

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тофара, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Тофара, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тофацитиниб.

Тофара, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3, 4.4).

Тофара, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Тофара, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Тофара, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Тофара применяется по показаниям:

Ревматоидный артрит (РА)

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

Псориатический артрит

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

Анкилозирующий спондилоартрит (АС)

Препарат Тофара показан для лечения взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС) с неадекватным ответом на один или несколько БПВП.

Бляшечный псориаз

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

Язвенный колит

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

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Препарат Тофара показан для лечения активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (пЮИА) у пациентов в возрасте 2 лет и старше.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Анкилозирующий спондилоартрит (АС)

Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день.

Ревматоидный артрит (РА)

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

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

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

Псориатический артрит

Рекомендуемая доза препарата Тофара составляет 5 мг два раза в сутки в комбинации со стандартными синтетическими болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами (сБМАРП).

Бляшечный псориаз

Рекомендованная доза препарата Тофара для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки (см. «Особые категории пациентов» данного раздела).

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

Язвенный колит

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

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

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

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 два раза в сутки.

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

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

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

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

Две таблетки препарата Тофара 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Тофара 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Тофара 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 Тофара у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1 000/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 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 повторным анализом)	Прекращение лечения.

Таблица 2. Коррекция дозы при нейтропении

Низкое значение АЧН (см. раздел 4.4)	
Лабораторное значение (клеток/мм ³)	Рекомендации
АЧН $> 1\,000$	Без изменений.
АЧН 500–1 000	При стойком снижении в этом диапазоне следует снизить дозу или отменить прием до достижения АЧН более 1 000 клеток/мм ³ . Для пациентов, получающих препарат Тофара в дозе 5 мг два раза в сутки, приостановить прием препарата. При АЧН более

Низкое значение АЧН (см. раздел 4.4)	
Лабораторное значение (клеток/мм ³)	Рекомендации
	1 000 клеток/мм³ возобновить прием препарата Тофара в дозе 5 мг два раза в сутки. Для пациентов, получающих препарат Тофара в дозе 10 мг два раза в сутки, уменьшить дозу препарата до 5 мг два раза в сутки. При АЧН более 1000 клеток/мм³ увеличить прием препарата Тофара в дозе 10 мг два раза в сутки, основываясь на клиническом ответе на лечение.
АЧН <500 (подтверждено при повторной оценке)	Прекращение лечения.

Таблица 3. Коррекция дозы при анемии

Низкое значение гемоглобина (см. раздел 4.4)	
Лабораторное значение (г/дл)	Рекомендации
≥ 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 Тофара до нормализации уровня гемоглобина.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Если дозировка препарата Тофара составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг один раз в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2). Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Если дозировка препарата Тофара составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг два раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2). Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит (РА)

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

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

Псориатический артрит

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата Тофара составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы 4.4 и 5.2).

Анкилозирующий спондилоартрит (АС)

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

Бляшечный псориаз

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени доза препарата Тофара не должна превышать 5 мг два раза в сутки (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы 4.4 и 5.2).

Язвенный колит

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

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. Для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) рекомендуемая доза препарата Тофара составляет 5 мг один раз в сутки, если бы при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 5 мг два раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2).

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит (РА)

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

Псориаз

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофара не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендуемая доза препарата Тофара составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени (см. разделы 4.4 и 5.2).

Анкилозирующий спондилоартрит (АС)

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофара не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендуемая доза препарата Тофара составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции средней степени (см. разделы 4.4 и 5.2).

Бляшечный псориаз

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофара не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени доза препарата Тофара не должна превышать 5 мг два раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2).

Язвенный колит

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

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофара не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Для пациентов с нарушениями печеночной функции средней степени рекомендуемая доза препарата Тофара составляет 5 мг один раз в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 5 мг два раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2).

