

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

КСЕЛТИЦИН, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
КСЕЛТИЦИН, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тофацитиниб.

КСЕЛТИЦИН, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

КСЕЛТИЦИН, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

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

Препарат КСЕЛТИЦИН применяется по следующим показаниям:

Ревматоидный артрит

Препарат КСЕЛТИЦИН 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

Препарат КСЕЛТИЦИН показан для лечения взрослых пациентов с активным псориатическим артритом с неадекватным ответом на один или несколько БПВП.

Анкилозирующий спондилоартрит

Препарат КСЕЛТИЦИН показан для лечения взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом с неадекватным ответом на традиционную терапию.

Бляшечный псориаз

Препарат КСЕЛТИЦИН показан для лечения взрослых пациентов с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия.

Язвенный колит

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

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Препарат КСЕЛТИЦИН 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

Режим дозирования

Взрослые

Анкилозирующий спондилоартрит

Рекомендованная доза составляет 5 мг 2 раза в день.

Ревматоидный артрит

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

Рекомендованная доза составляет 5 мг 2 раза в день. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг 2 раза в день в зависимости от клинического ответа на терапию.

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

Псориатический артрит

Рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг 2 раза в сутки в комбинации со стандартными синтетическими болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами.

Бляшечный псориаз

Рекомендованная доза препарата КСЕЛТИЦИН для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг 2 раза в сутки (см. подраздел «Особые группы пациентов» ниже).

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

Язвенный колит

Рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом составляет 10 мг перорально 2 раза в сутки для индукционной терапии в течение не менее 8 недель, затем 5 мг или 10 мг 2 раза в сутки для поддерживающей терапии в зависимости от терапевтического ответа.

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

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

У 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 2 раза в сутки.

Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата КСЕЛТИЦИН в дозе 5 мг 2 раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата КСЕЛТИЦИН в дозе 10 мг 2 раза в сутки.

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

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН для взрослых пациентов составляет 10 мг 2 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 КСЕЛТИЦИН 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата КСЕЛТИЦИН 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата КСЕЛТИЦИН 10 мг.

Коррекция дозы в связи с лабораторными отклонениями

Может потребоваться коррекция дозы или прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая лимфопению, нейтропению и анемию (см. табл. 1–3).

Не рекомендуется начинать терапию препаратом КСЕЛТИЦИН у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) <1000 клеток/мм³ или с уровнем гемоглобина <9 г/дл. Для показания «Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19» не рекомендуется начинать терапию препаратом у пациентов с количеством лимфоцитов <500 клеток/мм³.

Таблица 1. Коррекция дозы при лимфопении

Сниженное число лимфоцитов (см. раздел 4.4)	
результат анализа (клеток/мм ³)	рекомендации
Число лимфоцитов ≥ 500	Без изменений
Число лимфоцитов < 500 (подтверждено при повторной оценке)	Прекращение лечения

Таблица 2. Коррекция дозы при нейтропении

Низкое АЧН (см. раздел 4.4)	
лабораторное значение (клеток/мм ³)	рекомендации
АЧН > 1000	Без изменений
АЧН 500–1000	При стойком снижении показателя до значений в пределах указанного диапазона следует снизить дозу или отменить терапию до достижения АЧН > 1000 клеток/мм ³ Для пациентов, получающих препарат КСЕЛТИЦИН в дозе 5 мг 2 раза в сутки, приостановить прием препарата. При АЧН > 1000 клеток/мм ³ возобновить прием препарата КСЕЛТИЦИН в дозе 5 мг 2 раза в сутки Для пациентов, получающих препарат КСЕЛТИЦИН в дозе 10 мг 2 раза в сутки, уменьшить дозу препарата до 5 мг 2 раза в сутки. При АЧН > 1000 клеток/мм ³ увеличить прием препарата КСЕЛТИЦИН до 10 мг 2 раза в сутки, основываясь на клиническом ответе на лечение
АЧН < 500 (подтверждено при повторной оценке)	Прекращение лечения

Таблица 3. Коррекция дозы при анемии

Низкий уровень гемоглобина (см. раздел 4.4)	
лабораторное значение (г/дл)	рекомендации
$\geq 9,0$ г/дл и снижение на ≤ 2 г/дл	Без изменений
$< 8,0$ г/дл или снижение ≥ 2 г/дл (подтверждено при повторной оценке)	Прекратить применение препарата КСЕЛТИЦИН до нормализации уровня гемоглобина

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

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

Пациенты с нарушением функции почек

Если дозировка препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг 2 раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести составляет 5 мг один раз в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2). Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Если дозировка препарата КСЕЛТИЦИН составляет 10 мг 2 раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести составляет 5 мг 2 раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2). Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит

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

Доза препарата КСЕЛТИЦИН не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе).

Псориатический артрит

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы 4.4 и 5.2).

Анкилозирующий спондилоартрит

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы 4.4 и 5.2).

Бляшечный псориаз

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени доза препарата КСЕЛТИЦИН не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы 4.4 и 5.2).

