество тромбоцитов у пациентов должно было составлять $\geq 100\ 000$ клеток/мм³ для включения в исследование, таким образом, в отношении пациентов с количеством тромбоцитов $< 100\ 000$ клеток/мм³ до начала лечения тофацитинибом информация отсутствует.

Анализ для определения уровней печеночных ферментов

Подтвержденное повышение активности ферментов печени, превышающее более чем в 3 раза верхнюю границу нормы ($3 \times$ ВГН), нечасто наблюдалось среди пациентов с РА. У таких пациентов с повышением активности ферментов печени изменение режима терапии (например, снижение дозы сопутствующего БПВП, отмена или снижение дозы тофацитиниба) приводило к их снижению или нормализации.

В контролируемой части исследования монотерапии при РА фазы 3 (продолжительностью 0–3 месяца) (исследование I, см. раздел 5.1) повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 1,65 %, 0,41 % и 0 % пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день соответственно. В этом исследовании повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 1,65 %, 0,41 % и 0 % пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день соответственно.

В исследовании фазы 3 с проведением монотерапии при РА (продолжительностью 0–24 месяца) (исследование VI, см. раздел 5.1) повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 7,1 %, 3,0 % и 3,0 % пациентов, получавших МТ, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день соответственно. В этом исследовании повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 3,3 %, 1,6 % и 1,5 % пациентов, получавших МТ, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день соответственно.

В контролируемой части исследований фазы 3 с фоновой терапией БПВП при РА (продолжительностью 0–3 месяца) (исследования II–V, см. раздел 5.1) повышение уровня АЛТ

более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 0,9 %, 1,24 % и 1,14 % пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день соответственно.

В этих исследованиях повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 0,72 %, 0,5 % и 0,31 % пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день соответственно.

В долгосрочных продленных исследованиях с проведением монотерапии при РА повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 1,1 % и 1,4 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день соответственно. Повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось менее чем у 1,0 % пациентов как в группе терапии тофацитинибом в дозе 5 мг, так и в группе терапии тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в день.

В долгосрочных продленных исследованиях с фоновой терапией БПВП при РА повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 1,8 % и 1,6 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день соответственно. Повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось менее чем у 1,0 % пациентов как в группе терапии тофацитинибом в дозе 5 мг, так и в группе терапии тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в день.

В большом (N = 4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, имевших не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, повышение уровня АЛТ до величин, равных или превышающих $3 \times$ ВГН, наблюдалось у 6,01 %, 6,54 % и 3,77 % пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг два раза в день, тофацитиниб 10 мг два раза в день и ингибиторы ФНО соответственно. Повышение уровня АСТ до величин, равных или превышающих $3 \times$ ВГН, наблюдалось у 3,21 %, 4,57 % и 2,38 % пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг два раза в день, тофацитиниб 10 мг два раза в день и ингибиторы ФНО соответственно.

В клинических исследованиях при ЯК изменения уровней печеночных ферментов, наблюдавшиеся при терапии тофацитинибом, были сходны с изменениями, наблюдавшимися в клинических исследованиях при РА.

Липиды

В контролируемых двойных слепых клинических исследованиях РА повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов) сначала оценивали через один месяц после начала применения тофацитиниба. Выявленное в эту временную точку повышение уровня липидов сохранялось и далее.

Обобщенная информация об изменении показателей липидного обмена от исходного уровня и до конца контролируемых клинических исследований РА (6–24 месяца) приведена ниже.

- Среднее значение холестерина ЛПНП через 12 месяцев увеличилось на 15 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, и на 20 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день. Через 24 месяца данный показатель составлял 16 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, и 19 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день.
- Среднее значение холестерина ЛПВП через 12 месяцев увеличилось на 17 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, и на 18 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день, а через 24 месяца данный показатель составлял 19 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, и 20 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день.

После отмены терапии тофацитинибом уровни липидов возвращались к исходным показателям.

Соотношение средних значений холестерина ЛПНП/ЛПВП и соотношения аполипопротеина В (АpoВ)/АpoА1 были практически неизменными у пациентов, получавших тофацитиниб.

В контролируемом клиническом исследовании РА повышенные уровни холестерина ЛПНП и АpoВ снижались до исходного уровня в ответ на терапию статинами.

В долгосрочных клинических исследованиях безопасности у пациентов с ЯК изменения уровней липидов, наблюдавшиеся при терапии тофацитинибом, были сходны с изменениями, наблюдавшимися в клинических исследованиях при РА.