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

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

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

Лабораторный показатель/ Состояние/Взаимодействие	Значение	Рекомендация
Лабораторные отклонения		
Абсолютное число лимфоцитов	≥ 250 клеток/мм ³	Без изменений
	< 250 клеток/мм ³	Прекращение лечения
Абсолютное число нейтрофилов	≥ 500 клеток/мм ³	Без изменений
	< 500 клеток/мм ³	Прекращение лечения
Гемоглобин	$\geq 8,0$ г/дл ³	Без изменений
	$< 8,0$ г/дл ³	Прекращение лечения
Уровень трансаминаз	АЛТ или АСТ $< 5 \times$ ВГН	Без изменений
	АЛТ или АСТ $\geq 5 \times$ ВГН	Временно прекратить лечение, провести обследование и рассмотреть возможность

Лабораторный показатель/ Состояние/Взаимодействие	Значение	Рекомендация
		отмены тофацитиниба
Белые кровяные клетки	≥ 1000 клеток/ мм^3	Без изменений
	< 1000 клеток/ мм^3	Прекращение лечения
Особые категории пациентов		
Пациенты с нарушением функции печени	Нарушение функции печени легкой степени	Без изменений
	Нарушение функции печени средней степени	5 мг два раза в сутки
Пациенты с нарушением 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 два раза в сутки
Лекарственные взаимодействия		
	Одновременное применение с сильными ингибиторами CYP3A4, или комбинацией умеренного ингибитора CYP3A4 и сильного ингибитора CYP2C19	5 мг два раза в сутки

Сокращения: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, 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 этой же или сниженной дозе.

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

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

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит (РА)

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

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

Псориаз

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

Анкилозирующий спондилоартрит (АС)

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

Бляшечный псориаз

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

Язвенный колит

Для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), дозу препарата Тофара следует уменьшить до 5 мг два раза в сутки, если пациент принимает 10 мг два раза в сутки, дозу препарата Тофара следует уменьшить до 5 мг один раз в сутки, если пациент принимает 5 мг два 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 Тофара составляет 5 мг один раз в день, если доза при нормальной функции почек составляет 5 мг два раза в день (см. разделы 4.4 и 5.2).

Одновременное применение с индукторами цитохрома P450 (CYP3A4)

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

Одновременное применение тофацитиниба и мощных индукторов изофермента CYP3A4 не рекомендуется.

Расовая принадлежность

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

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

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

Дети

Эффективность и безопасность препарата Тофара в дозировке 5 мг два раза в день оценивалась у пациентов с пЮИА в возрасте от 2 лет до 18 лет.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Препарат Тофара может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Рекомендуемая доза препарата Тофара составляет 5 мг два раза в сутки (см. таблицу 5).

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

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

Способ применения

Внутрь вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тофацитинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелое нарушение функции печени (см. раздел 4.2).

- Инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции)
- Клиренс креатинина менее 40 мл/мин.
- Одновременное применение живых вакцин.
- Следует избегать одновременного применения препарата Тофара 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 мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции.
- Тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет, за исключением пациентов с пЮИА.

Препарат Тофара в дозировке 10 мг два раза в сутки противопоказан пациентам, у которых есть одно или несколько из следующих состояний:

- Использование комбинированных гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии.
- Сердечная недостаточность.
- Венозная тромбоэмболия в анамнезе, а именно тромбоэмболия глубоких вен или легочная эмболия (ЛЭ).
- Наследственное нарушение свертываемости крови.
- Злокачественное новообразование.
- Пациенты, подвергающиеся значительным хирургическим вмешательствам.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Тофара следует применять с осторожностью:

- При повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе).
- У лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний.

Комбинированное применение с другими противоревматическими средствами

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 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 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 АС 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 5 мг и 10 мг тофацитиниба два раза в сутки, соответственно и инфекции верхних дыхательных путей в 4 % и 5 % случаев при применении 5 мг и 10 мг тофацитиниба два 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 (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 леченного туберкулеза; подтвержденные HBV, HCV или ВИЧ инфекции. Перед применением препарата Тофара 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 эндемические районы по туберкулезу или микозам, а также у пациентов с предрасположенностью к развитию инфекции. Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии препаратом Тофара. Тофара 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 препарата Тофара 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 препарата Тофара у пациентов с хроническими заболеваниями легких, так как они могут быть более подвержены инфекциям. В клинических исследованиях и во время пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития интерстициального заболевания легких (в некоторых случаях с летальным исходом) у пациентов, получающих терапию тофацитинибом, ингибитором янус-киназы. Тем не менее, роль ингибирования янус-киназы неизвестна.

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

Туберкулез

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

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

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

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

Реактивация вирусных инфекций

Реактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях тофацитиниба. В одном крупном рандомизированном 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 постмаркетинговых 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 исключили из клинических исследований. Перед началом терапии препаратом Тофара следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита.

