

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 – 2,39 мг, натрия бензоат – 0,9 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для приема внутрь.

Прозрачный бесцветный раствор.

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 (ПсА) 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 ювенильным ПсА 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 день
От 20 до < 40	4 мг (4 мл раствора для приема внутрь) два раза в день
≥ 40	5 мг (5 мл раствора для приема внутрь или 5 мг в виде таблетки, покрытой пленочной оболочкой) два раза в день

Пациенты с массой тела ≥ 40 кг, получающие тофацитиниб в форме раствора для приема внутрь в дозе 5 мл два раза в день, могут быть переведены на лечение тофацитинибом в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 5 мг два раза в день. 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	<p>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.</p> <p>Для пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, следует приостановить прием препарата.</p> <p>При достижении АЧЛ более 750, терапию следует возобновить в соответствии с клинической целесообразностью.</p>
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	<p>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.</p> <p>Для пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, следует приостановить прием препарата.</p> <p>При достижении АЧН более 1000, терапию следует возобновить в соответствии с клинической целесообразностью.</p>
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 день или до эквивалентной дозы, рассчитанной по массе тела, один раз в день (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: <ul style="list-style-type: none"> • 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 день, следует уменьшить ее до 3,2 мг один раз в день. Если пациент принимает дозу 4 мг два раза в день, следует уменьшить ее до 4 мг один раз в день. Если пациент принимает дозу 5 мг два раза в сутки, следует уменьшить ее до 5 мг один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

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 день, следует уменьшить ее до 3,2 мг один раз в день. Если пациент принимает дозу 4 мг два раза в день, следует уменьшить ее до 4 мг один раз в день. Если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 5 мг или эквивалент этой дозы, рассчитанный по массе тела, два раза в день, следует уменьшить дозу до 5 мг или эквивалента этой дозы, рассчитанного по массе тела, один раз в день (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 почечной недостаточностью

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 день, следует уменьшить ее до 3,2 мг один раз в день. Если пациент принимает дозу 4 мг два раза в день, следует уменьшить ее до 4 мг один раз в день.
Тяжелая степень (включая пациентов, находящихся на гемодиализе)	< 30 мл/мин	Если пациент принимает дозу 3,2 мг два раза в день, следует уменьшить ее до 3,2 мг один раз в день. Если пациент принимает дозу 4 мг два раза в день, следует уменьшить ее до 4 мг один раз в день. Если рекомендуемая доза при нормальной функции почек составляет 5 мг или эквивалент этой дозы, рассчитанный по массе тела, два раза в день, следует уменьшить дозу до 5 мг или эквивалента этой дозы, рассчитанного по массе тела, один раз в день. 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

Применение препарата Яквинус противопоказано при:

- Гиперчувствительности к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активной форме туберкулеза (ТБ), серьезных инфекциях, таких как сепсис, или оппортунистические инфекции (см. раздел 4.4).
- Тяжелом нарушении функции печени (см. раздел 4.2).
- Беременности и лактации (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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, 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 месяцев 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 месяцев наблюдались приблизительно у 30 % пациентов без последующих явлений ВТЭ, что указывает на ограниченную специфичность анализа на D-димер в этом исследовании.

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

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

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

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

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. 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 пациенты с сахарным диабетом обычно характеризуются более высокой частотой развития инфекций, в подобных случаях также следует соблюдать осторожность. (см. раздел 4.8).

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), 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.

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

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

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

Злокачественные 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, кроме рака кожи, не относящегося к меланоме (РКНМ), особенно рака легкого и лимфомы, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО (см. разделы 4.8 и 5.1).

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

В клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая, но не ограничиваясь, рак молочной железы, меланому, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы.

У пациентов, которые курят или курили в прошлом, и у пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований (например, злокачественное новообразование на момент лечения или злокачественное новообразование в анамнезе, кроме успешно излеченного РКНМ) тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения.

Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)

У пациентов, получавших тофацитиниб, сообщалось о случаях РКНМ. Риск развития РКНМ может быть выше у пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день, по сравнению с пациентами, получающими тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день. Пациентам с повышенным риском возникновения рака кожи рекомендуется периодически проводить обследование кожи (см. таблицу 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 янускиназы (JAK) в развитии этих явлений неизвестна. Известно, что пациенты азиатского происхождения подвержены повышенному риску развития интерстициальной болезни легких, поэтому при лечении этих пациентов следует проявлять осторожность.

