

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

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тофацитиниб

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-красного цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

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

Ревматоидный артрит (РА)

Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным РА с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Псориатический артрит

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

Анкилозирующий спондилоартрит

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

Бляшечный псориаз

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

Язвенный колит

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

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР показан для лечения активного пЮИА у пациентов в возрасте 2 лет и старше.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Анкилозирующий спондилоартрит

Рекомендуемая доза составляет 5 мг 2 раза в сутки.

Ревматоидный артрит (РА)

Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими БПВП.

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

2 таблетки препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 5 мг биоэквивалентны 1 таблетке препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы 1 таблетке препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 10 мг.

Псориатический артрит

Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 2 раза в сутки в комбинации со стандартными синтетическими болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами.

Бляшечный псориаз

Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг 2 раза в сутки (также см. подраздел «Особые категории пациентов»).

2 таблетки препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 5 мг биоэквивалентны 1 таблетке препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы 1 таблетке препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 10 мг.

Язвенный колит

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

2 таблетки препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 5 мг биоэквивалентны 1 таблетке препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы 1 таблетке препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 10 мг.

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

Для рефрактерных пациентов, таких как пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию ингибитором ФНО, следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения с применением поддерживающей дозы 10 мг 2 раза в сутки.

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

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

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР для взрослых пациентов составляет 10 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Тофацитиниб должен применяться только у госпитализированных пациентов и под наблюдением врачей-специалистов, имеющих опыт лечения данного заболевания. Если выписка из стационара происходит до завершения 14-дневного периода лечения, прием тофацитиниба следует прекратить.

2 таблетки препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 5 мг биоэквивалентны 1 таблетке препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы 1 таблетке препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 10 мг.

Коррекция дозы в связи с лабораторными отклонениями

Может потребоваться коррекция дозы или прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая лимфопению, нейтропению и анемию (см. таблицы 1, 2 и 3).

Не рекомендуется начинать терапию препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000 клеток/мм³ или с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл. Для показания «Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19» не рекомендуется начинать терапию у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл. Не рекомендуется начинать терапию препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР у пациентов с количеством лимфоцитов менее 500 клеток/мм³.

Таблица 1. Коррекция дозы при лимфопении

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

Таблица 2. Коррекция дозы при нейтропении

Низкое значение АЧН (см. раздел 4.4)	
Лабораторное значение (клеток/мм ³)	Рекомендации
АЧН>1000	Без изменений
АЧН 500–1000	При стойком снижении показателя до значений в пределах указанного диапазона следует снизить дозу или отменить прием препарата до достижения АЧН более 1000 клеток/мм³. Для пациентов, получающих препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР в дозе 5 мг 2 раза в сутки, приостановить прием препарата. При АЧН более 1000 клеток/мм³ возобновить прием препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Для пациентов, получающих препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР в дозе 10 мг 2 раза в сутки, уменьшить дозу препарата до 5 мг 2 раза в сутки. При АЧН более 1000 клеток/мм³ увеличить прием препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР в дозе 10 мг 2 раза в сутки, основываясь на клиническом ответе на лечение
АЧН<500 (подтверждено при повторной оценке)	Прекращение лечения

Таблица 3. Коррекция дозы при анемии

Низкий уровень гемоглобина (см. раздел 4.4)	
Лабораторное значение (г/дл)	Рекомендации
≥9,0 г/дл и снижение на 2 г/дл или менее	Без изменений
<8,0 г/дл или снижение более чем на 2 г/дл (подтверждено при повторной оценке)	Следует прекратить применение препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР до нормализации гемоглобина

Особые категории пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Если дозировка препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 2 раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени составляет 5 мг 1 раз в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2).

Если дозировка препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 10 мг 2 раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени составляет 5 мг 2 раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2).

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит (РА)

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

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

Псориатический артрит

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы 4.4 и 5.2).

Анкилозирующий спондилоартрит

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы 4.4 и 5.2).

Бляшечный псориаз

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

Язвенный колит

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени коррекция дозы препарата не требуется. Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 2 раза в сутки, если бы при нормальной функции почек пациенту было бы назначено 10 мг 2 раза в сутки; рекомендуемая доза составляет 5 мг 1 раз в сутки, если бы при нормальной функции почек пациенту было бы назначено 5 мг 2 раза в сутки.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени коррекция дозы препарата не требуется. Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки, если бы при

нормальной функции почек пациенту было бы назначено 5 мг 2 раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2).

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

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

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Если дозировка препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 2 раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с нарушением функции печени средней степени составляет 5 мг 1 раз в сутки.

Если дозировка препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 10 мг 2 раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с нарушением функции печени средней степени составляет 5 мг 2 раза в сутки.

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит (РА)

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

Псориазический артрит

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не рекомендуется принимать пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени. Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки для пациентов с нарушением функции печени средней степени (см. разделы 4.4 и 5.2).

Анкилозирующий спондилоартрит

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не рекомендуется принимать пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени. Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки для пациентов с нарушением функции печени средней степени (см. разделы 4.4 и 5.2).

Бляшечный псориаз

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не рекомендуется принимать пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени. У пациентов с нарушением функции печени средней степени доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2).