Язвенный колит

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг 2 раза в сутки, если при нормальной функции почек пациенту было бы назначено 10 мг 2 раза в сутки. Рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг один раз в сутки, если при нормальной функции почек пациенту было бы назначено 5 мг 2 раза в сутки.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг один раз в сутки, если при нормальной функции почек пациенту препарат был бы назначен в дозе 5 мг 2 раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2).

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

У пациентов с нарушениями функции почек средней или тяжелой степени коррекция дозы необходима (см. табл. 4). У пациентов с нарушениями функции почек легкой степени коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Если дозировка препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг 2 раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести составляет 5 мг один раз в сутки.

Если дозировка препарата КСЕЛТИЦИН составляет 10 мг 2 раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести составляет 5 мг 2 раза в сутки.

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Не следует применять препарат КСЕЛТИЦИН у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени. Доза препарата КСЕЛТИЦИН не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести.

Псориатический артрит

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Препарат КСЕЛТИЦИН не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести. Рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (см. разделы 4.4 и 5.2).

Анкилозирующий спондилоартрит

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Препарат КСЕЛТИЦИН не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени. Рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (см. разделы 4.4 и 5.2).

Бляшечный псориаз

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Препарат КСЕЛТИЦИН не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени. У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести доза препарата КСЕЛТИЦИН не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2).

Язвенный колит

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Препарат КСЕЛТИЦИН не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени. Если необходим прием препарата в дозе 10 мг 2 раза в сутки, у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести необходимо снижение дозы до 5 мг 2 раза в сутки. Если необходим прием препарата в дозе 5 мг 2 раза в сутки, у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести необходимо снижение дозы до 5 мг один раз в сутки.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Препарат КСЕЛТИЦИН не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени. Рекомендуемая доза препарата для пациентов с пЮИА составляет 5 мг 2 раза в сутки, при нарушении функции печени средней степени тяжести требуется снижение дозы до 5 мг один раз в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2).

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Препарат КСЕЛТИЦИН не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендации по дозированию препарата для пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени представлены в таблице 4.

Таблица 4. Критерии коррекции дозы/временного прекращения лечения/прекращения лечения¹

Лабораторный показатель/Состояние/Взаимодействие	Значение	Рекомендации
<i>Лабораторные отклонения</i>		
Абсолютное число лимфоцитов	≥ 250 клеток/мм ³	Без изменений
	< 250 клеток/мм ³	Прекращение лечения
АЧН	≥ 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
<i>Особые категории пациентов</i>		
Нарушение функции печени		
	Нарушение функции печени легкой степени	Без изменений
	Нарушение функции печени средней степени	5 мг 2 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 2 раза в сутки
Лекарственные взаимодействия		
	Одновременное применение с сильными ингибиторами CYP3A4 или комбинацией умеренного ингибитора CYP3A4 и сильного ингибитора CYP2C19	5 мг 2 раза в сутки

¹ Если лабораторное отклонение связано, вероятно, с основным заболеванием, следует рассмотреть риски и пользу продолжения приема тофацитиниба в той же или сниженной дозе.

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ВГН – верхняя граница нормы.

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

Для показаний с максимальной рекомендуемой дозой препарата КСЕЛТИЦИН 5 мг 2 раза в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы СYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СYP3A4 и сильному ингибированию СYP2C19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг один раз в сутки.

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит

У пациентов, получающих мощные ингибиторы изофермента СYP3A4 (например, кетоконазол), доза препарата КСЕЛТИЦИН не должна превышать 5 мг один раз в сутки.

У пациентов, получающих один или несколько сопутствующих препаратов, способных умеренно ингибировать изофермент СYP3A4 и активно ингибировать изофермент СYP2C19 (например, флуконазол), доза препарата КСЕЛТИЦИН не должна превышать 5 мг один раз в сутки.

Псориатический артрит

Для пациентов, получающих сильные ингибиторы изофермента СYP3A4 (например, кетоконазол), рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг один раз в сутки. Для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов (например, флуконазол), что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СYP3A4 и сильному ингибированию СYP2C19, рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг один раз в сутки.

Анкилозирующий спондилоартрит

Рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН для пациентов, получающих сильные ингибиторы СYP3A4 (например, кетоконазол), составляет 5 мг один раз в сутки. Рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СYP3A4 и сильному ингибированию СYP2C19 (например, флуконазол).

Бляшечный псориаз

У пациентов, получающих сильные ингибиторы СYP3A4 (например, кетоконазол), дозировка препарата КСЕЛТИЦИН не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки. Дозировка препарата КСЕЛТИЦИН не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СYP3A4 и сильному ингибированию СYP2C19 (например, флуконазол).

Язвенный колит

Для пациентов, получающих сильные ингибиторы СYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СYP3A4 и сильному ингибированию СYP2C19 (например, флуконазол), дозу препарата КСЕЛТИЦИН следует скорректировать. Если необходимая дозировка составляет 10 мг 2 раза в сутки, дозу препарата следует снизить до 5 мг 2 раза в сутки. Если необходимая дозировка составляет 5 мг 2 раза в сутки, дозу препарата следует снизить до 5 мг один раз в сутки.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

У пациентов, получающих сильные ингибиторы СYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, которые приводят как к умеренному ингибированию

СУР3А4, так и к сильному ингибированию СУР2С19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг один раз в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2).