Случаи перфорации органов 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 «Анализы для определения уровней печеночных ферментов»). Следует с вниманием подходить к вопросу о начале лечения тофацитинибом у пациентов с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (АСТ), особенно при начале применения препарата в комбинации с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как МТ. После начала лечения для выявления потенциальных случаев лекарственного поражения печени рекомендуется осуществлять на постоянной основе контроль биохимических показателей функции печени и быстро устанавливать возможные причины

повышения уровней печеночных ферментов. Если подозревается лекарственное поражение печени, лечение тофацитинибом следует приостановить до исключения этого диагноза.

Гиперчувствительность

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

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

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

Гемоглобин

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

Мониторинг уровня липидов

Лечение тофацитинибом сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина 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 корректировка дозы противодиабетического препарата.

Вакцинации

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

Проведение профилактической вакцинации против опоясывающего герпеса следует рассматривать в соответствии с рекомендациями по вакцинации. Следует с особым вниманием относиться к пациентам с длительно текущим РА, которые ранее получали лечение двумя или более биологическими БПВП. Если вводится живая вакцина от опоясывающего герпеса (*herpes zoster*), ее следует вводить только пациентам с документированным в анамнезе случаем заболевания ветряной оспой или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы (ВВО). Если сведения о наличии ветряной оспы в анамнезе считаются сомнительными или ненадежными, рекомендуется провести анализ на наличие антител к ВВО.

Вакцинацию живыми вакцинами следует проводить по меньшей мере за 2 недели, 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.

Содержание вспомогательных веществ

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 день 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 день 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 день 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

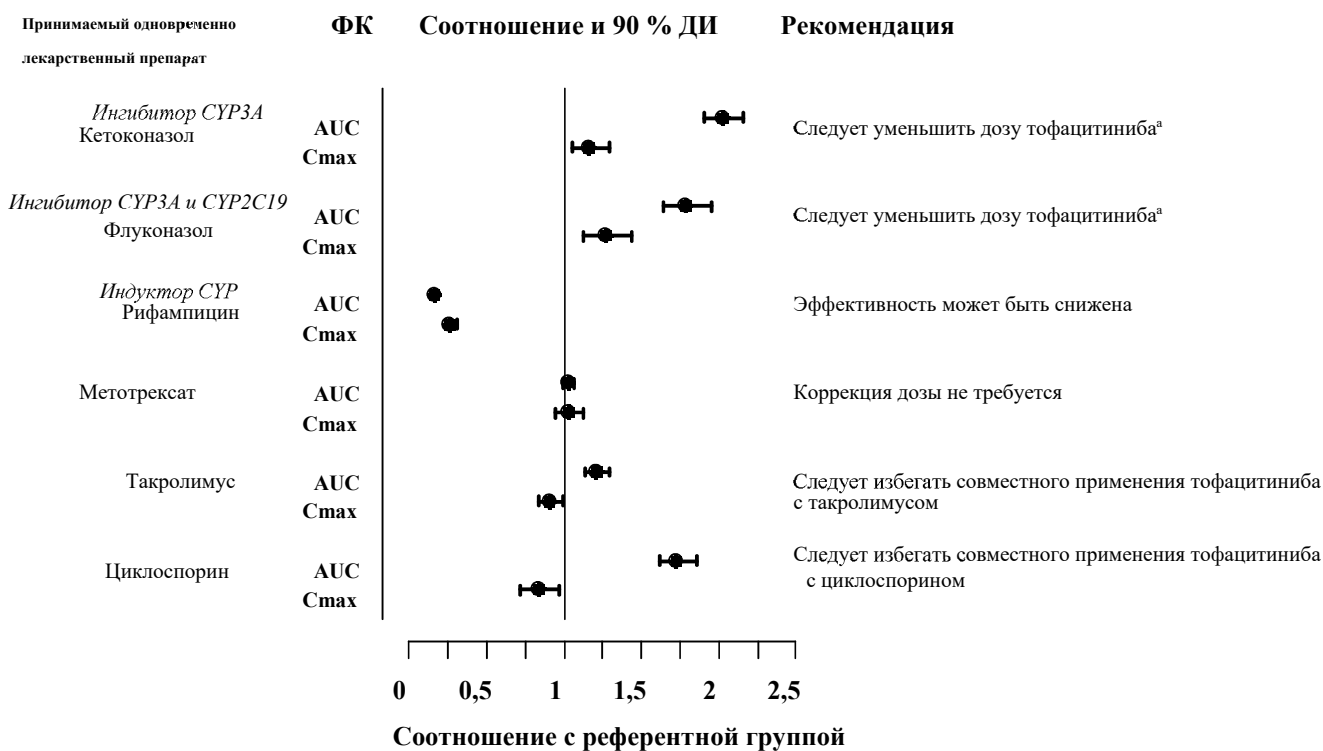
Возможное влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику (ФК) тофацитиниба

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 день, 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 день (см. раздел 4.2).

