

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Яквинус, 1 мг/мл, раствор для приема внутрь.

Примечание.

Торговые наименования препарата в странах ЕАЭС:

Яквинус – Российская Федерация

Ксельжанс – Республика Казахстан.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тофацитиниб.

Каждый мл раствора для приема внутрь содержит 1 мг тофацитиниба в виде тофацитиниба цитрата 1,62 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: пропиленгликоль, натрия бензоат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для приема внутрь.

Прозрачный, бесцветный раствор со слабым специфическим запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Яквинус показан к применению у детей в возрасте от 2-х лет и старше и у подростков до 18 лет по следующим показаниям:

- лечение активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (полиартрит с положительным [RF+] или отрицательным [RF-] результатом анализа на ревматоидный фактор и распространенный олигоартрит) при неадекватном ответе на предыдущую терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП);
- ювенильного псориатического артрита (юПсА) при неадекватном ответе на предыдущую терапию БПВП.

Тофацитиниб может назначаться в комбинации с метотрексатом (МТ) или в качестве монотерапии при непереносимости МТ или нецелесообразности дальнейшей терапии МТ.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

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

Рекомендуемая доза препарата для лечения пациентов в возрасте 2 лет и старше зависит от массы тела.

Таблица 1. Доза тофацитиниба для лечения пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и юПсА в возрасте 2 лет и старше

Масса тела (кг)	Режим дозирования
От 10 до < 20	3,2 мг (3,2 мл раствора для приема внутрь) два раза в сутки
От 20 до < 40	4 мг (4 мл раствора для приема внутрь) два раза в сутки
≥ 40	5 мг (5 мл раствора для приема внутрь или 5 мг в виде таблетки, покрытой пленочной оболочкой) два раза в сутки

Пациенты с массой тела ≥ 40 кг, получающие тофацитиниб в форме раствора для приема внутрь в дозе 5 мл два раза в сутки, могут быть переведены на лечение тофацитинибом в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 5 мг два раза в сутки. Пациенты с массой тела < 40 кг не могут быть переведены с лечения тофацитинибом в форме раствора для приема внутрь.

Коррекция дозы

При применении в комбинации с МТ коррекция дозы препарата не требуется.

Временное или полное прекращение терапии

Согласно имеющимся данным клиническое улучшение наблюдается в течение 18 недель после начала лечения тофацитинибом. При отсутствии улучшения у пациента в течение указанного срока следует провести тщательную повторную оценку целесообразности продолжения терапии.

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

Может потребоваться временное прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая лимфопению, нейтропению и анемию. Рекомендации по временному или полному прекращению терапии, приведенные в таблицах 2, 3 и 4 ниже, зависят от степени тяжести отклонений от нормы результатов лабораторных показателей (см. раздел 4.4).

Не рекомендуется начинать терапию препаратом у детей с абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) менее 750 клеток/мм^3 .

Таблица 2. Низкое абсолютное число лимфоцитов

Низкое абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ) (см. раздел 4.4)	
Лабораторный показатель (клеток/мм³)	Рекомендация
АЧЛ 750 и более	Доза остается на прежнем уровне.
АЧЛ 500–750	При стойком снижении в этом диапазоне (2 определенных подряд значения в пределах этого диапазона при стандартном лабораторном исследовании) следует снизить дозу или отменить прием до достижения АЧЛ более 750. Для пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, следует приостановить прием препарата. При достижении АЧЛ более 750, терапию следует возобновить в соответствии с клинической целесообразностью.
АЧЛ менее 500	Если величина лабораторного показателя подтверждается при повторном анализе в течение 7 дней, применение препарата должно быть прекращено.

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

Таблица 3. Низкое абсолютное число нейтрофилов

Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН) (см. раздел 4.4)	
Лабораторный показатель (клеток/мм³)	Рекомендация
АЧН более 1000	Доза остается без изменений.
АЧН 500–1000	При стойком снижении в этом диапазоне (2 определенных подряд значения в пределах этого диапазона при стандартном лабораторном исследовании) следует снизить дозу или отменить прием до достижения АЧН более 1000. Для пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, следует приостановить прием препарата. При достижении АЧН более 1000, терапию следует возобновить в соответствии с клинической целесообразностью.
АЧН менее 500	Если величина лабораторного показателя подтверждается при повторном анализе в течение 7 дней, применение препарата должно быть прекращено.

Не рекомендуется начинать терапию препаратом у детей с уровнем гемоглобина менее 10 г/дл.

Таблица 4. Низкое значение гемоглобина

Низкое значение гемоглобина (см. раздел 4.4)	
Лабораторный показатель (г/дл)	Рекомендация
Снижение не более чем на 2 г/дл или уровень не менее 9,0 г/дл	Доза остается без изменений.
Снижение более чем на 2 г/дл или уровень менее 8,0 г/дл (подтверждено при повторном анализе)	Следует прекратить применение препарата до нормализации уровня гемоглобина.

Взаимодействия

У пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 5 мг (таблетка, покрытая пленочной оболочкой) два раза в сутки или в эквивалентной дозе, рассчитанной по массе тела, два раза в сутки, и при этом получающих мощные ингибиторы цитохрома P450 (CYP) 3A4 (например, кетоконазол), или один или более сопутствующих препаратов, которые приводят как к умеренному ингибированию изофермента CYP3A4, так и к мощному ингибированию изофермента CYP2C19 (например флуконазол), общая суточная доза тофацитиниба должна быть снижена до 5 мг (таблетка, покрытая пленочной оболочкой) один раз в сутки или до эквивалентной дозы, рассчитанной по массе тела, один раз в сутки (см. раздел 4.5).

Таблица 5. Коррекция дозы раствора при одновременном применении с ингибиторами цитохрома P450 (CYP3A4) и изоферментом CYP2C19

Степень мощности ингибитора изоферментов	Коррекция дозы раствора
Пациенты, получающие: - мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол) или - умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 с мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол)	Если пациент принимает дозу 3,2 мг два раза в сутки, следует уменьшить ее до 3,2 мг один раз в сутки. Если пациент принимает дозу 4 мг два раза в сутки, следует уменьшить ее до 4 мг один раз в сутки. Если пациент принимает дозу 5 мг два раза в сутки, следует уменьшить ее до 5 мг один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Безопасность и эффективность тофацитиниба, раствор для приема внутрь, у пожилых пациентов не установлены.