Язвенный колит

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не рекомендуется принимать пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени. Для пациентов с нарушением функции печени средней степени рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 2 раза в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 10 мг 2 раза в сутки; рекомендуемая доза составляет 5 мг 1 раз в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 5 мг 2 раза в сутки.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не рекомендуется принимать пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени. Для пациентов с нарушением функции печени средней степени доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 5 мг 2 раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2).

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не рекомендуется принимать пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени. Рекомендации по дозировке препарата для пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени представлены в таблице 4 ниже.

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

Лабораторный показатель/ Состояние/ Взаимодействие	Значение	Рекомендации
Лабораторные отклонения		
Абсолютное число лимфоцитов	≥250 клеток/мм ³	Без изменений
	<250 клеток/мм ³	Прекращение лечения
АЧН	≥500 клеток/мм ³	Без изменений
	<500 клеток/мм ³	Прекращение лечения

Лабораторный показатель/ Состояние/ Взаимодействие	Значение	Рекомендации
Гемоглобин	≥8,0 г/дл	Без изменений
	<8,0 г/дл	Прекращение лечения
Уровень трансаминаз	АЛТ или АСТ<5×ВГН	Без изменений
	АЛТ или АСТ≥5×ВГН	Временно прекратить лечение, провести обследование и рассмотреть возможность отмены тофацитиниба
Белые кровяные клетки	≥1000 клеток/мм ³	Без изменений
	<1000 клеток/мм ³	Прекращение лечения
Особые категории пациентов		
Нарушение функции печени		
	Нарушение функции печени легкой степени	Без изменений
	Нарушение функции печени средней степени	5 мг 2 раза в сутки
Нарушение функции почек		
	Нарушение функции почек легкой степени (рСКФ≥60 мл/мин/1,73 м ² и <90 мл/мин/1,73 м ²)	Без изменений
	Нарушение функции почек тяжелой степени (рСКФ<30 мл/мин/1,73 м ²) или средней степени (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²)	5 мг 2 раза в сутки
Лекарственные взаимодействия		
	Одновременное применение с сильными ингибиторами СYP3A4 или комбинацией умеренного ингибитора СYP3A4 и сильного ингибитора СYP2C19	5 мг 2 раза в сутки

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

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

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

Для показаний с максимальной рекомендуемой дозой препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 5 мг 2 раза в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы СYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СYP3A4 и сильному ингибированию

СУР2С19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки.

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит (РА)

У пациентов, получающих сильные ингибиторы изофермента СУР3А4 (например, кетоконазол), доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не должна превышать 5 мг 1 раз в сутки.

У пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, способных умеренно ингибировать изофермент СУР3А4 и активно ингибировать изофермент СУР2С19 (например, флуконазол), доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не должна превышать 5 мг 1 раз в сутки.

Псориатический артрит

Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы СУР3А4 (например, кетоконазол). Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СУР3А4 и сильному ингибированию СУР2С19 (например, флуконазол).

Анкилозирующий спондилоартрит

Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы СУР3А4 (например, кетоконазол). Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СУР3А4 и сильному ингибированию СУР2С19 (например, флуконазол).

Бляшечный псориаз

Дозировка препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы СУР3А4 (например, кетоконазол). Дозировка препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СУР3А4 и сильному ингибированию СУР2С19 (например, флуконазол).

Язвенный колит

Для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), дозу препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР следует уменьшить до 5 мг 2 раза в сутки, если пациент принимает 10 мг 2 раза в сутки; дозу препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР следует уменьшить до 5 мг 1 раз в сутки, если пациент принимает 5 мг 2 раза в сутки.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

У пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, которые приводят как к умеренному ингибированию CYP3A4, так и к сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки, если доза при нормальной функции почек составляет 5 мг 2 раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2).

Одновременное применение с индукторами цитохрома P450 (CYP3A4)

Одновременное применение препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР и сильных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина) может приводить к снижению или утрате клинической эффективности (см. раздел 4.5). Одновременное применение препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР и сильных индукторов изофермента CYP3A4 не рекомендуется.

Бляшечный псориаз у пациентов японской и корейской национальностей

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

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

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

Дети

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

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

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

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 2 раза в сутки (см. таблицу 5).

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

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

Способ применения

Внутри вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к тофацитинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелое нарушение функции печени (см. раздел 4.2);
- инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции);
- одновременное применение живых вакцин;
- следует избегать одновременного применения тофацитиниба с биологическими препаратами, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-12/ИЛ-23, антиинтегрины, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также сильные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции;
- тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные тяжелые инфекционные заболевания;
- клиренс креатинина менее 40 мл/мин;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

Тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки противопоказан пациентам, у которых есть одно или несколько из следующих состояний:

- использование комбинированных гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии;
- сердечная недостаточность;
- венозная тромбоэмболия (ВТЭ) в анамнезе, а именно тромбоэмболия глубоких вен или

легочная эмболия (ЛЭ);

- наследственное нарушение свертываемости крови;
- злокачественное новообразование;
- пациенты, подвергающиеся значительным хирургическим вмешательствам.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

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

Комбинированное применение с другими противоревматическими препаратами

Применение тофацитиниба не изучалось и его применения следует избегать у пациентов с РА в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПРП), такими как ингибиторы ФНО, антагонисты интерлейкина ИЛ-1R, антагонисты ИЛ-6R, моноклональные антитела к CD20, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты, например азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.

