

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тофацитиниб

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

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

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

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (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 белого или почти белого цвета.

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

Ревматоидный артрит

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

Псориатический артрит

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

Анкилозирующий спондилоартрит

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

Бляшечный псориаз

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

Язвенный колит

Тофацитиниб Кроно 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 Кроно 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 два раза в сутки.

Ревматоидный артрит

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

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

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

Псориаз

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

Бляшечный псориаз

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

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

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 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).

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Кроно 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 Кроно 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Тофацитиниб Кроно 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Тофацитиниб Кроно 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, 2 и 3).

Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее $1000/\text{мм}^3$ или с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл. Для показания «Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19» не рекомендуется начинать терапию препаратом у пациентов с количеством лимфоцитов менее $500/\text{мм}^3$.

Таблица 1. Коррекция дозы при лимфопении

Сниженное число лимфоцитов (см. раздел 4.4)	
Результат анализа (клеток/мм ³)	Рекомендации
Число лимфоцитов ≥ 500	Без изменений
Число лимфоцитов < 500 (подтверждено повторным анализом)	Прекращение лечения

Таблица 2. Коррекция дозы при нейтропении

Низкое значение АЧН (см. раздел 4.4)	
Лабораторное значение (клеток/мм ³)	Рекомендации
АЧН > 1000	Без изменений
АЧН 500 - 1000	При стойком снижении в этом диапазоне, следует снизить дозу или отменить прием до достижения АЧН более 1000 клеток/мм ³ . Для пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, приостановить прием препарата. При АЧН более 1000 клеток/мм ³ возобновить прием тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки. Для пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, уменьшить дозу препарата до 5 мг два раза в сутки. При АЧН более 1000 клеток/мм ³ увеличить прием тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки, основываясь на клиническом ответе на лечение.
АЧН < 500 (подтверждено при повторной оценке)	Прекращение лечения

Таблица 3. Коррекция дозы при анемии

Низкое значение гемоглобина (см. раздел 4.4)	
Лабораторное значение (г/дл)	Рекомендации
$\geq 9,0$ 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 Кроно до нормализации гемоглобина.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

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

Пациенты с нарушением функции почек

Если дозировка препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет

5 мг один раз в сутки (см. разделы 4.4 и 5). Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Если дозировка препарата Тофацитиниб Кроно составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг два раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5). Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

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

Ревматоидный артрит

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

Псориатический артрит

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы 4.4 и 5).

Анкилозирующий спондилоартрит

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы 4.4 и 5).

Бляшечный псориаз

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени доза препарата Тофацитиниб Кроно не должна превышать 5 мг два раза в сутки (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы 4.4 и 5).

Язвенный колит

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

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. Для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг один раз в сутки, если бы при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 5 мг два раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5).

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

У пациентов с нарушениями функции почек умеренной или тяжелой степени коррекция дозы необходима (см. таблицу 4 ниже). У пациентов с нарушениями функции почек легкой степени коррекция дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит

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

Псориатический артрит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофацитиниб Кроно не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени (см. разделы 4.4 и 5).

Анкилозирующий спондилоартрит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофацитиниб Кроно не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции средней степени (см. разделы 4.4 и 5).

Бляшечный псориаз

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофацитиниб Кроно не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени доза препарата Тофацитиниб Кроно не должна превышать 5 мг два раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5).

Язвенный колит

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

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофацитиниб Кроно не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Для пациентов с нарушениями печеночной функции средней степени рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг один раз в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 5 мг два раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5).

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Препарат Тофацитиниб Кроно 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 4 ниже.

Таблица 4. Критерии коррекции дозы/Временного прекращения лечения/Прекращения лечения^a

Лабораторный показатель/ Состояние/ Взаимодействие	Значение	Рекомендации
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 ($\text{pСКФ} \geq 60$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ и < 90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$)	Без изменений

	Нарушение функции почек тяжелой степени (pCKФ) < 30 мл/мин/1,73 м ²) или средней степени (pCKФ < 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, pCKФ – 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.

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

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

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит

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

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

Псориаз

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

Анкилозирующий спондилоартрит

Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол).