Пациенты с нарушением функции печени

Таблица 6. Коррекция дозы при нарушении функции печени

Степень нарушения функции печени	Классификация	Коррекция дозы раствора для приема внутрь при нарушении функции печени
Легкая степень	Класс А по шкале Чайлд — Пью	Коррекция дозы не требуется.
Умеренная степень	Класс В по шкале Чайлд — Пью	Если пациент принимает дозу 3,2 мг два раза в сутки, следует уменьшить ее до 3,2 мг один раз в сутки. Если пациент принимает дозу 4 мг два раза в сутки, следует уменьшить ее до 4 мг один раз в сутки. Если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 5 мг или эквивалент этой дозы, рассчитанный по массе тела, два раза в сутки, следует уменьшить дозу до 5 мг или эквивалента этой дозы, рассчитанного по массе тела, один раз в сутки (см. раздел 5.2).
Тяжелая степень	Класс С по шкале Чайлд — Пью	Тофацитиниб не рекомендуется принимать пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции почек

Таблица 7. Коррекция дозы при нарушении функции почек

Степень нарушения функции почек	Клиренс креатинина	Коррекция дозы раствора для приема внутрь при нарушении функции почек
Легкая степень	50–80 мл/мин	Коррекция дозы не требуется.
Умеренная степень	30–49 мл/мин	Если пациент принимает дозу 3,2 мг два раза в сутки, следует уменьшить ее до 3,2 мг один раз в сутки. Если пациент принимает дозу 4 мг два раза в сутки, следует уменьшить ее до 4 мг один раз в сутки.
Тяжелая степень (включая пациентов, находящихся на гемодиализе)	< 30 мл/мин	Если пациент принимает дозу 3,2 мг два раза в сутки, следует уменьшить ее до 3,2 мг один раз в сутки. Если пациент принимает дозу 4 мг два раза в сутки, следует уменьшить ее до 4 мг один раз в сутки. Если рекомендуемая доза при нормальной функции почек составляет 5 мг или эквивалент этой дозы, рассчитанный по массе тела, два раза в сутки, следует уменьшить дозу до 5 мг или эквивалента этой дозы, рассчитанного по массе тела, один раз в сутки. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек должны продолжать получать препарат в сниженной дозе даже после гемодиализа (см. раздел 5.2).

Дети (младше 2 лет)

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

Способ применения

Для приема внутрь.

Тофацитиниб, раствор для приема внутрь, следует принимать с помощью прилагаемого адаптера для флакона и шприца для перорального введения.

Тофацитиниб принимают внутрь независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активная форма туберкулеза (ТБ), серьезные инфекции, такие как сепсис, или оппортунистические инфекции (см. раздел 4.4).
- Тяжелое нарушение функции печени (см. раздел 4.2).
- Беременность и лактация (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения у пациентов:

- в возрасте 65 лет и старше;
- с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, пациентов-курильщиков в течение длительного периода в настоящее время или в прошлом);
- с факторами риска развития злокачественных новообразований (например, злокачественная опухоль в настоящее время или в анамнезе)

Применение в комбинации с другими препаратами

Применение тофацитиниба не изучалось, и его следует избегать в комбинации с биологическими препаратами, такими как антагонисты ФНО, 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 на фоне применения тофацитиниба в комбинации с МТ у пациентов с ревматоидным артритом (РА) наблюдалась более высокая частота возникновения нежелательных реакций, 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 (верхней границы нормы), 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, на 12 месяц и в конце исследования). У пациентов, не имеющих ВТЭ во время исследования, средние уровни D-димера были значительно снижены к 12 месяцу по сравнению с исходным уровнем во всех группах лечения. Однако уровни D-димера $\geq 2 \times$ ВГН на 12 месяц наблюдались приблизительно у 30 % пациентов без последующих явлений ВТЭ, что указывает на ограниченную специфичность анализа на D-димер в этом исследовании.

У пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний или злокачественных новообразований (см. также раздел 4.4 «Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)» и «Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания») тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения.

У пациентов с факторами риска развития ВТЭ, за исключением факторов риска развития основных нежелательных сердечно-сосудистых событий (ОНССС) или злокачественных новообразований, тофацитиниб следует применять с осторожностью. Факторы риска ВТЭ, за исключением факторов риска ОНССС или злокачественных новообразований, включают: наличие ВТЭ в анамнезе, обширное хирургическое вмешательство у пациентов, иммобилизацию, применение комбинированных гормональных контрацептивов или гормонозаместительной терапии, наследственное нарушение свертываемости крови. 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.

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, инвазивными грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями (см. раздел 4.8). 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 следует применять у пациентов с активными инфекциями, включая локальные инфекции.

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

- с рецидивирующими инфекциями;
- с наличием тяжелой 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 внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии тофацитинибом. Лечение следует прервать, если у пациента развивается серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис. Пациенту, у которого во время лечения тофацитинибом развилась новая инфекция, следует провести быстрое и полное, соответствующее для пациента с ослабленным иммунитетом, диагностическое обследование, следует начать соответствующую противомикробную терапию и обеспечить тщательное наблюдение за пациентом.

Поскольку у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом обычно наблюдается более высокая частота развития инфекций, при лечении таких пациентов следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.8). Лечение тофацитинибом пациентов в возрасте 65 лет и старше следует рассматривать только в случае отсутствия подходящих альтернативных методов лечения (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 (ОГ)), наблюдались у пациентов, получавших тофацитиниб (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 БПВП.

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.

По крайней мере, один подтвержденный случай прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) был зарегистрирован у пациентов с РА, получавших тофацитиниб в пострегистрационном периоде. ПМЛ может привести к летальному исходу, и это следует учитывать при дифференциальной диагностике у пациентов с иммуносупрессией и появлением новых неврологических симптомов или их нарастанием.

Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)

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

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 в возрасте 65 лет и старше, которые курят или курили в прошлом в течение длительного периода, и у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний тофацитиниб следует применять только при отсутствии других подходящих альтернативных методов лечения (см. раздел 5.1).

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания

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, особенно немеланомного рака кожи (НМРК), 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 НМРК, 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 в возрасте 65 лет и старше, которые курят или курили в прошлом в течение длительного периода, и у пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований (например, злокачественное новообразование на момент лечения или злокачественное новообразование в анамнезе, кроме успешно излеченного НМРК) тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения (см. раздел 5.1). Всем пациентам, особенно пациентам с повышенным риском возникновения рака кожи рекомендуется периодически проводить обследование кожи (см. таблицу 7 в разделе 4.8).

Интерстициальная болезнь легких

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

В клинических исследованиях описаны случаи перфорации органов желудочно-кишечного тракта, хотя роль ингибирования JAK при этих явлениях неизвестна. Тофацитиниб следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов желудочно-кишечного тракта (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе и пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами и/или нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС)). Пациенты с новыми симптомами 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.

Печеночные ферменты

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.

Лабораторные показатели

Лимфоциты

При лечении тофацитинибом наблюдалась более высокая частота возникновения лимфопении по сравнению с плацебо. Случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 750 клеток/мм³ были связаны с увеличением частоты возникновения серьезных инфекций. Не рекомендуется начинать или продолжать терапию тофацитинибом у пациентов с подтвержденным числом лимфоцитов менее 750 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

Лечении 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 липопротеинов низкой плотности (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.