Возможное влияние тофацитиниба на ФК других лекарственных препаратов

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

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

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения тофацитиниба у беременных женщин не проводились. Было выявлено тератогенное действие тофацитиниба

и воздействие на роды и перинатальное и постнатальное развитие у крыс и кроликов (см. раздел 5.3).

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

Женщины, способные к деторождению/ Контрацепция у женщин

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

Лактация

Способность тофацитиниба проникать в грудное молоко у человека не изучена. Нельзя исключать наличия риска для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Тофацитиниб выделялся с молоком кормящих крыс (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 несущественное 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-органному 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 $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) или частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Таблица 8. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Часто ≥ 1/100 и < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 и < 1/100	Редко ≥ 1/10 000 и < 1/1 000	Очень редко < 1/10 000	Неизвестно (частоту невозможно установить по имеющимся данным)
Инфекции и инвазии	Пневмония Грипп Опоясывающий герпес Инфекция 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 Рак кожи, не относящийся к меланоме	Лимфома		

Системно-органный класс	Часто ≥ 1/100 и < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 и < 1/100	Редко ≥ 1/10 000 и < 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 тромбозия**			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Одышка Застойные явления в придаточных пазухах носа			

Системно-органный класс	Часто ≥ 1/100 и < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 и < 1/100	Редко ≥ 1/10 000 и < 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	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 и < 1/10	Нечасто ≥ 1/1000 и < 1/100	Редко ≥ 1/10 000 и < 1/1 000	Очень редко < 1/10 000	Неизвестно (частоту невозможно установить по имеющимся данным)
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации и креатинфосфокиназы крови	Повышение концентрации и креатинина в крови Повышение концентрации и холестерина в крови Повышение концентрации и липопротеинов низкой плотности Повышение массы тела			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Растяжение связок Растяжение мышц			

* Данные спонтанных сообщений

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Венозная тромбоземболия

Ревматоидный артрит

В рамках крупного рандомизированного пострегистрационного наблюдательного исследования безопасности у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, с хотя бы одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска, наблюдалась повышенная дозозависимая частота возникновения венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, получавших тофацитиниб, в сравнении с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО. Большинство этих явлений были серьезными, некоторые привели к смерти. В промежуточном анализе безопасности, частота возникновения ТЭЛА (95 % ДИ) в группах, получавших тофацитиниб по 10 мг два раза в день, тофацитиниб по 5 мг два раза в день и ингибиторы ФНО, составила 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) и 0,09 (0,02–0,26) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет, соответственно. По сравнению с ингибиторами ФНО отношение рисков (ОР) для ТЭЛА составило 5,96 (1,75–20,33) и 2,99 (0,81–11,06) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день и тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день, соответственно (см. раздел 5.1).

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

Общие инфекции

Ревматоидный артрит

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

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

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

Серьезные инфекции

Ревматоидный артрит

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

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

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

Реактивация вирусных инфекций

Пациенты, получающие лечение тофацитинибом и являющиеся лицами японской или корейской национальностей, или пациенты с длительно текущим РА, которые ранее получали лечение двумя или более биологическими БПВП; пациенты с АЧЛ менее 1000 клеток/мм³, или пациенты, получающие препарат в дозе 10 мг два раза в день, могут быть подвержены повышенному риску развития опоясывающего герпеса (см. раздел 4.4).

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

Лабораторные показатели

Лимфоциты

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

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

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

Нейтрофилы

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

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

Анализ для определения уровней печеночных ферментов

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

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

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

В контролируемой части исследований фазы 3 с фоновой терапией БПВП при РА (продолжительностью 0–3 месяца) (исследования II–V, см. раздел 5.1) повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 0,9 %, 1,24 % и 1,14 % пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день, соответственно. В этих исследованиях повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 0,72 %, 0,5 % и 0,31 % пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день, соответственно.

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

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

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

Липиды

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

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

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

После отмены терапии тофацитинибом уровни липидов возвращались к исходным показателям.

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

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

В долгосрочных клинических исследованиях безопасности у пациентов с 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 день, тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день 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 день, тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день 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 РКНМ

Ревматоидный артрит

В большом (N = 4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний частота возникновения (95 % ДИ) рака легкого при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в 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 ювенильный ПсА

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

Инфекции

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

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

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

Явления со стороны печени

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

Лабораторные анализы

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

пациентах с ЮИА, у которых число тромбоцитов до начала лечения тофацитинибом составляло < 100 000 клеток/мм³, отсутствует.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (499) 578-02-20

Эл.почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

<http://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: г. Астана, 010000, район Байконыр, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Тел.: +7 (7172) 78-99-02

Эл.почта: farm@dari.kz

<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: селективные иммунодепрессанты

Код АТХ: L04AA29

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 (Тук2). 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 день 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 день.