Одновременное применение с индукторами изофермента СУР3А4

Одновременное применение препарата КСЕЛТИЦИН и мощных индукторов изофермента СУР3А4 (например, рифампицина) может приводить к снижению или утрате клинической эффективности (см. раздел 4.5).

Одновременное применение препарата КСЕЛТИЦИН и мощных индукторов изофермента СУР3А4 не рекомендуется.

Расовая принадлежность

У пациентов с бляшечным псориазом японской и корейской популяций повышен риск развития опоясывающего герпеса. Следует рассмотреть возможность применения препарата КСЕЛТИЦИН в дозе 5 мг 2 раза в сутки.

Дети

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Препарат КСЕЛТИЦИН может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Рекомендуемая доза препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг 2 раза в сутки (табл. 5).

Таблица 5. Рекомендуемая дозировка препарата КСЕЛТИЦИН для пациентов с пЮИА в возрасте 2 лет и старше

Масса тела (кг)	Режим дозирования
≥40	5 мг 2 раза в сутки

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей в возрасте менее 2 лет с пЮИА не установлены. Данные отсутствуют.

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей в возрасте менее 18 лет по другим показаниям не установлены. Данные отсутствуют.

Безопасность и эффективность тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки оценивались у пациентов с пЮИА в возрасте от 2 до 18 лет.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тофацитинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелое нарушение функции печени (см. раздел 4.2).
- Инфицирование вирусом гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV- и HCV-инфекции).
- Одновременное применение живых вакцин.
- Следует избегать одновременного применения тофацитиниба с биологическими препаратами, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-12/ИЛ-23, антиинтегрины, селективные костимулирующие 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.
- Беременность и период грудного вскармливания.

Тофацитиниб в дозе 10 мг 2 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 тромбоз глубоких вен или легочная тромбоэмболия;
- наследственное нарушение свертываемости крови;
- злокачественное новообразование;
- пациенты, подвергающиеся значительным хирургическим вмешательствам.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат КСЕЛТИЦИН 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.

Особые указания

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.

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

Комбинированное применение с другими противоревматическими средствами

Применение тофацитиниба не изучалось, и его применения следует избегать у пациентов с РА в комбинации с биологическими БПРП, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты ИЛ-1R, антагонисты ИЛ-6R, моноклональные антитела к CD20, селективные модуляторы костимуляции 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 метотрексатом наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений, чем при применении тофацитиниба в виде монотерапии.

Применение тофацитиниба не изучалось, и его применения следует избегать у пациентов с пЮИА в комбинации с биологическими БПРП, такими как антагонисты ИЛ-6R, селективные модуляторы костимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты (например,

азатиоприн и циклоспорин), поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.

Применение тофацитиниба не изучалось, и его применения следует избегать у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом в комбинации с биологическими БПРП или высокоактивными иммунодепрессантами, например, азатиоприном и циклоспорином.

Общие инфекции

Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми на фоне применения тофацитиниба у пациентов с РА, 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 у пациентов с псориазом, были назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит в 7 и 8% случаев при применении тофацитиниба в дозах 5 и 10 мг 2 раза в сутки соответственно и инфекции верхних дыхательных путей – в 4 и 5% случаев при применении тофацитиниба в дозах 5 и 10 мг 2 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, – пневмония, инфекция мочевыводящих путей, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес, бронхит, септический шок, дивертикулит, гастроэнтерит, аппендицит и сепсис. 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 РА отмечались диссеминированные заболевания, чаще всего при одновременном применении иммуномодуляторов (метотрексата или кортикостероидов), которые сами по себе и в дополнение к основному заболеванию (РА) могут предрасполагать к развитию инфекций. Также возможно развитие и иных серьезных инфекций, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, кокцидиомикоза).

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

За исключением новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, тофацитиниб не следует назначать пациентам 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-инфекция. Перед применением препарата КСЕЛТИЦИН следует оценить соотношение риск/польза терапии у пациентов с активными серьезными инфекциями, кроме новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, 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 КСЕЛТИЦИН. Препарат КСЕЛТИЦИН следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис, до тех пор, пока не будет установлен контроль за его состоянием. При развитии новой инфекции на фоне применения препарата КСЕЛТИЦИН пациент подлежит быстрому и полному диагностическому обследованию, по аналогии с пациентами, страдающими иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение.

Поскольку у пожилых пациентов и пациентов с сахарным диабетом инфекции развиваются с более высокой частотой, у этой популяции применять препарат КСЕЛТИЦИН следует с осторожностью.

Также рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата КСЕЛТИЦИН 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-киназы. Тем не менее, роль ингибирования янус-киназы неизвестна.

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

Туберкулез

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

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

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

Перед началом терапии препаратом КСЕЛТИЦИН 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 одном крупном рандомизированном

исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдалось увеличение числа случаев опоясывающего герпеса по сравнению с пациентами, которые получали лечение ингибитором ФНО. В пострегистрационных 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 гепатит В и С исключали из клинических исследований.

Перед началом терапии препаратом КСЕЛТИЦИН следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита.