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 коррективная доза 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 случаев 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, а предпочтительно за 4 недели до начала терапии тофацитинибом или в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации, касающимися применения иммуномодулирующих лекарственных средств. Данные о вторичной передаче инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим лечение тофацитинибом, отсутствуют.

Вспомогательные вещества

Пропиленгликоль

В 1 мг данного лекарственного препарата содержится 2,39 мг пропиленгликоля.

Ниже приведены примеры расчета уровня воздействия пропиленгликоля в зависимости от суточной дозы препарата (см. раздел 4.2).

- При применении препарата Яквинус раствор для приема внутрь 1 мг/мл в дозе 3,2 мг два раза в сутки у детей с массой тела от 10 до < 20 кг уровень воздействия пропиленгликоля составит 1,53 мг/кг/сут.
- При применении препарата Яквинус раствор для приема внутрь 1 мг/мл в дозе 4 мг два раза в сутки у детей с массой тела от 20 до < 40 кг уровень воздействия пропиленгликоля составит 0,96 мг/кг/сут.
- При применении препарата Яквинус раствор для приема внутрь 1 мг/мл в дозе 5 мг два раза в сутки у детей с массой тела ≥ 40 кг уровень воздействия пропиленгликоля составит 0,60 мг/кг/сут.

Натрия бензоат

В 1 мл данного лекарственного препарата содержится 0,9 мг бензоата натрия.

Натрий

В 1 мл данного лекарственного препарата содержится менее 1 ммоль (23 мг) натрия, т. е. препарат практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Возможное влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику (ФК) тофацитиниба

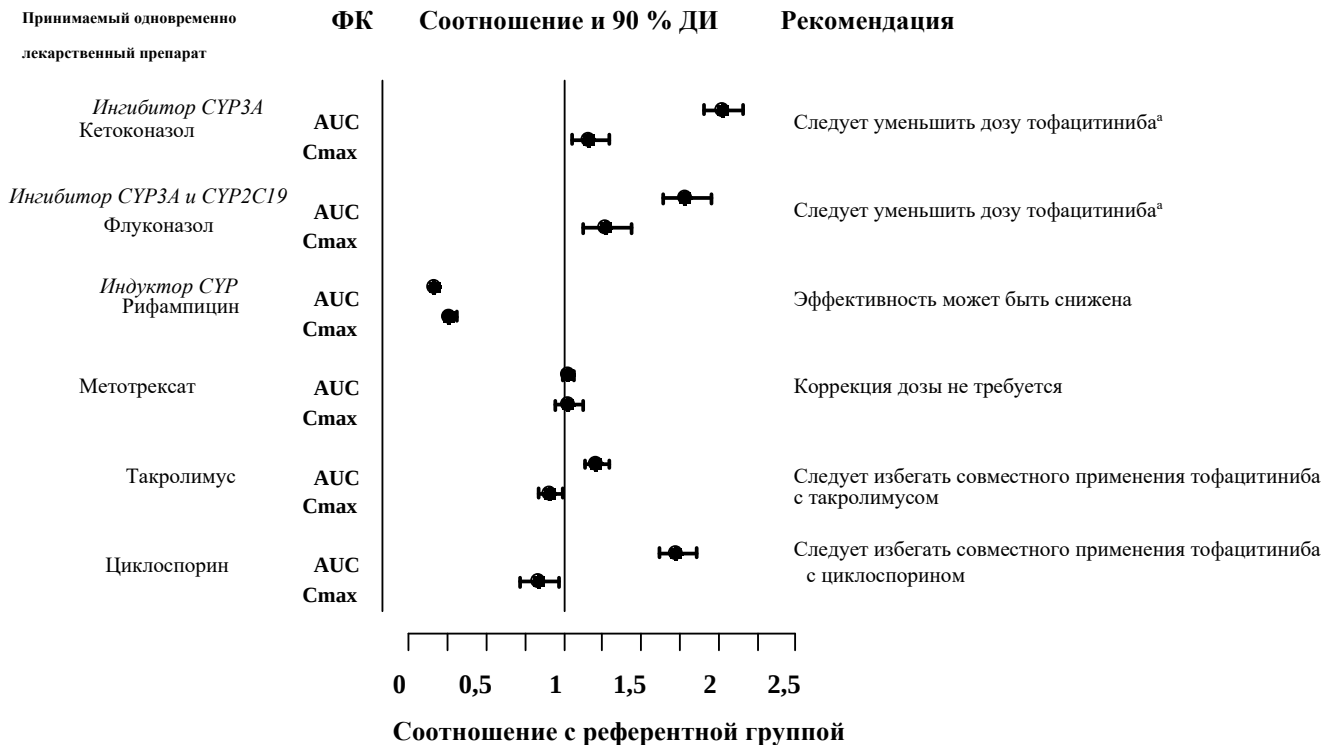
Поскольку тофацитиниб метаболизируется под действием изофермента CYP3A4, весьма вероятно взаимодействие с лекарственными препаратами, которые ингибируют или индуцируют данный изофермент. При одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом), а также при одновременном применении с одним или несколькими умеренными ингибиторами

изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазолом) экспозиция тофацитиниба увеличивается (см. раздел 4.2).

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

Одновременное применение кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4), флуконазола (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 и мощного ингибитора изофермента CYP2C19), такролимуса (слабого ингибитора изофермента CYP3A4) и циклоспорина (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4) повышает AUC тофацитиниба, тогда как его одновременное применение с рифампицином (мощным индуктором CYP) снижает AUC тофацитиниба. Одновременное применение тофацитиниба с мощными индукторами CYP (например, рифампицином) может приводить к потере или снижению клинического ответа на терапию (см. рисунок 1). Одновременное применение тофацитиниба и мощных индукторов изофермента CYP3A4 не рекомендуется. При одновременном применении с кетоконазолом и флуконазолом наблюдалось повышение $C_{\max}$ тофацитиниба, тогда как при одновременном применении с такролимусом, циклоспорином и рифампицином наблюдалось снижение его $C_{\max}$. Одновременное применение с МТ в дозе 15–25 мг один раз в неделю не оказывает влияния на фармакокинетику тофацитиниба у пациентов с РА (см. рисунок 1).

Рисунок 1. Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику (ФК) тофацитиниба



Примечание. Референтная группа принимала тофацитиниб в качестве монотерапии.

^a У пациентов, получающих препарат в дозе 5 мг или эквивалентной дозе, рассчитанной по массе тела, два раза в сутки, дозу тофацитиниба следует уменьшить до 5 мг в форме таблеток, покрытых пленочной

оболочкой, или раствора для приема внутрь в эквивалентной дозе, рассчитанной по массе тела, один раз в сутки (см. раздел 4.2).