Изменения параметров липидного обмена относительно исходного уровня до 24 месяцев включительно, наблюдавшиеся в большом (N = 4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, имевших не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, обобщены ниже.

- на 12-м месяце средний уровень холестерина ЛПНП увеличился на 13,80 %, 17,04 % и 5,50 % у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день и ингибиторы ФНО соответственно. В месяц 24 это увеличение составило 12,71 %, 18,14 % и 3,64 % соответственно.

- на 12-м месяце средний уровень холестерина ЛПВП увеличился на 11,71 %, 13,63 % и 2,82 % у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день и ингибиторы ФНО соответственно. В месяц 24 это увеличение составило 11,58 %, 13,54 % и 1,42 % соответственно.

В клинических исследованиях у пациентов с ЯК изменения уровней липидов, наблюдавшиеся при терапии тофацитинибом, были сходны с изменениями, наблюдавшимися в клинических исследованиях при РА.

Инфаркт миокарда

Ревматоидный артрит

В большом (N = 4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний частота возникновения (95 % ДИ) нелетального инфаркта миокарда при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день, тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день и ингибиторов ФНО составляла 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) и 0,16 (0,07, 0,31) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно. Было зарегистрировано небольшое количество случаев инфаркта миокарда с летальным исходом, при этом частота его возникновения была аналогичной у пациентов, получавших тофацитиниб, и у пациентов, получавших ингибиторы ФНО (см. разделы 4.4 и 5.1). Согласно требованиям исследования по меньшей мере 1500 пациентов должны были наблюдаться в течение 3 лет.

Злокачественные новообразования, кроме РКНМ

Ревматоидный артрит

В большом (N = 4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний частота возникновения (95 % ДИ) рака легкого при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день, тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день и ингибиторов ФНО составляла 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) и 0,13 (0,05, 0,26) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно (см. разделы 4.4 и 5.1). Согласно требованиям исследования по меньшей мере 1500 пациентов должны были наблюдаться в течение 3 лет.

Частота возникновения лимфомы (95 % ДИ) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день, тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день и ингибиторов ФНО составляла 0,07

(0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) и 0,02 (0,00, 0,10) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно (см. разделы 4.4 и 5.1).

Дети

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит и ювенильный ПсА

Нежелательные реакции у пациентов с ЮИА, участвовавших в программе клинической разработки, по типу и частоте соответствовали таковым у взрослых пациентов с РА, за исключением некоторых инфекций (грипп, фарингит, синусит, вирусная инфекция) и желудочно-кишечных или общих расстройств (боль в животе, тошнота, рвота, лихорадка, головная боль, кашель), которые чаще встречались у детей с ЮИА. МТ был наиболее частым сопутствующим препаратом ссБПВП (в день 1 156 из 157 пациентов, получавших терапию ссБПВП, принимали МТ). Данных о профиле безопасности тофацитиниба, применяемого одновременно с любыми другими ссБПВП, недостаточно.

Инфекции

В двойной слепой части основного исследования фазы 3 (исследование ЛА-I) инфекция была наиболее частой нежелательной реакцией (44,3 %). Инфекции, как правило, были легкой или средней степени тяжести.

В объединенной популяции оценки безопасности у 7 пациентов были выявлены серьезные инфекции во время лечения тофацитинибом в течение отчетного периода (до 28 дней после последней дозы исследуемого препарата), что составляет частоту возникновения 1,92 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет: пневмония, эпидуральная эмпиема (с синуситом и поднадкостничным абсцессом), пилонидальная киста, аппендицит, пиелонефрит, вызванный кишечной палочкой, абсцесс конечности и инфекция мочевого тракта (ИМТ).

В объединенной популяции оценки безопасности у 3 пациентов были выявлены несерьезные явления опоясывающего герпеса; частота возникновения составила 0,82 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет. Еще у одного (1) пациента был зарегистрирован серьезный случай ОГ за пределами отчетного периода.

Явления со стороны печени

Для включения в исследование, пациенты, участвовавшие в основном исследовании ЮИА, должны были иметь уровни АСТ и АЛТ менее чем в 1,5 раза выше верхнего предела нормы. В объединенной популяции оценки безопасности у 2 пациентов зарегистрировано повышение уровня АЛТ в ≥ 3 раза выше ВГН при 2 визитах подряд. Ни одно из явлений не соответствовало критериям закона Хая. Оба пациента получали фоновую терапию МТ, и каждое явление разрешилось после прекращения терапии МТ и полного прекращения терапии тофацитинибом.