При применении тофацитиниба в комбинации с метотрексатом наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений, чем при применении тофацитиниба в виде монотерапии.

Применение тофацитиниба не изучалось и его применения следует избегать у пациентов с пЮИА в комбинации с биологическими БПРП, такими как антагонисты ИЛ-6R, селективные модуляторы ко-стимуляции, и высокоактивными иммунодепрессантами, например азатиоприн и циклоспорин, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.

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

Общие инфекции

Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми на фоне применения тофацитиниба у пациентов с РА, были инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит (4,1 % и 3,4 % соответственно).

Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми в течение первых 12–16 недель терапии тофацитинибом пациентов с псориазом, были назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит в 7 % и 8 % случаев при применении тофацитиниба в дозах 5 мг и 10 мг 2 раза в сутки соответственно и инфекции верхних дыхательных путей в 4 % и 5 % случаев при применении тофацитиниба в дозах 5 мг и 10 мг 2 раза в сутки соответственно).

Серьезные инфекции

У пациентов, получающих иммуномодуляторы, включая биологические препараты и тофацитиниб, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями. Самые частые серьезные инфекции, отмеченные при применении тофацитиниба, включают пневмонию, инфекцию мочевыводящих путей, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес, бронхит, септический шок, дивертикулит, гастроэнтерит, аппендицит и сепсис. Из числа оппортунистических инфекций при применении тофацитиниба отмечены случаи развития туберкулеза и других микобактериальных инфекций, криптококкоза, гистоплазмоза, кандидоза пищевода, опоясывающего лишая с поражением различных дерматомов, цитомегаловирусной инфекции, ВК-вирусной инфекции и листериоза. У некоторых пациентов с РА отмечали диссеминированные заболевания чаще всего при одновременном применении иммуномодуляторов – метотрексата или глюкокортикостероидов, которые сами по себе и в дополнение к основному заболеванию РА могут предрасполагать к развитию инфекций. Также возможно развитие и иных серьезных инфекций, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (КИ) (например, кокцидиомикоза).

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

За исключением новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, тофацитиниб не следует назначать пациентам с подозреваемыми или подтвержденными активными системными бактериальными, грибковыми или вирусными инфекциями, включая помимо прочего, активную инфекцию опоясывающего герпеса; подтвержденный активный туберкулез или историю неадекватно леченого туберкулеза; подтвержденные HBV, HCV или ВИЧ инфекции. Перед применением тофацитиниба следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с активными серьезными инфекциями, кроме новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, с хронической или рецидивирующей инфекцией, после контакта с больным туберкулезом, наличием тяжелой или оппортунистической инфекции в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу или микозам, а также у пациентов с предрасположенностью к развитию инфекции. Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии тофацитинибом. Тофацитиниб следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис, до тех пор, пока не будет установлен контроль над состоянием пациента. При развитии новой инфекции на фоне применения тофацитиниба пациент подлежит быстрому и полному диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, страдающим иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение.

Поскольку пожилые пациенты и пациенты с сахарным диабетом обычно характеризуются более высокой частотой развития инфекций, в подобных случаях также следует соблюдать осторожность. Также рекомендуется соблюдать осторожность при применении тофацитиниба у пациентов с хроническими заболеваниями легких, так как они могут быть более подвержены инфекциям. В КИ и во время пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития интерстициального заболевания легких (в некоторых случаях с летальным исходом) у пациентов, получающих терапию тофацитинибом, ингибитором янус-киназ. Тем не менее, роль ингибирования янус-киназы неизвестна.

Риск инфекции может повышаться при увеличении степени тяжести лимфопении. В этом случае при оценке индивидуального риска развития инфекции следует принимать во внимание количество лимфоцитов. Условия отмены 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, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу.

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

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

Перед началом терапии тофацитинибом у пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, при отсутствии подтверждения адекватного курса противотуберкулезной терапии, а также у пациентов с отрицательным результатом исследования на латентный туберкулез, но наличием факторов риска туберкулезной инфекции, следует провести соответствующую противотуберкулезную терапию. При принятии решения относительно необходимости проведения противотуберкулезной терапии у каждого конкретного пациента рекомендуется проконсультироваться с фтизиатром.

Пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития признаков туберкулеза, включая пациентов с отрицательным результатом теста на латентный туберкулез до начала терапии.

Реактивация вирусных инфекций

Реактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в КИ тофацитиниба. В одном крупном рандомизированном исследовании безопасности PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдалось увеличение случаев опоясывающего герпеса по сравнению с ингибитором ФНО. В пострегистрационных исследованиях сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших терапию тофацитинибом. Влияние тофацитиниба на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатиты В и С исключали из КИ. Перед началом терапии тофацитинибом следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита.

В КИ тофацитиниба у представителей японской и корейской национальностей отмечаются более частые случаи развития опоясывающего герпеса, чем у представителей других национальностей.