Возможное влияние тофацитиниба на ФК других лекарственных препаратов

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

Одновременное применение тофацитиниба с МТ в дозе 15–25 мг один раз в неделю снижало показатели AUC и $C_{\max}$ МТ на 10 % и 13 % соответственно у пациентов с РА. Данные изменения фармакокинетики метотрексата не требовали коррекции дозы, либо подбора индивидуальных доз метотрексата.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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.

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 (см. раздел 5.3).

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

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 (см. раздел 5.3). 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 (см. раздел 5.3).

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

Яквинус не оказывает влияния на способность к управлению 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 подкожно-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 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях у взрослых пациентов с РА, ПсА 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 (от $\geq 1/100$ но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\,000$ но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$) или частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Таблица 8. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Часто ≥ 1/100 но < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 но < 1/100	Редко ≥ 1/10 000 но < 1/1 000	Очень редко < 1/10 000	Неизвестно (частоту невозможно установить по имеющимся данным)
Инфекции и инвазии	Пневмония Грипп Опоясывающий герпес Инфекция мочевого тракта Синусит Бронхит Назофарингит Фарингит	Туберкулез Дивертикулит Пиелонефрит Воспаление подкожно-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, Немеланомный рак кожи	Лимфома		

Системно-органный класс	Часто ≥ 1/100 но < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 но < 1/100	Редко ≥ 1/10 000 но < 1/1 000	Очень редко < 1/10 000	Неизвестно (частоту невозможно установить по имеющимся данным)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лимфопения Анемия	Лейкопения Нейтропения			
Нарушения со стороны иммунной системы					Гиперчувствительность* Ангioneвротический отек* Крапивница*
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			

Системно-органный класс	Часто ≥ 1/100 но < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 но < 1/100	Редко ≥ 1/10 000 но < 1/1 000	Очень редко < 1/10 000	Неизвестно (частоту невозможно установить по имеющимся данным)
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		
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Сыпь Акне	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			

Системно-органный класс	Часто ≥ 1/100 но < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 но < 1/100	Редко ≥ 1/10 000 но < 1/1 000	Очень редко < 1/10 000	Неизвестно (частоту невозможно установить по имеющимся данным)
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 (N = 4362) рандомизированного пострегистрационного 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 (см. раздел 5.1). Большинство этих явлений были серьезными, некоторые привели к смерти. Частота возникновения ТЭЛА (95 % ДИ) в группах, получавших тофацитиниб по 5 мг два раза в сутки, по 10 мг два раза в сутки, и ингибиторы ФНО, составила 0,17 (0,08–0,33), 0,50 (0,32–0,74) и 0,06 (0,01–0,17) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет, соответственно. По сравнению с ингибиторами ФНО отношение рисков (ОР) для ТЭЛА составило 2,93 (0,79–10,83) и 8,26 (2,49–27,43) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки и тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки, соответственно (см. раздел 5.1). Среди пациентов, получавших тофацитиниб, у которых наблюдалась ТЭЛА, у большинства (97 %) отмечались факторы риска развития ВТЭ.

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 сутки (всего 616 пациентов) и 10 мг два раза в сутки (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 сутки (всего 973 пациента) и 10 мг два раза в сутки (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 сутки, 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 сутки, 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 сутки, соответственно.

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 сутки составила 1,7 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет. В группе монотерапии тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки 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 сутки и 10 мг два раза в сутки 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 сутки соответственно. Наиболее частыми серьезными инфекциями были пневмония, опоясывающий герпес, инфекция мочевого тракта, воспаление подкожно-жировой клетчатки, гастроэнтерит и дивертикулит. Были зарегистрированы случаи оппортунистических инфекций (см. раздел 4.4).

В рамках большого (N = 4362) рандомизированного пострегистрационного исследования для оценки безопасности с участием пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, у которых отмечался как минимум один дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдалась повышенная дозозависимая частота развития серьезных инфекций при применении тофацитиниба в сравнении с ингибиторами ФНО (см. раздел 4.4).

Частота развития серьезных инфекций (95%-ный ДИ) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и ингибиторов ФНО составила 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) и 2,44 (2,02; 2,92) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно. По сравнению с ингибиторами ФНО отношение рисков (ОР) для серьезных инфекций составило 1,17 (0,92; 1,50) и 1,48 (1,17; 1,87) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки соответственно.

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 сутки, 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 сутки, тофацитиниб 10 мг два раза в сутки 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 сутки и 10 мг два раза в сутки 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 сутки и 10 мг два раза в сутки в совокупности.

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

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 сутки и 10 мг два раза в сутки 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).

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 сутки, 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 сутки 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 сутки, 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 сутки, 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 сутки, 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 сутки, 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 сутки, 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 сутки.

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 сутки, 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 сутки.

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

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

После отмены терапии тофацитинибом уровни липидов возвращались к исходным показателям.

Соотношение средних значений холестерина ЛПНП/ЛПВП и соотношения аполипопротеина В (АпоВ)/АпоА1 были практически неизменными у пациентов, получавших тофацитиниб.

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

В долгосрочных клинических исследованиях безопасности у пациентов с РА изменения уровней липидов были сходны с изменениями, наблюдавшимися в контролируемых клинических исследованиях.

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 сутки, тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки и ингибиторы ФНО, соответственно. На 24-м месяце 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 сутки, тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки и ингибиторы ФНО, соответственно. На 24-м месяце это увеличение составило 11,58 %, 13,54 % и 1,42 %, соответственно.

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 сутки, тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки 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 НМРК

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 сутки, тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки 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 сутки, тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки 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 юПсА

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.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

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, ингибиторы Янус-ассоциированной киназы (JAK)

Код АТХ: L04AF01

Механизм действия

Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназ (JAK). По результатам исследования ферментов тофацитиниб ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 (JAK1, JAK2, JAK3) и в меньшей степени – тирозин-киназу-2 (Tyk2). Напротив, тофацитиниб обладает высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. В клетках человека тофацитиниб предпочтительно ингибирует передачу сигналов от гетеродимерных рецепторов цитокинов, связанных с JAK3 и/или JAK1, обладая функциональной селективностью в отношении рецепторов, которые передают сигналы через пары JAK2. Ингибирование JAK1 и JAK3 под действием тофацитиниба ослабляет передачу сигнала интерлейкинами (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) и интерферонами типа I и типа II, что приводит к модулированию иммунного и воспалительного ответов.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с РА лечение тофацитинибом в течение периода до 6 месяцев сопровождалось дозозависимым снижением циркулирующих натуральных киллеров CD16/56⁺ (НК-клеток), при этом расчетное максимальное снижение достигается по прошествии около 8–10 недель после начала терапии. Эти 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 (CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺) были незначительными и непостоянными.