В клинических исследованиях тофацитиниба у представителей японской и корейской популяций отмечаются более частые случаи развития опоясывающего герпеса, чем у представителей других этнических групп.

Частота появления опоясывающего герпеса может увеличиться у пациентов с длительным анамнезом РА, которые ранее получали 2 и более биологических БПВП, а также у пациентов с АЧН <1000 клеток/мм³.

Венозная тромбоземболия

У пациентов, принимавших тофацитиниб в клинических исследованиях и в пострегистрационный период, наблюдалась венозная тромбоземболия. В одном крупном рандомизированном исследовании (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска пациенты получали лечение тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в сутки, тофацитинибом в дозе 10 мг 2 раза в сутки или ингибитором ФНО. В данном исследовании наблюдалось дозозависимое повышение частоты развития легочной эмболии у пациентов, которые получали терапию тофацитинибом, по сравнению с терапией ингибитором ФНО (см. раздел 4.8). Многие случаи легочной эмболии были серьезными, некоторые были летальными.

Случаи легочной эмболии в этом исследовании чаще регистрировались у пациентов, принимавших тофацитиниб, по сравнению с другими исследованиями тофацитиниба (см. раздел 4.8).

В данном исследовании случаи тромбоза глубоких вен наблюдались во всех трех группах пациентов (см. раздел 4.8).

Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоземболических явлений до начала лечения и периодически во время лечения.

Препарат КСЕЛТИЦИН необходимо применять с осторожностью у пожилых пациентов и у пациентов, имеющих другие факторы риска (см. раздел 4.2).

Необходимо безотлагательно проводить оценку пациентов с признаками и симптомами венозной тромбоземболии и отменить препарат КСЕЛТИЦИН при подозрении на венозную тромбоземболию независимо от применяемой дозы или показания.

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 венозной тромбоземболии. 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.

Тофацитиниб в дозировке 10 мг 2 раза в день противопоказан пациентам с высоким риском легочной эмболии (см. раздел 4.3). Дополнительными факторами риска, которые следует учитывать при определении риска развития легочной эмболии у пациента, являются пожилой возраст, ожирение, курение и иммобилизация.

Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)

В одном крупном рандомизированном исследовании (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний пациенты получали тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки, тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки или ингибитор ФНО. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE), включая инфаркт миокарда, наблюдались во всех трех группах лечения в этом исследовании. У пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с пациентами, получавшими ингибитор ФНО, наблюдалось увеличение числа несмертельных инфарктов миокарда. MACE, включая инфаркт миокарда, чаще встречались у пожилых пациентов и пациентов, которые курят в настоящее время или курили в прошлом. Следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов, пациентов, которые курят в настоящее время или курили в прошлом, а также у пациентов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания, за исключением немеланомного рака кожи

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

Анкилозирующий спондилоартрит

В комбинированной популяции безопасности, состоящей из одного плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 и одного плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 3, среди пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом у 420 пациентов, получавших тофацитиниб до 48 недель (233 пациенто-года наблюдения), не было выявлено злокачественных новообразований, за исключением НМРК.

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

У пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдался рак легких. Рак легких также наблюдался у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, получавших тофацитиниб в большом рандомизированном исследовании (PASS); увеличение случаев рака легких наблюдалось у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки,

по сравнению с пациентами, получавшими ингибитор ФНО. Из 30 случаев рака легких, зарегистрированных в исследовании у пациентов, принимавших тофацитиниб, все, кроме 2, были у пациентов, которые курили в настоящее время или в прошлом.

Пациенты с РА могут подвергаться более высокому риску развития рака легких, чем общая популяция.

В клинических исследованиях и пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая (но не ограничиваясь) рак молочной железы, меланому, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы. Влияние терапии тофацитинибом на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов пожилого возраста, пациентов, которые курят или курили в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска развития злокачественных новообразований.

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

Немеланомный рак кожи

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

Перфорация органов желудочно-кишечного тракта

В клинических исследованиях, в том числе в большом рандомизированном исследовании (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, описаны случаи перфорации органов ЖКТ. Роль ингибирования янус-киназ при этих явлениях неизвестна. Такие случаи в основном были описаны как перфорация дивертикула, перитонит, абсцесс в брюшной полости и аппендицит. Все пациенты с РА, у которых развилась перфорация органов ЖКТ, получали сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или глюкокортикоидами. Относительный вклад сопутствующей терапии и применения тофацитиниба при развитии перфорации органов ЖКТ неизвестен. Частота развития таких осложнений у пациентов с псориазом, согласно данным клинических исследований, составляет 0,09 случая на 100 пациенто-лет.

Препарат КСЕЛТИЦИН следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ. В клинических исследованиях анкилозирующего спондилоартрита не было выявлено случаев перфорации

органов ЖКТ среди 420 пациентов, получавших тофацитиниб до 48 недель (233 пациенто-года наблюдения).

Переломы

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

В контролируемых клинических исследованиях фазы 3 у пациентов с РА, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки, тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки и плацебо в течение периода от 0 до 3 месяцев, частота переломов составляла 2,11, 2,56 и 4,43 события на 100 пациенто-лет соответственно.