Частота появления опоясывающего герпеса может увеличиться у пациентов с длительным анамнезом РА, которые ранее получали два и более биологических БПВП; у пациентов с АЧН менее 1000 клеток/мм³.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

ВТЭ наблюдалась у пациентов, принимавших тофацитиниб в КИ и в пострегистрационный период. В одном крупном рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, с хотя бы одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска, пациенты получали лечение тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в сутки, тофацитинибом в дозе 10 мг 2 раза в сутки или ингибитором ФНО. В данном исследовании наблюдалось дозозависимое повышение частоты развития ЛЭ у пациентов, которые получали терапию тофацитинибом, в сравнении с терапией ингибиторами ФНО (см. раздел 4.8). Многие случаи ЛЭ были серьезными и некоторые случаи имели летальный исход.

Случаи ЛЭ в этом исследовании были зарегистрированы чаще у пациентов, принимающих тофацитиниб, по сравнению с другими исследованиями тофацитиниба (см. раздел 4.8).

Случаи тромбоза глубоких вен наблюдались во всех трех группах пациентов данного исследования (см. раздел 4.8).

Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоэмболических явлений до начала лечения и периодически во время лечения. Необходимо применять тофацитиниб с осторожностью у пожилых пациентов и у пациентов, имеющих другие факторы риска (см. раздел 4.2). Необходимо безотлагательно проводить оценку пациентов с признаками и симптомами ВТЭ и отменить тофацитиниб у пациентов с подозреваемой ВТЭ, вне зависимости от применяемой дозы или показания.

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

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

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

Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)

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

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания (за исключением рака кожи, не относящиеся к меланоме (РКНМ))

Перед началом терапии тофацитинибом пациентов с существующим злокачественным новообразованием или данными о злокачественном новообразовании в анамнезе, кроме излеченного немеланомного рака кожи (НМРК), или при рассмотрении возможности продолжения терапии тофацитинибом у пациентов со злокачественным новообразованием следует учитывать риски и преимущества лечения тофацитинибом. Существует возможность, что тофацитиниб влияет на защиту организма от злокачественных новообразований.

Анкилозирующий спондилоартрит

В комбинированной популяции безопасности, состоящей из одного плацебо-контролируемого КИ фазы 2 и одного плацебо-контролируемого КИ фазы 3, среди пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом у 420 пациентов, получавших

тофацитиниб до 48 недель (233 пациенто-лет наблюдения), не были выявлены злокачественные новообразования, за исключением РКНМ.

У пациентов, получавших лечение тофацитинибом, были зарегистрированы случаи лимфомы. Случаи лимфомы также были зарегистрированы у пациентов, получавших тофацитиниб в большом рандомизированном исследовании PASS, с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на то, что у пациентов с РА, особенно с высокоактивной формой заболевания, и у пациентов с псориазом может наблюдаться более высокий риск (в несколько раз выше) развития лимфомы по сравнению с общей популяцией, роль тофацитиниба, если таковая имеется, в развитии лимфомы не установлена.

Рак легких наблюдался у пациентов, получавших тофацитиниб. Рак легких также наблюдался у пациентов, получавших тофацитиниб в большом рандомизированном исследовании PASS, с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение случаев рака легких наблюдалось у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки по сравнению с ингибитором ФНО. Из 30 случаев рака легких, зарегистрированных в исследовании у пациентов, принимавших тофацитиниб, все, кроме двух, были у пациентов, которые курят в настоящее время или курили в прошлом. Пациенты с РА могут подвергаться более высокому риску развития рака легких, чем общая популяция.

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

Влияние терапии тофацитинибом на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов пожилого возраста; пациентов, которые курят или курили в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований.

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

Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)

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

Случаи перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

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

Тофацитиниб следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ. В КИ анкилозирующего спондилоартрита не было выявлено случаев перфорации органов ЖКТ среди 420 пациентов, получавших тофацитиниб в течение до 48 недель (233 пациенто-лет наблюдения).

Переломы

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

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

В большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний переломы наблюдались в группах лечения тофацитинибом и ингибиторами ФНО. Следует проявлять осторожность у пациентов с известными факторами риска переломов, таких как пожилые пациенты, пациенты женского пола и пациенты, принимающие кортикостероиды.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний

Пациенты с РА подвержены повышенному риску возникновения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, и у таких пациентов следует контролировать факторы риска (например, артериальную гипертензию и гиперлипидемию) в рамках обычного стандартного лечения.

Ферменты печени

При лечении тофацитинибом у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения уровней печеночных ферментов. Следует с вниманием подходить к вопросу о начале лечения тофацитинибом у пациентов с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), особенно при начале применения препарата в комбинации с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как метотрексат. 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

У пациентов, принимающих тофацитиниб, наблюдались такие реакции гиперчувствительности как ангионевротический отек и крапивница. Некоторые случаи оценивались как серьезные. Большинство реакций возникало у пациентов с множественной аллергией в анамнезе. В случае возникновения серьезной реакции гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить применение тофацитиниба до

выявления потенциальной причины или причин. Пациенты с подтвержденной аллергией на тофацитиниб не должны принимать препарат.