После длительного лечения (медианная продолжительность терапии тофацитинибом около 5 лет) медианное снижение количества клеток CD4⁺ и CD8⁺ составило 28 % и 27 % соответственно по сравнению с исходным уровнем. В отличие от наблюдавшегося снижения после кратковременного применения препарата количество натуральных киллеров CD16/56⁺ продемонстрировало медианное увеличение на 73 % по сравнению с

исходным уровнем. Дальнейшего увеличения количества В-лимфоцитов CD19⁺ после длительного лечения тофацитинибом не наблюдалось. После временного прекращения терапии все эти изменения количества лимфоцитов указанных субпопуляций возвращались к исходному уровню. Данные о связи между серьезными или оппортунистическими инфекциями либо опоясывающим герпесом и снижением количества лимфоцитов указанных подгрупп отсутствуют (для получения информации о мониторинге абсолютного количества лимфоцитов см. раздел 4.2).

Изменение общего сывороточного уровня IgG, IgM и IgA на протяжении 6-месячного периода лечения пациентов с РА тофацитинибом было небольшим, независимым от дозы и сходным с таковым при применении плацебо, что указывает на отсутствие системного подавления гуморального иммунного ответа.

После лечения тофацитинибом пациентов с РА 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 препарата по сравнению с периодом полувыведения.

Исследования вакцинации

В контролируемом клиническом исследовании пациентов с РА, начинавших терапию тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки или плацебо, количество пациентов с иммунным ответом на вакцину против гриппа было сопоставимым в обеих группах: 57 % в группе тофацитиниба и 62 % в группе плацебо. При применении пневмококковой полисахаридной вакцины иммунный ответ на вакцину был отмечен у 32 % пациентов, получавших тофацитиниб и МТ; 62 % пациентов, получавших тофацитиниб в виде монотерапии; 62 % пациентов, получавших МТ в виде монотерапии; и 77 % пациентов, получавших плацебо. Клиническая значимость этого наблюдения неизвестна, однако аналогичные результаты были получены в отдельном исследовании вакцинации при применении вакцин против гриппа и пневмококковой полисахаридной вакцины у пациентов, длительно получавших терапию тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки.

Было проведено контролируемое исследование пациентов с РА, получавших фоновую терапию МТ, которым была выполнена вакцинация живой ослабленной вакциной против вируса герпеса за 2–3 недели до начала 12-недельного периода лечения тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки или плацебо. Через 6 недель были выявлены признаки гуморального и клеточного иммунных ответов на вакцину против вируса ветряной оспы как у пациентов, получавших тофацитиниб, так и у пациентов, получавших плацебо. Эти ответы были аналогичны наблюдаемым у здоровых добровольцев в возрасте от 50 лет и старше. У пациента без инфекции ветряной оспы в анамнезе и отсутствием антител к вирусу ветряной оспы на исходном уровне развилась генерализованная форма ветряной оспы через 16 дней после вакцинации. Применение тофацитиниба было прекращено, и пациент выздоровел после лечения противовирусным лекарственным препаратом в стандартной дозе. В последующем у пациента развились устойчивые, хотя и отсроченные, гуморальный и клеточный иммунные ответы на вакцину (см. раздел 4.4).

Клиническая эффективность и безопасность

Клинический ответ

Программа фазы 3 с применением тофацитиниба для лечения ЮИА состояла из одного завершённого исследования фазы 3 (исследование ЛА-I [A3921104]) и одного продолжающегося долгосрочного продленного исследования (ДПИ) (A3921145). В эти исследования были включены следующие подгруппы пациентов с ЮИА: пациенты с RF⁺ или RF⁻ полиартритом, распространенным олигоартритом, системным ЮИА с активным артритом и отсутствием текущих системных симптомов (так называемый набор данных рЛИА) и две отдельные подгруппы пациентов с юПсА и энтезит-ассоциированным артритом (ЭАА). Однако популяция, по которой оценивали эффективность при рЛИА, включает только подгруппы с RF⁺ или RF⁻ полиартритом или распространенным олигоартритом; результаты, полученные в подгруппе пациентов с системным ЮИА с активным артритом и отсутствием текущих системных симптомов, были неубедительны. Пациенты с юПсА включены в отдельную подгруппу оценки эффективности. Пациенты с ЭАА не включаются в анализ эффективности.

Все подходящие пациенты в исследовании ЛА-I получали таблетки тофацитиниба 5 мг, покрытые пленочной оболочкой, в открытом доступе два раза в сутки или эквивалент раствора тофацитиниба для приема внутрь в пересчете на массу тела два раза в сутки в течение 18 недель (подготовительная фаза); пациенты, у которых в конце открытой фазы был достигнут по крайней мере ответ ACR30 при ЮИА, были рандомизированы (1 : 1) для приема таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 5 мг активного тофацитиниба, раствора тофацитиниба для приема внутрь или плацебо в 26-недельной двойной слепой плацебо-контролируемой фазе. Пациенты, которые не достигли ответа ACR30 при ЮИА в конце открытой подготовительной фазы или испытали единичный эпизод обострения болезни в любое время, были исключены из исследования. В открытую подготовительную фазу были включены в общей сложности 225 пациентов. Из них 173 (76,9 %) пациента подходили для рандомизации в двойную слепую фазу для приема таблеток активного тофацитиниба 5 мг, покрытых пленочной оболочкой, или эквивалента раствора тофацитиниба для приема внутрь в пересчете на массу тела два раза в сутки (n = 88) или плацебо (n = 85). 58 (65,9 %) пациентов в группе тофацитиниба и 58 (68,2 %) пациентов в группе плацебо принимали МТ во время двойной слепой фазы, что было разрешено, но не обязательно согласно протоколу.

133 пациента с пЮИА [RF⁺ или RF⁻ полиартритом и распространенным олигоартритом] и 15 пациентов с юПсА были рандомизированы в двойную слепую фазу исследования и включены в анализ эффективности, результаты которого представлены ниже.

Признаки и симптомы

Значительно меньшая доля пациентов с пЮИА в исследовании ЛА-I, получавших таблетки тофацитиниба 5 мг, покрытые пленочной оболочкой, 2 раза в сутки или эквивалент раствора тофацитиниба для приема внутрь в пересчете на массу тела 2 раза в сутки, сообщила об обострении на неделе 44 по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Значительно большая доля пациентов с пЮИА, получавших таблетки тофацитиниба, покрытые пленочной оболочкой, по 5 мг, или раствор тофацитиниба для приема внутрь, достигла ответов ACR30, 50 и 70 при ЮИА по сравнению с пациентами, получавшими плацебо на неделе 44 (таблица 8).

Возникновение обострения заболевания и результаты ACR30/50/70 при ЮИА были благоприятными для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо при подтипах RF+ полиартрита, RF–полиартрита, распространенного олигоартрита и юПсА при ЮИА и соответствовали таковым для всей исследуемой популяции.