В большом рандомизированном исследовании (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний переломы наблюдались в группах лечения тофацитинибом и ингибитором ФНО.

Следует проявлять осторожность у пациентов с известными факторами риска переломов, например, пожилых пациентов, пациентов женского пола и пациентов, принимающих кортикостероиды.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний

Пациенты с РА 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 стандартного лечения.

Ферменты печени

При лечении тофацитинибом у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения уровней печеночных ферментов. Следует с вниманием подходить к вопросу о начале лечения препаратом КСЕЛТИЦИН у пациентов с повышенными уровнями АЛТ или АСТ, особенно при начале применения препарата КСЕЛТИЦИН в комбинации с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как метотрексат. После начала лечения для выявления потенциальных случаев лекарственного поражения печени рекомендуется осуществлять постоянный контроль биохимических показателей функции печени и быстро устанавливать возможные причины повышения уровней печеночных ферментов. Если есть подозрение на лекарственное поражение печени, лечение препаратом КСЕЛТИЦИН 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 препарата КСЕЛТИЦИН до выявления потенциальной причины или причин. Пациенты с подтвержденной аллергией на тофацитиниб не должны принимать препарат.

Лабораторные показатели

Лимфоциты

Случаи снижения числа лимфоцитов до уровня <500 клеток/ мм^3 были связаны с увеличением частоты серьезных инфекций, которые потребовали терапии. Не рекомендуется начинать терапию препаратом КСЕЛТИЦИН у пациентов с низким числом лимфоцитов (<500 клеток/ мм^3). Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня <500 клеток/ мм^3 , лечение препаратом КСЕЛТИЦИН не рекомендуется. Уровень лимфоцитов необходимо измерять до начала терапии и затем каждые 3 месяца (см. раздел 4.2).

Нейтрофилы

Лечение тофацитинибом сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (<2000 клеток/ мм^3) по сравнению с плацебо. Начинать лечение препаратом КСЕЛТИЦИН у пациентов с низким числом нейтрофилов (АЧН <1000 клеток/ мм^3) не рекомендуется. У пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки, со стойким снижением АЧН до 500–1000 клеток/ мм^3 следует снизить дозу препарата КСЕЛТИЦИН до 5 мг 2 раза в сутки до достижения АЧН >1000 клеток/ мм^3 . У пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки, со стойким снижением АЧН до 500–1000 клеток/ мм^3 следует прекратить лечение препаратом КСЕЛТИЦИН до достижения АЧН >1000 клеток/ мм^3 . У пациентов с подтвержденным АЧН <500 клеток/ мм^3 лечение препаратом КСЕЛТИЦИН не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать перед началом и через 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. разделы 4.2 и 4.8).

Гемоглобин

Не рекомендуется начинать терапию препаратом КСЕЛТИЦИН у пациентов с низким уровнем гемоглобина (<9 г/дл). Лечение препаратом КСЕЛТИЦИН следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина <8 г/дл либо при снижении уровня гемоглобина на 2 г/дл и более на фоне лечения. Уровень гемоглобина следует контролировать перед началом, через 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. раздел 4.2).

Липиды

Лечение тофацитинибом сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Максимальное влияние на эти показатели обычно отмечалось в течение 6 недель. Повышение общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП также было зарегистрировано в большом рандомизированном исследовании (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Оценку липидных показателей следует выполнять через 4–8 недель после начала терапии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии тофацитинибом позволяет достичь уровней этих липидов, наблюдавшихся до начала терапии препаратом.

Вакцинация

Информация по вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим тофацитиниб, до настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом КСЕЛТИЦИН. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата КСЕЛТИЦИН все пациенты прошли 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 <40 мл/мин (расчет производился по формуле Кокрофта–Голта).

Пациенты с нарушением функции почек или печени или с отклонениями лабораторных показателей

Оценивайте состояние пациентов на исходном уровне и в дальнейшем в соответствии с локальной практикой наблюдения за пациентами. Рекомендации относительно коррекции дозы у пациентов с гематологическими, почечными и печеночными лабораторными отклонениями описаны в разделе 4.2. Проводите терапию и наблюдение за пациентами в соответствии с клиническими рекомендациями.

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста в целом подвержены повышенному риску возникновения нежелательных явлений более тяжелой степени, поэтому при лечении пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.8).

Применение у пациентов, которым требуется инвазивная или неинвазивная вентиляция или 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

Препарат КСЕЛТИЦИН содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции применение препарата КСЕЛТИЦИН противопоказано (см. раздел 4.3).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику тофацитиниба

Поскольку тофацитиниб метаболизируется под действием изофермента CYP3A4, весьма вероятно его взаимодействие с препаратами, ингибирующими или индуцирующими 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). Одновременное применение кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4) и однократной дозы тофацитиниба повышает

значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC) и максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) 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 тофацитиниба с сильным ингибитором изофермента CYP3A4 или комбинацией умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 и сильного ингибитора изофермента CYP2C19 необходима коррекция дозы тофацитиниба (см. раздел 4.2).

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 4.2).

Вероятность влияния ингибиторов изофермента CYP2C19 или Р-гликопротеина на фармакокинетику тофацитиниба мала.