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

Бляшечный псориаз

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

Язвенный колит

Для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), дозу препарата Тофацитиниб Кроно следует уменьшить до 5 мг два раза в сутки, если пациент принимает 10 мг два раза в сутки, дозу препарата Тофацитиниб Кроно следует уменьшить до 5 мг один раз в сутки, если пациент принимает 5 мг два раза в сутки.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

У пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, которые приводят как к умеренному ингибированию CYP3A4, так и к сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг один раз в сутки, если доза при нормальной функции почек составляет 5 мг два раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5).

Одновременное применение с индукторами цитохрома P450 (CYP3A4)

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

Бляшечный псориаз у пациентов японской и корейской национальностей

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

Дети

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Дети в возрасте от 0 до 2 лет

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей от 0 до 2 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Дети в возрасте от 2 до 18 лет

Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг два раза в сутки.

Другие показания к применению

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей от 0 до 18 лет по другим показаниям к применению не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутри 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 (см. раздел 4.2);
- 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 Кроно 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;
- дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- беременности (безопасность и эффективность не исследовались) (см. раздел 4.6);
- в период лактации (см. раздел 4.6);
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались), за исключением пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом.

Тофацитиниб Кроно 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 тромбоземболия (ВТЭ)

У пациентов, принимавших тофацитиниб, отмечались серьезные явления ВТЭ, включая тромбоземболию 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 $\geq 2 \times$ 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 $\geq 2 \times$ 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-киназы 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 5 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 янускиназы (JAK) 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 желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

В клинических исследованиях описаны случаи перфорации органов ЖКТ, 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 аспартатаминотрансферазы (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. Оценку 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

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, влияющие на применение тофацитиниба

Поскольку тофацитиниб метаболизируется под действием изофермента CYP3A4, весьма вероятно взаимодействие с препаратами, которые ингибируют или индуцируют данный изофермент. При одновременном применении с мощными ингибиторами 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 площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальную концентрацию ($C_{\max}$) 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 ревматоидным артритом, псориазом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилоартритом, язвенным колитом или полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом не изучалось.

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

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

Данные *in vitro* показывают, что тофацитиниб не ингибирует активность основного человеческого фермента, метаболизирующего лекарственные средства, уридин 5-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УГТ) [УГТ1А1, УГТ1А4, УГТ1А6, УГТ1А9 и УГТ2В7], в концентрациях, в 250 раз превышающих равновесную $C_{\max}$ общего тофацитиниба, возникающую при применении 5 мг и 10 мг два раза в сутки тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, псориазом, язвенным колитом и полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом.

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

Одновременное применение с тофацитинибом не оказывало влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов, левоноргестрела и этинилэстрадиола у здоровых женщин. Одновременное применение тофацитиниба с метотрексатом в дозе 15–25 мг один раз в неделю снижало показатели AUC и $C_{\max}$ метотрексата на 10 % и 13 %, соответственно. Данные изменения фармакокинетики метотрексата не требовали коррекции дозы, либо подбора индивидуальных доз метотрексата.

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

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 Кроно 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 мочевого тракта (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):

Таблица 5. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$)	Очень редко ($< 1/10\ 000$)	Неизвестно (частоту невозможно установить по имеющимся данным)
Инфекции и инвазии	Пневмония Грипп Опоясывающий герпес Инфекция мочевыводящих путей Синусит Бронхит Назофарингит Фарингит	Туберкулез Дивертикулит Пиелонефрит Воспаление подкожной жировой клетчатки Простой герпес Вирусный гастроэнтерит Вирусная инфекция	Сепсис Уросепсис Диссеминированный туберкулез Бактериемия Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i> Пневмококковая пневмония Бактериальная пневмония Цитомегаловирусная инфекция Бактериальный артрит	Туберкулез центральной нервной системы Криптококковый менингит Некротизирующий фасциит Энцефалит Стафилококковая бактериемия Инфекция, вызванная комплексом <i>Mycobacterium avium</i> Атипичная микобактериальная 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* Ангioneвротический отек* Крапивница*

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$)	Очень редко ($< 1/10\,000$)	Неизвестно (частоту невозможно установить по имеющимся данным)
Нарушения метаболизма и питания		Дислипидемия Гиперлипидемия 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 Повышение активности трансаминаз Повышение концентрации и гамма-глутамилтрансферазы	Нарушение функциональных проб печени		

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$)	Очень редко ($< 1/10\,000$)	Неизвестно (частоту невозможно установить по имеющимся данным)
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 креатинфосфокиназы крови	Повышение концентрации 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 тромбоэмболия включает в себя ТЭЛА, ТГВ и тромбоз вен сетчатки глаза.