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 день 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 завершеного исследования фазы 3 (исследование JIA-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 рJIA) и две отдельные подгруппы пациентов с ювенильным ПсА и энтезит-ассоциированным артритом (ЭАА). Однако популяция, по которой оценивали эффективность при рJIA, 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 ювенильным ПсА включены в отдельную подгруппу оценки эффективности. Пациенты с ЭАА не включаются в анализ эффективности.

Все подходящие пациенты в исследовании JIA-I получали таблетки тофацитиниба 5 мг, покрытые пленочной оболочкой, в открытом доступе два раза в день или эквивалент раствора тофацитиниба для приема внутрь в пересчете на массу тела два раза в день 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 день ($n = 88$) 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 ювенильным ПсА 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 день или эквивалент раствора тофацитиниба для приема внутрь в пересчете на массу тела 2 раза в день, 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 день 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 день по сравнению с плацебо для пациентов с пЮИА, которые получали тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день с одновременным приемом МТ в день 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 день по сравнению с плацебо для пациентов с пЮИА, которые ранее имели опыт применения БМППП [$n = 39$ (29 %)], и тех, кто ранее не принимал БМППП [$n = 94$ (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 ответа	Разница по сравнению с приемом плацебо, (95 % ДИ) (%)
Частота обострений заболевания	Тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день (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 день (N = 67)	72 %	24,7 (8,50, 40,8)
	Плацебо (N = 66)	47 %	
ACR50 при ЮИА	Тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день (N = 67)	67 %	20,2 (3,72, 36,7)
	Плацебо (N = 66)	47 %	
ACR70 при ЮИА	Тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день (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 (СОС)	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 день (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 АСР-ответа при ЮОИА показал большее улучшение по сравнению с исходным открытым уровнем (день 1) на неделе 24 и неделе 44 у пациентов с пЮОИА, получавших тофацитиниб в форме раствора для приема внутрь в дозе 5 мг два раза в день или в пересчете на массу тела два раза в день 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 пЮОИА при приеме тофацитиниба в дозе 5 мг в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, два раза в день или тофацитиниба в форме раствора для приема внутрь в эквивалентной дозе, рассчитанной по массе тела, два раза в день, было значительно ниже, чем при приеме плацебо, на неделе 44 (таблица 8). При приеме тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день 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). 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 РКНМ, и подтвержденные экспертной оценкой значимые сердечно-сосудистые нежелательные явления (ЗССНЯ); 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 ЗССНЯ и злокачественных новообразований, кроме РКНМ.

Окончательные результаты для ЗССНЯ, инфаркта миокарда, злокачественных новообразований, кроме РКНМ, рака легкого и лимфомы для каждой группы терапии в порядке рандомизации представлены ниже. Представлены результаты промежуточного анализа (2019 г.) для ВТЭ, серьезных инфекций и смертности.

ЗССНЯ (включая инфаркт миокарда)

У пациентов, получавших лечение тофацитинибом, наблюдалось повышение частоты возникновения нелетального инфаркта миокарда по сравнению с ингибитором ФНО.

Таблица 10. Частота возникновения и отношение рисков для ЗССНЯ и инфаркта миокарда

	Тофацитиниб 5 мг два раза в сутки	Тофацитиниб 10 мг два раза в сутки ^а	Тофацитиниб (все режимы дозирования) ^б	Ингибитор ФНО (иФНО)
ЗССНЯ^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^в				
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^в				
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)	

^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.

Сокращения: ЗССНЯ — значимые сердечно-сосудистые нежелательные явления, ИМ — инфаркт миокарда, 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 РКНМ, особенно рака легкого и лимфомы, по сравнению с ингибитором ФНО.

Таблица 11. Частота возникновения и отношение рисков для злокачественных новообразований, кроме РКНМ^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 РКНМ				
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)	

^а Основано на явлениях, возникших во время лечения или после прекращения лечения до конца исследования.

^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: РКНМ — рак кожи, не относящийся к меланоме, 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 РКНМ: возраст ≥ 65 лет и активное курение или курение в прошлом (см. разделы 4.4 и 4.8).