Применение тофацитиниба не рекомендуется у пациентов, принимающих мощный индуктор изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, зверобой продырявленный), или у пациентов, которые прекратили прием мощного индуктора изофермента CYP3A4 менее чем за 28 дней или 5 периодов полувыведения до приема первой дозы тофацитиниба.

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 РА, псориазом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилоартритом, язвенным колитом или пЮИА не изучалось.

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

Влияние тофацитиниба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Исследования *in vitro* показали, что тофацитиниб в концентрациях, даже более чем в 80 раз превышающих равновесную $C_{\max}$ общего тофацитиниба, возникающую при применении тофацитиниба в дозах 5 мг и 10 мг 2 раза в сутки у пациентов с РА, псориатическим артритом, псориазом, язвенным колитом и пЮИА, существенно не ингибирует и не индуцирует активность основных препаратов, метаболизируемых изоферментами цитохрома Р450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4). Данные результаты были подтверждены исследованиями *in vitro* лекарственного взаимодействия, которые показали отсутствие изменений фармакокинетики мидазолама, высокоселективного субстрата изофермента CYP3A4, при одновременном применении с тофацитинибом.

Данные *in vitro* показывают, что тофацитиниб не ингибирует активность основного фермента человека, метаболизирующего лекарственные средства, уридин-5-дифосфатглюкуронозилтрансферазы (УГТ) [УГТ1A1, УГТ1A4, УГТ1A6, УГТ1A9 и УГТ2B7] в концентрациях, в 250 раз превышающих равновесную $C_{\max}$ общего тофацитиниба, возникающую при применении тофацитиниба в дозах 5 мг и 10 мг 2 раза в сутки у пациентов с РА, псориатическим артритом, псориазом, язвенным колитом и пЮИА. 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 приводило к снижению значений 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 РА, псориазом, язвенным колитом и пЮИА 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 РА, псориазом, язвенным колитом и пЮИА. Сопутствующий прием тофацитиниба не оказывал влияния на фармакокинетику метформина; это свидетельствует о том, что тофацитиниб не воздействует на переносчик органических катионов 2 (OCT2) у здоровых добровольцев.

Дети

Исследования взаимодействия были проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения тофацитиниба у беременных женщин не проводились. Препарат КСЕЛТИЦИН не следует принимать во время беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Способность тофацитиниба проникать в грудное молоко у человека не изучена. В доклинических исследованиях тофацитиниб выделялся в молоко крыс. Поскольку риск для новорожденных и грудных детей не может быть исключен, применение тофацитиниба противопоказано в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

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

Исследования влияния тофацитиниба на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с РА, 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 ЖКТ и инфекции.

Серьезные инфекции, включая сепсис, венозную тромбоземболию, 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.

Ревматоидный артрит

У пациентов с РА 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 в 3,2% случаев для пациентов из группы плацебо. Самыми частыми нежелательными реакциями, которые привели к отмене тофацитиниба, были инфекции. Самыми частыми инфекциями, приводящими к отмене терапии, были опоясывающий герпес и пневмония.

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

Пациенты были рандомизированы в открытом режиме и получали тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки, тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки или ингибитор ФНО (из ингибиторов ФНО применялся или этанерцепт в дозе 50 мг один раз в неделю, или адалимумаб в дозе 40 мг один раз в 2 недели) в соотношении 1:1:1. Первичными конечными точками считались подтвержденные злокачественные новообразования (исключая НМРК) и подтвержденные случаи МАСЕ. Кумулятивная заболеваемость и статистическая оценка конечных точек маскированы. Дизайн исследования был основан на подсчете количества случившихся событий и также требовал, чтобы по меньшей мере 1500 пациентов закончили наблюдение в течение 3 лет. Лечение тофацитинибом в дозе 10 мг 2 раза в сутки было прекращено, и пациентов переключали на лечение тофацитинибом в дозе 5 мг 2 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 $\geq 2\%$ 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.

Доля пациентов, прекративших лечение из-за развития нежелательных реакций в течение первых 12 недель двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, составила 3,2% среди пациентов, принимающих тофацитиниб, и 2,5% среди 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 РА.

Анкилозирующий спондилоартрит

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

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

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

В популяции безопасности комбинированных клинических исследований фазы 2 и фазы 3 в общей сложности 420 пациентов получали тофацитиниб в дозах 2 мг, 5 мг или 10 мг 2 раза в сутки. Из них 316 пациентов получали тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки до 48 недель. Среди этих 316 пациентов 253 получали лечение в течение 6 месяцев или дольше, а из этих 253 пациентов 108 получали лечение в течение 12 месяцев или дольше. В комбинированном двойном слепом плацебо-контролируемом периоде исследования 185 пациентов были рандомизированы и получали лечение тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в сутки, а 187 были рандомизированы и получали плацебо в течение срока до 16 недель. Допускалось сопутствующее лечение стабильными дозами БПВП, НПВП или кортикостероидов (≤ 10 мг/сут). В исследуемую популяцию, состоящую из 420 пациентов, рандомизированных и получавших тофацитиниб, вошли 13 (3,1%) пациентов в возрасте 65 лет и старше и 18 (4,3%) пациентов с сахарным диабетом на момент включения в исследование.