Описание отдельных нежелательных реакций

Венозная тромбоэмболия

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 тромбоэмболии (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 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.

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 Corrona), 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 ($3 \times \text{ВГН}$), 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 $3 \times \text{ВГН}$, 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 $3 \times \text{ВГН}$, 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 (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 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

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

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 клетками 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 тофацитинибом 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 тофацитинибом 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 ревматоидным артритом было небольшим, независимым от дозы и сходным с таковым при применении плацебо.

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

Аналогичные изменения наблюдались у пациентов с псориазом.

Аналогичные изменения в Т-клетках, В-клетках и С-РБ 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 два раза в сутки.

Абсорбция

Тофацитиниб хорошо всасывается, а его биодоступность составляет 74 %.

Применение тофацитиниба с пищей, богатой жирами, не сопровождалось изменениями AUC, тогда как $C_{\max}$ в плазме крови снижается на 32 %. В клинических исследованиях тофацитиниб применяли вне зависимости от приема пищи.

Связывание тофацитиниба с белками плазмы крови составляет приблизительно 40 %. Тофацитиниб преимущественно связывается с альбумином и не связывается с $\alpha 1$ -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 ≤ 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 (MDR), но не для белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP), полипептидного переносчика органических анионов 1B1 и 1B3 (OATP) или переносчиков органических катионов 1 и 2 типа (OCT), и в клинически значимых концентрациях не является ингибитором MDR1, OAT P1B1/1B3, OCT2, переносчиков органических анионов 1 и 3 типа (OAT) или белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP).

Фармакокинетика у пациентов с ревматоидным артритом

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

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

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

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

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

Фармакокинетика у пациентов с активным псориатическим артритом

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

Фармакокинетика у пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом

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

Фармакокинетика у пациентов с псориазом

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

Фармакокинетика у пациентов с активным язвенным колитом

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с язвенным колитом не выявил клинически значимых изменений уровня воздействия тофацитиниба (AUC) в зависимости от возраста, массы тела, пола и расовой принадлежности. Воздействие у женщин было на 15 % выше, чем у мужчин, а также воздействие у пациентов азиатской расы было на 7,3 % выше, чем у пациентов других рас. Наблюдалась зависимость между массой тела и объемом распределения, приводящая к $C_{\max}$ и более низкой $C_{\min}$ концентрации у пациентов с меньшей массой тела. Тем не менее, это различие не считается клинически значимым. По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с язвенным колитом (коэффициент вариации в %) составляет приблизительно 23 % и 25 % при приеме препарата в дозе 5 мг два раза в сутки и в дозе 10 мг два раза в сутки, соответственно.

Фармакокинетика пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом (пЮИА)

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

оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с ЮИА (% коэффициент вариации) составляет примерно 24 %.

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

Печеночная недостаточность

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

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

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

Ядро таблетки

Кроскармеллоза натрия

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Пленочное покрытие таблетки

Поливиниловый спирт

Макрогол 4000 (полиэтиленгликоль)

Тальк

Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

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 7 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ (поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлорид) или ПВХ/ПХТФЭ (поливинилхлорид/полихлортрифторэтилен) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 56 или 84 таблетки в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена низкого давления или полиэтилентерефталата, укупоренную крышкой из полиэтилена (25 % ПЭНД + 75 % ПЭВД или низкого давления) или полипропилена.

На банку наклеивают этикетку из бумаги или самоклеящуюся этикетку.

По 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 4 контурных ячейковых упаковки по 14 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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 «Кронофарм»

109235, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Печатники, ул. 1-я Курьяновская, д. 34, стр. 1

Тел.: +7 (495) 136-26-40

Электронная почта: info@kronopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г. Щелково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

8 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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