Возникновение обострения заболевания и результаты ACR30/50/70 при ЮИА были благоприятными для лечения тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо для пациентов с пЮИА, которые получали тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки с одновременным приемом МТ в сутки 1 [n = 101 (76 %)] и те, кто получал монотерапию тофацитинибом [n = 32 (24 %)]. Кроме того, частота обострения заболевания и результаты ACR30/50/70 при ЮИА также были благоприятными для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо для пациентов с пЮИА, которые ранее имели опыт применения ББМПРП [n = 39 (29 %)], и тех, кто ранее не принимал ББМПРП [n = 94 (71 %)].

В исследовании ЛА-I на неделе 2 открытой подготовительной фазы ответ ACR30 при ЮИА у пациентов с пЮИА составил 45,03 %.

Таблица 9. Первичные и вторичные конечные точки оценки эффективности у пациентов с пЮИА на неделе 44* исследования ЛА-1 (все значения $p < 0,05$)

Первичная конечная точка (с контролем ошибки I типа)	Группа лечения	Частота возникновения	Разница по сравнению с приемом плацебо, (95 % ДИ) (%)
Частота обострений заболевания	Тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки (N = 67)	28 %	-24,7 (-40,8, -8,5)
	Плацебо (N = 66)	53 %	
Вторичные конечные точки (с контролем ошибки I типа)	Группа лечения	Частота ответа	Разница по сравнению с приемом плацебо, (95 % ДИ) (%)
ACR30 при ЮИА	Тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки (N = 67)	72 %	24,7 (8,50, 40,8)
	Плацебо (N = 66)	47 %	
ACR50 при ЮИА	Тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки (N = 67)	67 %	20,2 (3,72, 36,7)
	Плацебо (N = 66)	47 %	
ACR70 при ЮИА	Тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки (N = 67)	55 %	17,4 (0,65, 34,0)
	Плацебо (N = 66)	38 %	

Вторичная конечная точка (с контролем ошибки I рода)	Группа лечения	Среднее значение, рассчитанное по МНК (COC)	Разница по сравнению с приемом плацебо (95 % ДИ)
Изменение индекса функциональной недостаточности СНАQ относительно исходного уровня двойной слепой фазы	Тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки (N = 67; n = 46)	–0,11 (0,04)	–0,11 (–0,22, –0,01)
	Плацебо (N = 66; n = 31)	0,00 (0,04)	

ACR — Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); СНАQ — опросник для оценки состояния здоровья детей с ревматическими заболеваниями (childhood health assessment questionnaire); ДИ — доверительный интервал; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; МНК — метод наименьших квадратов; n — количество пациентов с наблюдаемыми случаями на момент визита; N — общее количество пациентов; СОС — стандартная ошибка среднего

* 26-недельная двойная слепая фаза исчисляется с недели 18 по неделю 44 со дня рандомизации (включительно).

Анализ конечных точек с контролем ошибок первого рода выполнялся в следующем порядке: обострения заболевания, ACR50 при ЮИА, ACR30 при ЮИА, ACR70 при ЮИА, индекс функциональной недостаточности СНАQ.

В двойной слепой фазе каждый из компонентов ACR-ответа при ЮИА показал большее улучшение по сравнению с исходным открытым уровнем (день 1) на неделе 24 и неделе 44 у пациентов с пЮИА, получавших тофацитиниб в форме раствора для приема внутрь в дозе 5 мг два раза в сутки или в пересчете на массу тела два раза в сутки по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в исследовании ЛА-I.

Функциональный статус и связанное со здоровьем качество жизни

Изменения функционального статуса в рамках исследования ЛА-I измеряли с помощью индекса функциональной недостаточности СНАQ. Среднее изменение индекса функциональной недостаточности СНАQ относительно исходного уровня во время двойной слепой фазы у пациентов с пЮИА при приеме тофацитиниба в дозе 5 мг в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, два раза в сутки или тофацитиниба в форме раствора для приема внутрь в эквивалентной дозе, рассчитанной по массе тела, два раза в сутки, было значительно ниже, чем при приеме плацебо, на неделе 44 (таблица 8). При приеме тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки были получены более благоприятные результаты оценки среднего изменения индекса функциональной недостаточности СНАQ относительно исходного уровня в рамках двойной слепой фазы в сравнении с плацебо среди пациентов с RF⁺ и RF[–] полиартритом, распространенным олигоартритом и юПсА, при этом данные результаты соответствовали таковым для всей исследуемой популяции.

Данные по безопасности, полученные у пациентов с РА в долгосрочных контролируемых исследованиях

Исследование ORAL Surveillance (A3921133) представляло собой большое (N = 4362) рандомизированное пострегистрационное исследование безопасности с активным контролем с участием пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний были определены следующим образом: активный курильщик, диагностированная артериальная гипертензия, сахарный диабет, наличие в

семейном анамнезе ранней ишемической болезни сердца, наличие в анамнезе заболеваний коронарных артерий, включая наличие в анамнезе процедуры реваскуляризации, аорто-коронарного шунтирования, инфаркта миокарда, остановки сердечной деятельности, нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, а также наличие внесуставных проявлений РА, в том числе узелков, синдрома Шегрена, анемии при хронической болезни и легочных проявлений). У большинства (более 90 %) пациентов, получавших тофацитиниб, которые были курильщиками в настоящее время или в прошлом, стаж курения составлял более 10 лет с медианой 35,0 и 39,0 года курения соответственно. Пациенты должны были принимать метотрексат в стабильной дозе на момент включения в исследование; в ходе исследования разрешалась корректировка дозы препарата.

Пациентов в порядке рандомизации распределяли в соотношении 1 : 1 : 1 для получения в открытом режиме тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки, тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки и ингибитора ФНО (этанерцепт в дозе 50 мг один раз в неделю или адалимумаб в дозе 40 мг один раз в две недели). Первичными составными конечными точками были подтвержденные экспертной оценкой злокачественные новообразования, кроме НМРК, и подтвержденные экспертной оценкой значимые сердечно-сосудистые нежелательные явления (ОНССС); оценка общей частоты возникновения и статистическая оценка конечных точек выполнялись в слепом режиме. Исследование было событийным и требовало наблюдения по меньшей мере за 1500 пациентами в течение 3 лет. Применение исследуемого препарата тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки было прекращено, и пациенты были переведены на прием препарата в дозе 5 мг два раза в сутки по причине появления сообщений о возникновении дозозависимой ВТЭ. Данные, собранные у пациентов в группе лечения тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки до и после перехода на другой режим дозирования, были проанализированы в пределах той группы терапии, в которую они были распределены в порядке рандомизации изначально.