Бляшечный псориаз

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

Количество пациентов, у которых терапию тофацитинибом необходимо было отменить вследствие развития нежелательных 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 мочевыводящих путей и опоясывающий герпес.

Язвенный колит

Нежелательными реакциями, которые развивались не менее чем у 2% пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки, с частотой, не менее чем на 1% превышающей таковую у пациентов, получавших плацебо, в исследованиях индукционной терапии (исследования OCTAVE Induction-I, OCTAVE Induction-II и OCTAVE SUSTAIN), были повышение уровня КФК в плазме крови, назофарингит, пирексия и головная боль.

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

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

В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии наиболее частой причиной прекращения исследования было ухудшение язвенного колита. В этих исследованиях доля пациентов, прекративших лечение из-за развития нежелательных реакций, составила <5% в любой из групп пациентов, принимавших тофацитиниб или плацебо, за исключением прекращения приема препарата по причине ухудшения язвенного колита.

Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с язвенным колитом, получавших тофацитиниб, соответствует профилю безопасности при всех показаниях тофацитиниба.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены по классам систем и органов и распределены по частоте на следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Таблица 6. Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии*	Часто	Пневмония, опоясывающий герпес, бронхит, грипп, синусит, инфекции мочевыводящих путей, назофарингит, фарингит
	Нечасто	Туберкулез, дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, вирусная инфекция, простой герпес, вирусный гастроэнтерит

	Редко	Сепсис, туберкулез центральной нервной системы ^а , энцефалит ^а , некротизирующий фасциит ^а , криптококковый менингит ^а , диссеминированный туберкулез, уросепсис ^а , пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i> , пневмококковая пневмония ^а , бактериальная пневмония, стафилококковая бактериемия ^а , атипичная инфекция, вызванная микобактериями ^а , инфекция, вызванная комплексом <i>Mycobacterium avium</i> ^а , цитомегаловирусная инфекция, бактериемия ^а , бактериальный артрит ^б
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Нечасто	Рак кожи, не связанный с меланомой ^в
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Анемия
	Нечасто	Лейкопения, нейтропения**, лимфопения***
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность ^г
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гиперлипидемия
	Нечасто	Дислипидемия, дегидратация
Психические нарушения	Нечасто	Бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Нечасто	Парестезия
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Повышение артериального давления
	Нечасто	Венозная тромбоэмболия ^д
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Кашель
	Нечасто	Одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Боль в животе, рвота, гастрит, диарея, тошнота, диспепсия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Жировой гепатоз
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, акне
	Нечасто	Кожный зуд, эритема
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Артралгия
	Нечасто	Боль в мышцах и костях, тендинит, отек суставов, мышечное напряжение
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Лихорадка, утомляемость, периферические отеки
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение концентрации гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), КФК, холестерина крови (в клинических исследованиях впервые отмечались после первого месяца терапии и в дальнейшем оставались стабильными), повышение массы тела
	Нечасто	Повышение активности ферментов печени ^е , повышение активности трансаминаз,

		повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушение функциональных проб печени, повышение концентрации ЛПНП
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Нечасто	Растяжение связок, растяжение мышц

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

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

*** Подтвержденные случаи снижения числа лимфоцитов до уровня <500 клеток/мм³ сопровождалось увеличением частоты подававшихся лечению и серьезных инфекций.

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

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

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

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

^d Венозная тромбоэмболия включает в себя легочную тромбоэмболию и тромбоз глубоких вен.

^e При повышении активности печеночных ферментов снижение дозы сопутствующего БПВП, отмена или снижение дозы тофацитиниба приводили к уменьшению или нормализации данного параметра.

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Опыт передозировки при применении тофацитиниба отсутствует.

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты
Код АТХ: L04AA29

Механизм действия

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

Как ингибитор янус-киназы 1/тирозинкиназы-2-зависимой передачи сигналов интерферона α (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-го типа (т.е. ФНО α , ИЛ-17а, 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-го типа, что, в свою очередь, снижает количество цитокинов, высвобождаемых Т-хелперными клетками 1-го 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 тофацитинибом сопровождается дозозависимым снижением количества 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 тофацитинибом сопровождалось дозозависимым увеличением количества В-клеток. Изменения количества циркулирующих Т-лимфоцитов и их субпопуляций были незначительными и

непостоянными. Клиническое значение этих изменений неизвестно.

Изменение общего уровня иммуноглобулинов G, M и A (IgG, IgM и IgA) в сыворотке крови 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 С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, которое сохранялось на протяжении всего периода лечения. Изменения уровня СРБ, отмеченные при лечении тофацитинибом, не исчезали 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 этих изменений не оценивалась. Суммарный уровень сывороточных иммуноглобулинов не оценивали у пациентов с активным псориатическим артритом.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетический профиль тофацитиниба характеризуется быстрым всасыванием ($C_{\max}$ в плазме крови достигается в течение 0,5–1 часа), быстрым выведением (период полувыведения составляет около 3 часов) и пропорциональным дозе увеличением системной экспозиции. Равновесная концентрация достигается в течение 24–48 часов с незначительным накоплением после приема тофацитиниба 2 раза в сутки.