Лабораторные анализы

Изменения показателей лабораторных анализов у пациентов с ЮИА в программе клинической разработки соответствовали изменениям, наблюдаемым у взрослых пациентов с РА. Для включения в основное исследование у пациентов с ЮИА число тромбоцитов должно было составлять $\geq 100\ 000$ клеток/мм³, поэтому информация о пациентах с ЮИА, у которых число тромбоцитов до начала лечения тофацитинибом составляло $< 100\ 000$ клеток/мм³, отсутствует.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: + 7 800 550-99-03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние пациента для выявления признаков и симптомов нежелательных реакций.

Лечение

Специфического антидота при передозировке тофацитиниба не существует. Следует применять симптоматическую и поддерживающую терапию.

Данные по фармакокинетике препарата при однократном приеме в дозе до 100 мг включительно у здоровых добровольцев указывают на то, что более 95 % принятой 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 (JAK), обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. По результатам исследования киназ тофацитиниб ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 (JAK1, JAK2, JAK3) и в меньшей степени – тирозин-киназу-2 (Tyk2). 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.

Как ингибитор янус-киназы-1/тирозин-киназы-2-зависимой передачи сигналов ИФН- α , тофацитиниб будет модулировать выработку и действие ИФН- α . Тофацитиниб также напрямую ингибирует передачу сигналов ИЛ-6, важного медиатора лихорадки и реагентов острой фазы, и некоторых цитокинов (а именно, ИЛ-15, ИЛ-21, ИЛ-23), что, в свою очередь, снижает количество цитокинов, выделяемых Т-хелперными клетками 17 типа (т.е. ФНО- α , ИЛ-17a, ИЛ-17f, ИЛ-22), которые участвуют в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Кроме того, тофацитиниб напрямую подавляет передачу сигналов ИФН- γ , ИЛ-2 и ИЛ-12, участвующих в дифференцировке Т-хелперных клеток 1 типа, что, в свою очередь, снижает количество цитокинов, высвобождаемых Т-хелперными клетками 1 типа (т.е. ФНО- α , ИЛ-2, ИФН- γ). Таким образом, ожидается, что действие тофацитиниба на нескольких контрольных точках уменьшит многие провоспалительные пути, ведущие к прогрессирующему повреждению легких, проявлению новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19.

Фармакодинамические эффекты

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

Изменение общего сывороточного уровня IgG, IgM и IgA на протяжении 6-месячного периода лечения пациентов с РА было небольшим, независимым от дозы и сходным с таковым при применении плацебо.

После лечения тофацитинибом пациентов с РА отмечалось быстрое снижение сывороточного С-реактивного белка (СРБ), что сохранялось на протяжении всего периода лечения. Изменения уровня СРБ, отмеченные при лечении тофацитинибом, не проходили в течение 2 недель после отмены терапии, что свидетельствует о большей продолжительности фармакодинамической активности препарата 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 препарата два раза в день.

Абсорбция и распределение

Тофацитиниб хорошо всасывается, его биодоступность при приеме внутрь составляет 74 %. Применение тофацитиниба с пищей, богатой жирами, не сопровождалось изменениям площади под кривой «концентрация-время» (AUC), тогда как максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови снижалась на 32 %. В клинических исследованиях тофацитиниб применяли вне зависимости от приема пищи.

После внутривенного введения объем распределения препарата составляет 87 литров. 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 меченного радиоактивным изотопом тофацитиниба, более 65 % от общей циркулирующей радиоактивности приходилось на неизмененный тофацитиниб, а остальные 35 % – на 8 метаболитов (каждый - менее 8 % от общей радиоактивности). Предполагается, что все метаболиты, которые наблюдаются у животных, оказывают $\leq 10\%$ потенциальное ингибирование JAK1/3. У человека не обнаружено стереоконверсии. Фармакологическая активность связана с неметаболизированным тофацитинибом. Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что тофацитиниб является субстратом для белка множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1), но не для белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP), полипептидного переносчика органических анионов 1B1 и 1B3 (OATP1B1/1B3) или переносчиков органических катионов 1 и 2 типа (OCT1/2).

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Активность ферментов семейства CYP снижена у пациентов с РА по причине хронического воспаления. У пациентов с РА клиренс тофацитиниба при пероральном применении не изменяется с течением времени. Это указывает на то, что терапия тофацитинибом не приводит к нормализации активности ферментов семейства CYP.