В исследовании не удовлетворен критерий неперспективности для первичного сравнения двух доз тофацитиниба в совокупности с ингибитором ФНО, поскольку верхний предел 95 % ДИ для ОР превышал предварительно установленный критерий наименьшей эффективности 1,8 для подтвержденных экспертной оценкой ОНССС и злокачественных новообразований, кроме НМРК.

Ниже представлены результаты подтвержденных экспертной оценкой ОНССС, подтвержденных экспертной оценкой злокачественных новообразований, за исключением НМРК, и некоторых других выборочных явлений.

ОНССС (включая инфаркт миокарда) и венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

У пациентов, получавших лечение тофацитинибом, наблюдалось повышение частоты возникновения нелетального инфаркта миокарда по сравнению с ингибитором ФНО. У пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдалась повышенная дозозависимая частота развития явлений ВТЭ по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО (см. разделы 4.4 и 4.8).

Таблица 10. Частота возникновения и отношение рисков для ОНССС, инфаркта миокарда и венозной тромбоэмболии

	Тофацитиниб 5 мг два раза в сутки	Тофацитиниб 10 мг два раза в сутки ^а	Тофацитиниб (все режимы дозирования) ^б	Ингибитор ФНО (иФНО)
ОНССС^в				
ЧВ (95 % ДИ) на 100 ПЛ	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
ОР (95 % ДИ) по сравнению с иФНО	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
ИМ с летальным исходом^б				
ЧВ (95 % ДИ) на 100 ПЛ	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
ОР (95 % ДИ) по сравнению с иФНО	0,00 (0,00, беск.)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
ИМ без летального исхода^б				
ЧВ (95 % ДИ) на 100 ПЛ	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
ОР (95 % ДИ) по сравнению с иФНО	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
ВТЭ^г				
ЧВ (95%-ный ДИ) на 100 ПЛ	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
ОР (95%-ный ДИ) по сравнению с иФНО	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
ТЭЛА^г				
ЧВ (95%-ный ДИ) на 100 ПЛ	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
ОР (95%-ный ДИ) по сравнению с иФНО	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
ТГВ^г				
ЧВ (95%-ный ДИ) на 100 ПЛ	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
ОР (95%-ный ДИ) по сравнению с иФНО	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

^а Данные, полученные в группе терапии тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки, включают данные, полученные у пациентов, которые были переведены с лечения тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки на лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки в результате изменения исследования.

^б Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки в совокупности.

^в На основании явлений, возникших во время лечения или в течение 60 дней после прекращения лечения.

^г На основании явлений, возникших во время лечения или в течение 28 дней после прекращения терапии.

Сокращения: ОНССС — основные нежелательные сердечно-сосудистые события, ИМ — инфаркт миокарда, ВТЭ — венозная тромбоэмболия; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ФНО — фактор некроза опухоли, ЧВ — частота возникновения, ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, ПЛ — пациенто-лет, беск. — бесконечность.

Следующие прогностические факторы для возникновения ИМ (с летальным исходом и без летального исхода) были определены с использованием многовариантной модели Кокса с пошаговым исключением: возраст ≥ 65 лет, мужской пол, активное курение или курение в прошлом, сахарный диабет в анамнезе и заболевания коронарных артерий в анамнезе

(включая инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца, стабильную стенокардию или вмешательства на коронарных артериях) (см. разделы 4.4 и 4.8).

Злокачественные новообразования

У пациентов, получавших лечение тофацитинибом, наблюдалось повышение частоты возникновения злокачественных новообразований, кроме НМРК, особенно рака легкого, лимфомы, и повышение частоты развития НМРК по сравнению с ингибитором ФНО.

Таблица 11. Частота возникновения и отношение рисков для злокачественных новообразований^а

	Тофацитиниб 5 мг два раза в сутки	Тофацитиниб 10 мг два раза в сутки ^б	Тофацитиниб (все режимы дозирования) ^в	Ингибитор ФНО (иФНО)
Злокачественные новообразования, кроме НМРК				
ЧВ (95 % ДИ) на 100 ПЛ	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
ОР (95 % ДИ) по сравнению с иФНО	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Рак легких				
ЧВ (95 % ДИ) на 100 ПЛ	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
ОР (95 % ДИ) по сравнению с иФНО	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Лимфома				
ЧВ (95 % ДИ) на 100 ПЛ	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
ОР (95 % ДИ) по сравнению с иФНО	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
НМРК				
ЧВ (95%-ный ДИ) на 100 ПЛ	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
ОР (95%-ный ДИ) по сравнению с иФНО	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

^а Для злокачественных новообразований, за исключением НМРК, рака легких и лимфомы основано на явлениях, возникших во время лечения или после прекращения лечения до конца исследования. Для НМРК основано на явлениях, возникших во время лечения или в течение 28 дней после прекращения терапии.

^б Данные, полученные в группе терапии тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки, включают данные, полученные у пациентов, которые были переведены с лечения тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки на лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки в результате изменения исследования.

^в Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки в совокупности.

Сокращения: НМРК —немеланомный рак кожи, ФНО — фактор некроза опухоли, ЧВ — частота возникновения, ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, ПЛ — пациенто-лет.

С использованием многомерной модели Кокса с обратным отбором были определены следующие прогностические факторы развития злокачественных новообразований, кроме НМРК: возраст ≥ 65 лет и активное курение или курение в прошлом (см. разделы 4.4 и 4.8).

Смертность

Было выявлено увеличение смертности у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО. Смертность была обусловлена в основном сердечно-сосудистыми явлениями, инфекциями и злокачественными новообразованиями.

Таблица 12. Частота возникновения и соотношение рисков смертности^а

	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки ^б	Все дозы тофацитиниба ^в	Ингибитор ФНО (иФНО)
Смертность (по любой причине)				
ЧВ (95%-ный ДИ) на 100 ПЛ	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)

	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки ^б	Все дозы тофацитиниба ^в	Ингибитор ФНО (иФНО)
ОР (95%-ный ДИ) по сравнению с иФНО	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Инфекции с летальным исходом				
ЧВ (95%-ный ДИ) на 100 ПЛ	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
ОР (95%-ный ДИ) по сравнению с иФНО	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Сердечно-сосудистые явления с летальным исходом				
ЧВ (95%-ный ДИ) на 100 ПЛ	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
ОР (95%-ный ДИ) по сравнению с иФНО	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Злокачественные новообразования с летальным исходом				
ЧВ (95%-ный ДИ) на 100 ПЛ	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
ОР (95%-ный ДИ) по сравнению с иФНО	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; беск.)	2,53 (0,30; 21,64)	

^а На основании явлений, возникших во время лечения или в течение 28 дней после прекращения терапии.

^б Группа лечения тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки включает данные пациентов, которые были переведены с тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки на тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки в результате модификации исследования.