Венозная тромбоземболия (ВТЭ)

По результатам промежуточного анализа данных исследования A3921133 было выявлено дозозависимое увеличение частоты возникновения ВТЭ у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибиторами ФНО (см. раздел 4.8). Большинство этих явлений были серьезными, и некоторые из случаев ТЭЛА закончились летальным исходом. Частота возникновения (95 % ДИ) ТЭЛА в группах, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки и ингибиторы ФНО, составила 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) и 0,09 (0,02–0,26) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно. По сравнению с ингибиторами ФНО соотношение рисков возникновения ТЭЛА при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки составило 5,96 (1,75–20,33) и 2,99 (0,81–11,06) соответственно. Частота возникновения (95 % ДИ) ТГВ в группах, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки и ингибиторы ФНО, составила 0,38 (0,20–0,67), 0,30 (0,14–0,55) и 0,18 (0,07–0,39) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно. По сравнению с ингибиторами ФНО соотношение рисков возникновения ТГВ при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки составило 2,13 (0,80–5,69) и 1,66 (0,60–4,57) соответственно.

Смертность

По результатам промежуточного анализа данных исследования A3921133 было выявлено увеличение смертности в течение 28 дней после получения последней дозы препарата у

пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО. Частота возникновения (95 % ДИ) составила 0,89 (0,59–1,29) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки, 0,57 (0,34–0,89) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки и 0,27 (0,12–0,51) при применении ингибиторов ФНО, при этом ОР (95 % ДИ) составило 3,28 (1,55–6,95) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и 2,11 (0,96–4,67) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки по сравнению с ингибиторами ФНО. Смертность была обусловлена в основном сердечно-сосудистыми явлениями, инфекциями и злокачественными новообразованиями.

Для сердечно-сосудистой смертности в течение 28 дней после получения последней дозы препарата частота возникновения (95 % ДИ) на 100 пациенто-лет составила 0,45 (0,24–0,75) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки, 0,24 (0,10–0,47) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки и 0,21 (0,08–0,43) при применении ингибиторов ФНО, при этом коэффициент частоты возникновения (95 % ДИ) составил 2,12 (0,80–6,20) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и 1,14 (0,36–3,70) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки по сравнению с ингибиторами ФНО.

Для инфекций с летальным исходом, возникших в течение 28 дней после получения последней дозы препарата, частота возникновения (95 % ДИ) на 100 пациенто-лет составила 0,22 (0,09–0,46) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки, 0,18 (0,07–0,39) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки и 0,06 (0,01–0,22) при применении ингибиторов ФНО, при этом коэффициент частоты возникновения (95 % ДИ) составил 3,70 (0,71–36,5) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и 3,00 (0,54–30,4) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки по сравнению с ингибиторами ФНО.

Серьезные инфекции

По результатам промежуточного анализа частота возникновения (95% ДИ) нелетальных серьезных инфекций на 100 пациенто-лет составила 3,51 (2,93–4,16), 3,35 (2,78–4,01) и 2,79 (2,28–3,39) для групп терапии тофацитинибом в дозе 10 мг и 5 мг два раза в сутки и ингибиторами ФНО, соответственно. В исследовании A3921133 риск серьезных (летальных и нелетальных) инфекций был повышен у пациентов старше 65 лет по сравнению с более молодыми пациентами.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция и распределение

Тофацитиниб хорошо всасывается, его биодоступность при приеме внутрь составляет 74 %. Применение тофацитиниба с пищей, богатой жирами, не сопровождалось изменениям площади под кривой «концентрация-время» (AUC), тогда как максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови снижалась на 32 %. В клинических исследованиях тофацитиниб 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 α 1-кислым гликопротеином. Тофацитиниб в равной степени распределяется между эритроцитами и плазмой крови.

Биотрансформация и элиминация

Клиренс тофацитиниба примерно на 70 % осуществляется посредством метаболизма в печени и на 30 % – экскрецией через почки в виде неизмененного тофацитиниба. Метаболизм тофацитиниба преимущественно опосредуется изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP2C19. В исследовании меченного радиоактивным изотопом тофацитиниба, более 65 % от общей циркулирующей радиоактивности приходилось на неизмененный тофацитиниб, а остальные 35 % – на 8 метаболитов (каждый – менее 8 % от общей радиоактивности). Предполагается, что все метаболиты, которые наблюдаются у животных, оказывают $\leq 10\%$ потенциальное ингибирование JAK1/3. У человека не обнаружено 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).

Особые группы пациентов

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

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 день), 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 день. 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 день. 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 gasH2 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 день. 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 гиберномы (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 день. 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 день.

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

Молочная кислота рацемическая

Вода очищенная вода

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.

Хранить в недоступном для детей месте.

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), укупоренные 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

Пфайзер Инк.

235 Ист 42 Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10017, США

Тел.: +1 (212) 733-2323

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

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: Pfizer.Russia@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан
050000, г. Алматы, Медеуский район, пр. 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

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

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/>.