Лабораторные показатели

Лимфоциты: случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³ были связаны с увеличением частоты серьезных инфекций, которые потребовали терапии. Не рекомендуется начинать терапию тофацитинибом у пациентов с низким числом лимфоцитов (то есть менее 500 клеток/мм³). Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³, лечение тофацитинибом не рекомендуется. Уровень лимфоцитов необходимо контролировать на исходном уровне и затем каждые 3 месяца (см. раздел 4.2).

Нейтрофилы: лечение тофацитинибом сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (<2000 клеток/мм³) по сравнению с плацебо. Начинать лечение тофацитинибом пациентов с низким числом нейтрофилов (АЧН менее 1000 клеток/мм³) не рекомендуется. У пациентов, получающих тофацитиниб в дозировке 10 мг 2 раза в сутки, со стойким снижением АЧН до 500–1000 клеток/мм³ следует снизить дозу тофацитиниба до 5 мг 2 раза в сутки до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм³. У пациентов, получающих тофацитиниб в дозировке 5 мг 2 раза в сутки, со стойким снижением АЧН до 500–1000 клеток/мм³ следует прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм³. У пациентов с подтвержденным АЧН менее 500 клеток/мм³ лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать на исходном уровне и через 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. разделы 4.2 и 4.8).

Гемоглобин: не рекомендуется начинать терапию тофацитинибом у пациентов с низким уровнем гемоглобина (менее 9 г/дл). Лечение тофацитинибом следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл, либо при снижении уровня гемоглобина на 2 г/дл и более на фоне лечения. Уровень гемоглобина следует контролировать на начальном этапе терапии, через 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. раздел 4.2).

Липиды: лечение тофацитинибом сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Повышение общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП также было зарегистрировано в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с

одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Оценку липидных показателей следует выполнять по прошествии около 4–8 недель после начала терапии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии тофацитинибом позволяет достичь исходных показателей.

Вакцинация

Информация по вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим тофацитиниб, до настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с тофацитинибом. Рекомендуется, чтобы до начала применения тофацитиниба все пациенты выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. Промежуток между вакцинацией живыми вакцинами и началом терапии тофацитинибом должен соответствовать имеющимся руководствам по вакцинации в отношении пациентов, получающих терапию иммуномодулирующими препаратами. Согласно этим руководствам, если вводится живая вакцина от опоясывающего герпеса (*herpes zoster*), ее следует вводить только пациентам с документированным в анамнезе случаем заболевания ветряной оспой или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы. Вакцинацию следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими препаратами, такими как тофацитиниб.

Пациенты с нарушением функции почек

В КИ тофацитиниб не изучали у пациентов с исходным клиренсом креатинина менее 40 мл/мин (расчет производился по формуле Кокрофта-Голта) (см. раздел 4.3).

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

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

Пациенты пожилого возраста

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

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

Тофацитиниб изучался только у госпитализированных взрослых пациентов, которым не требовалась неинвазивная вентиляция, инвазивная механическая вентиляция или ЭКМО. Тофацитиниб не должен применяться у пациентов, которым в начале терапии требуется неинвазивная вентиляция, инвазивная механическая вентиляция или ЭКМО.

Содержание лактозы

Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИРАР в составе вспомогательных веществ содержит лактозы моногидрат (см. раздел 2). Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, влияющие на применение тофацитиниба

Поскольку тофацитиниб метаболизируется под действием изофермента CYP3A4, весьма вероятно взаимодействие с препаратами, ингибирующими или индуцирующими данный изофермент. При одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом), а также при одновременном применении с одним или несколькими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и сильными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазолом) экспозиция тофацитиниба увеличивается (см. раздел 4.2). Одновременное применение кетоконазола (сильного ингибитора изофермента CYP3A4) и однократной дозы тофацитиниба повышает площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальную концентрацию в плазме крови ($C_{\max}$) тофацитиниба на 103 % и 16 % соответственно. Одновременное применение флуконазола (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4, а также сильного ингибитора изофермента CYP2C19) увеличивает AUC и $C_{\max}$ тофацитиниба на 79 % и 27 % соответственно.

При одновременном применении тофацитиниба с сильным ингибитором изофермента CYP3A4 или комбинацией умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 и сильного ингибитора изофермента CYP2C19 необходима коррекция дозы тофацитиниба (см. раздел 4.2).

При одновременном применении с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином) экспозиция тофацитиниба уменьшается. Одновременное

применение рифампицина (сильного индуктора изофермента CYP3A4) снижает AUC и $C_{\max}$ тофацитиниба на 84 % и 74 % соответственно (см. раздел 4.2).

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

Применение тофацитиниба не рекомендуется у пациентов, принимающих сильный индуктор изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, Зверобой продырявленный) или у пациентов, которые прекратили прием сильного индуктора изофермента CYP3A4 менее чем за 28 дней или 5 периодов полувыведения до приема первой дозы тофацитиниба. Одновременное применение такролимуса (слабого ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC тофацитиниба на 21 % и снижает $C_{\max}$ тофацитиниба на 9 %. Одновременное применение циклоспорина (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC тофацитиниба на 73 % и снижает $C_{\max}$ тофацитиниба на 17 %. Одновременное многократное применение тофацитиниба и сильных иммунодепрессантов у пациентов с РА, псориазом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилоартритом, язвенным колитом или пЮИА не изучалось.