^в Комбинированный тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки.

Сокращения: ФНО — фактор некроза опухоли; ЧВ — частота возникновения; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; ПЛ — пациенто-лет, беск. — бесконечность.

5.2. Фармакокинетические свойства

Профиль фармакокинетики тофацитиниба характеризуется быстрым всасыванием (максимальная плазменная концентрация достигается в течение 0,5–1 часа), быстрым выведением (период полувыведения около 3 часов) и пропорциональным дозе увеличением системной экспозиции. Равновесная концентрация достигается в течение 24–48 часов с незначительным накоплением после приема препарата два раза в сутки.

Абсорбция и распределение

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

После внутривенного введения объем распределения препарата составляет 87 литров. Связывание тофацитиниба с белками плазмы крови составляет приблизительно 40 %. Тофацитиниб преимущественно связывается с альбумином и не связывается с α1-кислым гликопротеином. Тофацитиниб в равной степени распределяется между эритроцитами и плазмой крови.

Биотрансформация и элиминация

Клиренс тофацитиниба примерно на 70 % осуществляется посредством метаболизма в печени и на 30 % — экскрецией через почки в виде неизмененного тофацитиниба. Метаболизм тофацитиниба преимущественно опосредуется изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP2C19. В исследовании меченного радиоактивным

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Взаимодействия

Тофацитиниб не является ингибитором или индуктором ферментов CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4) и не является ингибитором ферментов UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7). Тофацитиниб не является ингибитором MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 или MRP в клинически значимых концентрациях.

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 сутки и раствора тофацитиниба для приема внутрь в эквивалентной дозе, рассчитанной по массе тела, два раза в сутки, 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 %.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях наблюдавшееся воздействие на иммунную и кроветворную системы было связано с фармакологическими свойствами тофацитиниба (ингибирование JAK). Вторичные эффекты иммуносупрессии, например, развитие бактериальных и вирусных инфекций и лимфом, наблюдались при назначении клинически значимых доз. Лимфома была выявлена у 3 из 8 взрослых обезьян при уровне воздействия тофацитиниба, превышающем в 6 раз или 3 раза уровень клинического воздействия (значение AUC несвязанного препарата у человека при дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки), и не была выявлена среди 14 молодых обезьян при уровне воздействия, превышающем в 5 раз или 2,5 раза уровень клинического воздействия при дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки. При лимфомах уровень воздействия у обезьян, при котором не наблюдаются нежелательные эффекты (NOAEL), приблизительно в 1 или 0,5 раза превышает уровень клинического воздействия при дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки. Среди других явлений, наблюдавшихся при применении препарата в дозах, значительно превышающих клинические, были воздействие на печень и желудочно-кишечный тракт.

Исходя из результатов ряда испытаний на генные мутации и хромосомные aberrации *in vitro* и *in vivo*, тофацитиниб не является мутагенным или генотоксичным.

Канцерогенный потенциал тофацитиниба оценивался в 6-месячном исследовании канцерогенности на трансгенных мышах линии rasH2 и в двухлетнем исследовании канцерогенности на крысах. Тофацитиниб не обладал канцерогенным действием у мышей при уровнях воздействия, превышающих в 38 или 19 раз уровень клинического воздействия при приеме препарата в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки. У крыс были выявлены доброкачественные опухоли яичек, происходящие из интерстициальных клеток (клетки Лейдига); эти опухоли у крыс не связаны с риском развития опухолей из клеток Лейдига у человека. У самок крыс были выявлены гигантские (злокачественные опухоли бурой жировой ткани) при уровне воздействия, превышающем не меньше чем в 83 раза или 41 раз уровень клинического воздействия при приеме препарата в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки. У самок крыс были выявлены доброкачественные тимомы при уровне воздействия, превышающем в 187 раз или 94 раза уровень клинического воздействия при приеме препарата в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки.

Было показано, что тофацитиниб обладает тератогенным действием у крыс и кроликов и влияет на фертильность самок крыс (снижение частоты наступления беременности, снижение количества желтых тел, мест имплантаций и жизнеспособных зародышей, а также увеличение числа ранних резорбций), а также воздействует на роды и пери- и постнатальное развитие у крыс. Тофацитиниб не влиял на фертильность самцов, подвижность сперматозоидов и их концентрацию в сперме. Тофацитиниб выделялся с молоком кормящих крыс в концентрациях, приблизительно 2-кратно превышающих концентрации в сыворотке крови, в период от 1 до 8 часов после введения препарата. В исследованиях, проведенных на молодых крысах и обезьянах, не было выявлено влияния тофацитиниба на развитие костей у самцов или самок при уровнях воздействия, аналогичных таковым у людей при применении препарата в одобренных дозах.

В исследованиях с применением тофацитиниба у молодых животных не было получено результатов, указывающих на более высокую чувствительность популяций пациентов детского возраста по сравнению со взрослыми пациентами. В исследовании фертильности молодых крыс не было обнаружено никаких доказательств токсичности для развития, влияния на половое созревание и никаких доказательств репродуктивной токсичности (спаривания и фертильности) после полового созревания. В исследованиях на молодых крысах в течение 1 месяца и молодых обезьянах в течение 39 недель наблюдались связанные с тофацитинибом эффекты на иммунные и гематологические параметры, соответствующие ингибированию JAK1/3 и JAK2. Эти эффекты были обратимыми и соответствовали тем, которые также наблюдались у взрослых животных при сходной экспозиции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ароматизатор виноградный (Натуральный, 534732 Т) (содержащий пропиленгликоль, глицерин и натуральные ароматизаторы)

Хлороводородной кислоты раствор 1 М (для коррекции pH)

Молочная кислота рацемическая

Вода очищенная

Натрия бензоат

Сукралоза

Ксилитол

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Срок годности после вскрытия

Препарат следует утилизировать через 60 дней после первого вскрытия.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

Условия хранения лекарственного препарата после первого вскрытия указаны в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Флаконы из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) белого цвета емкостью 250 мл, содержащие 240 мл раствора для приема внутрь, с полипропиленовой (ПП) крышкой с защитой от вскрытия детьми и вкладышем из полипропилена (ПП), укупоренных термозапечатаваемой мембраной из алюминиевой фольги, и шприц для перорального введения емкостью 5 мл с градуировкой 3,2 мл, 4 мл и 5 мл.

Система упаковки/укупорки также включает адаптер для флакона из полиэтилена низкой плотности (ПЭНП).

Один флакон, один адаптер для флакона, один шприц для перорального введения вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат, отходы и использованный шприц для перорального введения следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192

Тел.: +1 (212) 733-23-23

<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл.почта: Russia@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4

Тел.: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Эл.почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003309)-(РГ-RU)

ЛП-№003309-ГП-KZ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 02.10.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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