Абсорбция

Тофацитиниб хорошо всасывается, а его биодоступность составляет 74%. Применение тофацитиниба с пищей, богатой жирами, не сопровождалось изменением AUC, тогда как $C_{\max}$ в плазме крови снижалась на 32%. В клинических исследованиях тофацитиниб применяли независимо от приема пищи.

Распределение

Связывание тофацитиниба с белками плазмы крови составляет приблизительно 40%. Тофацитиниб преимущественно связывается с альбумином и не связывается с α_1 -кислым гликопротеином. Тофацитиниб в равной степени распределяется между эритроцитами и плазмой крови.

Биотрансформация

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 (на долю каждого из которых приходилось менее 8% от общей радиоактивности). Предполагается, что все метаболиты, которые наблюдаются у животных, оказывают $\leq 10\%$ потенциальное ингибирование янус-киназ 1/3, чем тофацитиниб. У человека не обнаружено стереоконверсии тофацитиниба. 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 рака молочной железы (BCRP), полипептидного переносчика

органических анионов P1B1 и P1B3 (OATP1B1 и OATP1B3) или полипептидного переносчика органических катионов 1 и 2 (OCT1 и OCT2) и в клинически значимых концентрациях не является ингибитором MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1, OAT3 или белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP).

Элиминация

Клиренс тофацитиниба примерно на 70% осуществляется посредством метаболизма в печени и на 30% – путем экскреции через почки в виде неизмененного тофацитиниба.

Особые группы пациентов

Пациенты с ревматоидным артритом

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

У пожилых пациентов в возрасте 80 лет значение AUC оказалось 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 монголоидной рас.

Отмечена почти линейная зависимость 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 вариации, %) показателя AUC для тофацитиниба составляет около 27%.

Пациенты с активным псориатическим артритом

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с активным псориатическим артритом показал, что значение AUC тофацитиниба при экстремальных значениях массы тела (61 кг, 109 кг, 10-й и 90-й процентиля в наборе данных популяции пациентов) было аналогично таковому у пациентов с массой тела 83,3 кг. У пожилых пациентов в возрасте 80 лет значение AUC было на 10% выше, чем у пациентов со средним возрастом 50 лет. У женщин значение AUC было на 5% ниже, чем у мужчин. Имеющиеся данные также показали, что какие-либо существенные различия в значениях AUC тофацитиниба между пациентами европеоидной, негроидной и монголоидной рас отсутствуют. Межиндивидуальная вариабельность (коэффициент вариации, %) показателя AUC для тофацитиниба составляет около 32%.

Пациенты с активным анкилозирующим спондилоартритом

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

Пациенты с псориазом

Было установлено, что у пациентов с псориазом клиренс тофацитиниба (26,7 л/ч) приблизительно на 45% выше, чем у пациентов с РА (18,4 л/ч). Эти данные согласуются с тем, что AUC тофацитиниба у пациентов с псориазом приблизительно на 30% ниже, чем у пациентов с РА. 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, $C_{\max}$ тофацитиниба выше, а $C_{\min}$ 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 (клиренса креатинина) у пациентов разного возраста, массы тела, пола, расы, этнической принадлежности и с разной степенью тяжести основного заболевания.

Пациенты с активным язвенным колитом

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с язвенным колитом не выявил клинически значимых изменений AUC тофацитиниба 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 монголоидной расы было на 7,3% выше, чем у пациентов других рас. Наблюдалась зависимость между массой тела и объемом распределения, приводящая к более высокой $C_{\max}$ и более низкой $C_{\min}$ у пациентов с меньшей массой тела. Тем не менее, это различие не считается клинически значимым. Вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с язвенным колитом (коэффициент вариации, %) составляет приблизительно 23 и 25% при приеме тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки и в дозе 10 мг 2 раза в сутки соответственно.

Пациенты с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом

Популяционный фармакокинетический анализ, основанный на результатах исследований при применении тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, показал, что наблюдалась зависимость между массой тела и клиренсом тофацитиниба/объемом распределения, приводящая к более низким значениям клиренса и объема распределения у пациентов с меньшей массой тела. Имеющиеся данные указывают на отсутствие клинически значимых различий в значении AUC тофацитиниба в зависимости от возраста, расы, пола или исходной тяжести заболевания. Вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с пЮИА (коэффициент вариации, %) составляет примерно 24%.

Пациенты 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 нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени тяжести значения AUC оказались на 37, 43 и 123% выше соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности вклад диализа в общий клиренс тофацитиниба относительно небольшой.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести значения AUC на 3 и 65% превышали аналогичные показатели у здоровых добровольцев. Пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести или пациенты с положительными серологическими пробами на HBV или HCV не изучались.

Дети

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

Фармакокинетика, безопасность и эффективность тофацитиниба оценивались у пациентов с пЮИА в возрасте от 2 до 18 лет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая тип 200

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Готовое пленочное покрытие:

Поливиниловый спирт

Макрогол 3350

Тальк

Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки, состоящий из ориентированного полиамида, алюминия и поливинилхлорида) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 56 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку, 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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

Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005940)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 25 июня 2024 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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