Одновременное применение с метотрексатом в дозе 15–25 мг 1 раз в неделю не оказывает влияния на фармакокинетику тофацитиниба.

Взаимодействия, при которых тофацитиниб влияет на фармакокинетику других лекарственных препаратов

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

Данные *in vitro* показывают, что тофацитиниб не ингибирует активность основного фермента человека, метаболизирующего лекарственные препараты, уридин-5-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УГТ) [УГТ1A1, УГТ1A4, УГТ1A6, УГТ1A9 и УГТ2B7], в концентрациях, в 250 раз превышающих равновесную $C_{\max}$ общего тофацитиниба,

возникающую при применении тофацитиниба в дозах 5 мг и 10 мг 2 раза в сутки у пациентов с РА, псориатическим артритом, псориазом, язвенным колитом и пЮИА.

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

Одновременное применение с тофацитинибом не оказывало влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов, левоноргестрела и этинилэстрадиола у здоровых женщин. Одновременное применение тофацитиниба с метотрексатом в дозе 15–25 мг 1 раз в неделю приводило к снижению значений AUC и $C_{\max}$ метотрексата на 10 % и 13 % соответственно. Данные изменения фармакокинетики метотрексата не требовали коррекции дозы либо подбора индивидуальных доз метотрексата.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом/Контрацепция у женщин

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

Беременность

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения тофацитиниба у беременных женщин не проводились.

В доклинических исследованиях было показано, что тофацитиниб обладает тератогенным действием у крыс и кроликов и влияет на пре- и постнатальное развитие потомства.

Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с РА, псориатическим артритом и псориазом, были серьезные инфекции.

В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций при язвенном колите были нарушения со стороны ЖКТ и инфекции.

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

Ревматоидный артрит (РА)

У пациентов с РА самые частые нежелательные реакции на протяжении первых 3 месяцев контролируемых КИ (с развитием более чем у 2 % пациентов, получавших монотерапию тофацитинибом или его комбинацию с БПВП), включали головную боль, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, артериальную гипертензию, тошноту и диарею.

Отмена терапии в течение первых 3 месяцев в связи с любой нежелательной реакцией на протяжении двойных слепых плацебо-контролируемых исследований или исследований с метотрексатом в качестве препарата контроля потребовалась в 3,8 % случаев для пациентов из группы тофацитиниба и в 3,2 % случаев для пациентов из группы плацебо. Самыми частыми нежелательными реакциями, которые привели к отмене тофацитиниба,

были инфекции. Самые частые инфекции, приводящие к отмене терапии, включали опоясывающий герпес и пневмонию.

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

Пациенты были рандомизированы в открытом режиме и получали тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки, тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки или ингибитор ФНО (из ингибиторов ФНО применялся или этанерцепт в дозе 50 мг 1 раз в неделю, или адалимумаб в дозе 40 мг 1 раз в две недели) в соотношении 1:1:1. Первичными конечными точками считались подтвержденные злокачественные новообразования (исключая НМРК) и подтвержденные существенные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы. Кумулятивная заболеваемость и статистическая оценка конечных точек маскированы. Дизайн исследования основан на подсчете количества случившихся событий и также требует, чтобы, по меньшей мере, 1500 пациентов закончили наблюдение в течение 3 лет. Лечение тофацитинибом в дозе 10 мг 2 раза в сутки было прекращено, и пациентов переключали на лечение тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в сутки из-за полученной информации о дозозависимом повышении частоты развития ЛЭ.

Псориатический артрит

При активном псориатическом артрите наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в течение первых 12 недель в плацебо-контролируемых КИ (возникающими у ≥ 2 % пациентов, получавших тофацитиниб, с частотой не менее чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо) были бронхит, диарея, диспепсия, повышенная утомляемость, головная боль, назофарингит, фарингит.

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

принимающих плацебо. Наиболее распространенной инфекцией, которая приводила к прекращению терапии, был синусит.

Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активным псориатическим артритом, проходивших лечение тофацитинибом, соответствует профилю безопасности у пациентов с РА.

Анкилозирующий спондилоартрит

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

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

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

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

Бляшечный псориаз

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

Количество пациентов, у которых терапию тофацитинибом необходимо было отменить вследствие развития нежелательных реакций в течение первых 12–16 недель терапии, в КИ составляло 3 % по сравнению с 4 % пациентов, получающих плацебо.

Наиболее частыми инфекциями, приводящими к отмене терапии, были пневмония, инфекции мочевыводящих путей и опоясывающий герпес.

Язвенный колит

Нежелательные реакции, которые развивались не менее, чем у 2 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки, с частотой не менее, чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо, в исследованиях индукционной терапии (исследования OCTAVE Induction-I, OCTAVE Induction-II и OCTAVE SUSTAIN) представляли собой повышение уровня КФК в плазме крови, назофарингит, пирексию и головную боль.

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

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

В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии наиболее частая причина прекращения исследования заключалась в ухудшении язвенного колита. За исключением прекращения приема препарата по причине ухудшения язвенного колита, доля пациентов, прекративших лечения из-за каких-либо нежелательных реакций, составила менее 5 % в

любой из групп пациентов, принимавших тофацитиниб или плацебо в этих исследованиях.