Популяционный ФК-анализ показал, что у пациентов с РА AUC тофацитиниба при минимальной и максимальной массе тела (40 кг, 140 кг) оказались сходными (в пределах 5 %) с таковым у пациентов массой тела 70 кг. У пожилых пациентов в возрасте 80 лет, согласно оценкам, показатель AUC оказался менее чем на 5 % выше по сравнению с пациентами в возрасте 55 лет. У женщин AUC тофацитиниба, по оценкам, было 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 %.

Результаты популяционного фармакокинетического анализа пациентов с активным ПсА, среднетяжелым и тяжелым ЯК или АС соответствовали результатам для пациентов с РА.

Фармакокинетика у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19

Данные о фармакокинетике у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, отсутствуют.

Почечная недостаточность

У пациентов с легкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин), средней (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) и тяжелой (клиренс креатинина < 30 мл/мин) степенью нарушения функции почек показатели AUC оказались выше на 37 %, 43 % и 123 % соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (см. раздел 4.2). У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) вклад диализа в общий клиренс тофацитиниба был относительно небольшим. После однократного приема препарата в дозе 10 мг средний показатель AUC у пациентов с ТСПН на основании концентраций, измеренных в день без выполнения диализа, был приблизительно на 40 % (90 % доверительный интервал: 1,5–95 %) выше, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. В клинических исследованиях не выполнялась оценка применения тофацитиниба у пациентов со значениями клиренса креатинина (по формуле Кокрофта — Голта) менее 40 мл/мин на исходном уровне (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой (класс А по классификации Чайлд — Пью) и средней (класс В по классификации Чайлд — Пью) степенью нарушения функции печени показатели AUC на 3 % и 65 % превышали аналогичные показатели по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. В клинических исследованиях пациенты с тяжелым (класс С по классификации Чайлд — Пью) нарушением функции печени (см. разделы 4.2 и 4.4) или пациенты с положительными серологическими пробами HBV или HCV при скрининге не изучались.

Взаимодействия

Тофацитиниб не является ингибитором или индуктором ферментов CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4) и не является ингибитором ферментов UGT

(UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7). Тофацитиниб не является ингибитором MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 или MRP в клинически значимых концентрациях.

Сравнение ФК таблеток с модифицированным высвобождением и таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Была продемонстрирована эквивалентность ФК (по значениям AUC и C_{max}) тофацитиниба в таблетках с модифицированным высвобождением по 11 мг, покрытых пленочной оболочкой, при применении один раз в день и тофацитиниба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, по 5 мг при применении два раза в день.

Дети

Фармакокинетика у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом

В ходе популяционного фармакокинетического анализа, основанного на результатах применения тофацитиниба в дозе 5 мг в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, два раза в день и раствора тофацитиниба для приема внутрь в эквивалентной дозе, рассчитанной по массе тела, два раза в день, было установлено, что клиренс и объем распределения тофацитиниба снижались с уменьшением массы тела у пациентов с ЮИА. Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии клинически значимых различий в уровне воздействия тофацитиниба (AUC) в зависимости от возраста, расы, пола, типа пациента или степени тяжести заболевания на исходном уровне. По оценкам межиндивидуальная вариабельность (коэффициент вариации в %) показателя AUC составляет приблизительно 24 %.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Тофацитиниб Дж, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Полоксамер 407

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Пленочная оболочка содержит:

Опадрай II 33G580007 белый (гипромеллоза, титана диоксид (E171), лактозы моногидрат, макрогол, триацетин)

Тофацитиниб Дж, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Полоксамер 407

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Пленочная оболочка содержит:

Опадрай II 33G505019 голубой (гипромеллоза, титана диоксид (E171), лактозы моногидрат, макрогол, триацетин, краситель голубой индигокармин (E132), краситель бриллиантовый голубой FCF (E133))

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток по 5 мг в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги.

По 1, 2 или 4 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

По 60 или 180 таблеток по 5 мг в банку из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой из того же материала. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеящиеся. По 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

По 14 таблеток по 10 мг в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги.

По 1, 2 или 4 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

По 60 или 180 таблеток по 10 мг в банку из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой из того же материала. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеящиеся. По 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: 8 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: 8 (499) 503-01-92, +7 980-194-89-33

E-mail: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тофациитиниб Дж доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>