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

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены по классам систем и органов и распределены по частоте на следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Таблица 6. Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе КИ

Инфекции* и инвазии	
<i>Часто</i>	Пневмония, опоясывающий герпес, бронхит, грипп, синусит, инфекции мочевого тракта, назофарингит, фарингит
<i>Нечасто</i>	Туберкулез (в том числе диссеминированный туберкулез), дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, вирусная инфекция, простой герпес, вирусный гастроэнтерит
<i>Редко</i>	Сепсис, туберкулез центральной нервной системы (ЦНС) ^а , энцефалит ^а , некротизирующий фасциит ^а , криптококковый менингит ^а , диссеминированный туберкулез, уросепсис ^а , пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jiroveci</i> , пневмококковая пневмония ^а , бактериальная пневмония, стафилококковая бактериемия ^а , атипичная инфекция, вызванная микобактериями ^а , инфекция, вызванная комплексом <i>Mycobacterium avium</i> ^а , цитомегаловирусная инфекция, бактериемия ^а , бактериальный артрит ^б
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
<i>Нечасто</i>	Рак легкого, рак кожи, не связанный с меланомой ^а
<i>Редко</i>	Лимфома
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
<i>Часто</i>	Анемия
<i>Нечасто</i>	Лейкопения, нейтропения ^{**} , лимфопения ^{***}

Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	Гиперчувствительность ^г
Нарушения метаболизма и питания	
Часто	Гиперлипидемия
Нечасто	Дислипидемия, дегидратация
Психические нарушения	
Нечасто	Бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головная боль
Нечасто	Парестезия
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	Повышение артериального давления
Нечасто	Венозная тромбоэмболия ^д
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто	Кашель
Нечасто	Одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто	Боль в животе, рвота, гастрит, диарея, тошнота, диспепсия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто	Жировой гепатоз
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Сыпь, акне
Нечасто	Кожный зуд, эритема
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Часто	Артралгии
Нечасто	Боль в мышцах и костях, тендинит, отек суставов, мышечное напряжение
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	Лихорадка, утомляемость, периферические отеки
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	Повышение концентрации гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), КФК, холестерина крови (в КИ впервые отмечались после первого месяца терапии и в дальнейшем оставались стабильными), повышение массы тела
Нечасто	Повышение активности ферментов печени ^е , повышение активности трансаминаз, повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушение функциональных проб печени, повышение концентрации ЛПНП
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Нечасто	Растяжение связок, растяжение мышц

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

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

*** Подтвержденные случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³ сопровождались увеличением частоты подвергавшихся лечению и серьезных инфекций.

§ При повышении активности печеночных ферментов снижение дозы сопутствующего БПВП, отмена или снижение дозы тофацитиниба приводила к уменьшению или нормализации данного параметра.

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

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

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

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

^д Венозная тромбоэмболия (например, тромбоэмболию легочной артерии, тромбоз глубоких вен, тромбоз вен сетчатки).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 сообщений 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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Опыт передозировки при применении тофацитиниба отсутствует.

Лечение

Лечение – симптоматическое и поддерживающее. В случае передозировки рекомендуется контроль состояния пациента на предмет развития признаков и симптомов нежелательных

реакций. При развитии нежелательных реакций, следует назначить соответствующую терапию. Специфического антидота не существует.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты

Код АТХ: L04AA29

Механизм действия

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

Как ингибитор янус-киназы-1/тирозин-киназы-2-зависимой передачи сигналов ИФН-α, тофацитиниб будет модулировать выработку и действие ИФН-α. Тофацитиниб также напрямую ингибирует передачу сигналов ИЛ-6, важного медиатора лихорадки и реагентов острой фазы, и некоторых цитокинов (а именно, ИЛ-15, ИЛ-21, ИЛ-23), что, в свою очередь, снижает количество цитокинов, выделяемых Т-хелперными клетками 17 типа (то

есть ФНО- α , ИЛ-17а, ИЛ-17f, ИЛ-22), которые участвуют в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома. Кроме того, тофацитиниб напрямую подавляет передачу сигналов ИФН- γ , ИЛ-2 и ИЛ-12, участвующих в дифференцировке Т-хелперных клеток 1 типа, что, в свою очередь, снижает количество цитокинов, высвобождаемых Т-хелперными клетками 1 типа (то есть ФНО- α , ИЛ-2, ИФН- γ). Таким образом, ожидается, что действие тофацитиниба на нескольких контрольных точках уменьшит многие провоспалительные пути, ведущие к прогрессирующему повреждению легких, проявлению новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19.

Фармакодинамические эффекты

Лечение тофацитинибом сопровождается дозозависимым снижением количества циркулирующих натуральных киллеров CD16/56+. Расчетное максимальное снижение достигается по прошествии около 8–10 недель после начала терапии. Описанные изменения обычно разрешаются спустя 2–6 недель после окончания терапии. Лечение тофацитинибом сопровождалось дозозависимым увеличением количества В-клеток. Изменения количества циркулирующих Т-лимфоцитов и их субпопуляций были незначительными и непостоянными. Клиническое значение этих изменений неизвестно. Изменение общего уровня IgG, М и А в сыворотке крови на протяжении 6-месячного периода лечения пациентов с РА было небольшим, независимым от дозы и сходным с таковым при применении плацебо.

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

Аналогичные изменения наблюдались у пациентов с псориазом.

Аналогичные изменения в Т-клетках, В-клетках и СРБ в сыворотке крови наблюдались у пациентов с активным псориатическим артритом, однако обратимость не оценивали. Сумму сывороточных иммуноглобулинов не оценивали у пациентов с активным псориатическим артритом.

5.2. Фармакокинетические свойства

Профиль фармакокинетики тофацитиниба характеризуется быстрым всасыванием (максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 0,5–1 ч), быстрым выведением (период полувыведения составляет около 3 ч) и пропорциональным дозе

увеличением системной экспозиции. Равновесная концентрация достигается в течение 24–48 ч с незначительным накоплением после приема тофацитиниба 2 раза в сутки.

Абсорбция

Тофацитиниб хорошо всасывается, а его биодоступность составляет 74 %. Применение тофацитиниба с пищей, богатой жирами, не сопровождалось изменениями AUC, тогда как $C_{\max}$ в плазме крови снижается на 32 %. В КИ тофацитиниб применяли вне зависимости от приема пищи.

Распределение

Связывание тофацитиниба с белками плазмы крови составляет приблизительно 40 %. Тофацитиниб преимущественно связывается с альбумином и не связывается с $\alpha 1$ -кислым гликопротеином. Тофацитиниб в равной степени распределяется между эритроцитами и плазмой крови.

Биотрансформация

Метаболизм тофацитиниба преимущественно опосредуется изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP2C19. В исследовании меченного радиоактивным изотопом тофацитиниба более 65 % от общей циркулирующей радиоактивности приходилось на неизмененный тофацитиниб, а остальные 35 % – на 8 метаболитов (на долю каждого из которых приходилось менее 8 % от общей радиоактивности). Предполагается, что все метаболиты, которые наблюдаются у животных, оказывают ≤ 10 % потенциальное ингибирование янус-киназы 1/3. У человека не обнаружено стереоконверсии тофацитиниба. Фармакологическая активность связана с неметаболизированным тофацитинибом.

Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что тофацитиниб является субстратом для белка множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR), но не для белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP), полипептидного переносчика органических анионов 1B1 и 1B3 (OATP) или OCT1 и OCT2, и в клинически значимых концентрациях не является ингибитором MDR1, OAT P1B1/1B3, OCT2, переносчиков органических анионов 1 и 3 типа (OAT) или белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP).

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Пациенты с ревматоидным артритом (РА)

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

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

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

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

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

Пациенты с активным псориатическим артритом

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

Пациенты с активным анкилозирующим спондилоартритом

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом показал отсутствие клинически значимых различий в воздействии тофацитиниба в зависимости от возраста, веса, пола и расы. У пожилых пациентов в возрасте 64 лет клиренс тофацитиниба был на 11 % ниже по сравнению с пациентами в среднем возрасте 40 лет. По оценкам, у пациентов женского пола клиренс тофацитиниба на 2 % выше, чем у пациентов мужского пола, а у пациентов монголоидной расы клиренс

тофацитиниба на 10 % ниже, чем у пациентов других рас. По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с анкилозирующим спондилоартритом (коэффициент вариации в %) составляет примерно 28 %.

Пациенты с псориазом

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

Пациенты с активным язвенным колитом

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с язвенным колитом не выявил клинически значимых изменений уровня воздействия тофацитиниба (AUC) в зависимости от возраста, массы тела, пола и расовой принадлежности. Воздействие у женщин было на 15 % выше, чем у мужчин, а также воздействие у пациентов монголоидной расы было на 7,3 % выше, чем у пациентов других рас. Наблюдалась зависимость между массой тела и объемом распределения, приводящая к более высокой $C_{\max}$ и более низкой $C_{\min}$ у пациентов с меньшей массой тела. Тем не менее, это различие не считается клинически значимым. По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с язвенным колитом (коэффициент вариации в %) составляет приблизительно 23 % и 25 % при приеме тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки и в дозе 10 мг 2 раза в сутки соответственно.

Пациенты с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом с нЮИА

Популяционный фармакокинетический анализ, основанный на результатах исследований при применении таблеток тофацитиниба 5 мг, покрытых пленочной оболочкой, 2 раза в сутки, показал, что наблюдалась зависимость между массой тела и клиренсом тофацитиниба/объемом распределения, приводящая к более низким значениям клиренса и

объема распределения у пациентов с меньшей массой тела. Имеющиеся данные указывают на отсутствие клинически значимых различий в воздействии тофацитиниба (AUC) в зависимости от возраста, расы, пола, типа пациента или исходной тяжести заболевания. По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с пЮИА (коэффициент вариации в %) составляет примерно 24 %.

Пациенты с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Дети

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза

Лактозы моногидрат

Титана диоксид (E171)

Триацетин

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза

Лактозы моногидрат

Титана диоксид (E171)

Триацетин

Краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки и специальное оборудование для использования, введения или имплантации

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из комбинированного материала на основе полиамида/алюминиевой фольги/поливинилхлорида (ПА/Алю/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ИИХР»

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

Тел./факс: +7 (495) 995-49-41

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ИИХР»

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

Тел./факс: +7 (495) 995-49-41

E-mail: iihhr@iihr.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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