В клинических исследованиях 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

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) наблюдалась у пациентов, принимавших тофацитиниб в клинических исследованиях и пострегистрационных отчетах. В одном крупном рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, с хотя бы одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска, пациенты получали лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитинибом в дозе 10 мг два 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 (ТГВ) наблюдались во всех трех группах пациентов данного исследования (см. раздел 4.8).

Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбозмболических явлений до начала лечения и периодически во время лечения. Необходимо применять препарат Тофара 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 подозреваемым ВТЭ, вне зависимости от применяемой дозы или показания.

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

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

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 5 мг два раза в день, тофацитиниб 10 мг два раза в день или ингибитор ФНО. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (МАСЕ), включая инфаркт миокарда, наблюдались во всех трех группах лечения в этом исследовании. У пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось увеличение числа нефатальных инфарктов миокарда. МАСЕ, включая, инфаркт миокарда, чаще встречались у пожилых пациентов и пациентов, которые курят в настоящее время или в прошлом. Следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов, пациентов, которые курят в настоящее время или 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 пациентов с существующим злокачественным новообразованием или данными о злокачественном новообразовании в анамнезе, кроме излеченного немеланомного рака кожи (НМРК), или при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Тофара у пациентов со злокачественным новообразованием следует учитывать риски и преимущества лечения препаратом Тофара. Существует возможность, что Тофара влияет на защиту организма от злокачественных новообразований.

Анкилозирующий спондилоартрит (АС)

В комбинированной популяции безопасности, состоящей из 1 плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 и 1 плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 3 среди пациентов с активным АС у 420 пациентов, получавших тофацитиниб до 48 недель (233 пациенто-лет наблюдения), не были выявлены злокачественные новообразования, за исключением рака кожи, не относящегося к меланоме (РКНМ).

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

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

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

Влияние терапии препаратом Тофара 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 наблюдалось увеличение злокачественных новообразований (за исключением РКНМ) у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО. Злокачественные новообразования (за исключением РКНМ) чаще встречались у пожилых пациентов и у пациентов, которые курили в настоящее время или в прошлом.

Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)

Сообщалось о случаях развития РКНМ у пациентов, получающих терапию тофацитинибом. 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 РКНМ, включая плоскоклеточный рак кожи. Поскольку частота РКНМ выше у пожилых людей и у пациентов с анамнезом РКНМ, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи.

Тофацитиниб в дозировке 10 мг два 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.

Случаи перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

В клинических исследованиях, в том числе в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний описаны случаи перфорации органов ЖКТ. Роль ингибирования янус-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 клинических исследований, составляет 0,09 случаев/100 пациенто-лет.

Препарат Тофара следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами или усугублением существующих симптомов со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ. В клинических исследованиях АС 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 клинических исследованиях и в пострегистрационный период.

В контролируемых клинических исследованиях фазы 3 у пациентов с РА в течение периода от 0 до 3 месяцев частота переломов у пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг два раза в день, тофацитиниб 10 мг два раза в день и плацебо составляла 2,11, 2,56 и 4,43 пациентов с событиями на 100 PYs, 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 препаратом Тофара у пациентов с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), особенно при начале применения препарата Тофара 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 препаратом Тофара 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 препаратом Тофара у пациентов с низким числом лимфоцитов (т. е. менее 500 клеток/мм³). Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³, лечение препаратом Тофара 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 (< 2 000 клеток/мм³) по сравнению с плацебо. Начинать лечение препаратом Тофара пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН менее 1 000 клеток/мм³) не рекомендуется. У пациентов, получающих препарат Тофара в дозировке 10 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500–1 000 клеток/мм³ следует снизить дозу препарата Тофара до 5 мг два раза в день до достижения концентрации АЧН более 1 000 клеток/мм³. У пациентов, получающих препарат Тофара в дозировке 5 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500–1 000 клеток/мм³ следует прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1 000 клеток/мм³. У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм³ лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать на исходном уровне и после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. разделы 4.2 и 4.8).

Гемоглобин: не рекомендуется начинать терапию препаратом Тофара у пациентов с низким уровнем гемоглобина (менее 9 г/дл). Лечение препаратом Тофара 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. Гемоглобин следует контролировать на начальном этапе терапии, после 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 параметров 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 препаратом Тофара позволяет достичь исходных показателей.

Вакцинации

Информация по вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим тофацитиниб, до настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом Тофара. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Тофара 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 средствами. Согласно этим руководствам, если вводится живая вакцина от опоясывающего герпеса (*herpes zoster*), ее следует вводить только пациентам с документированным в анамнезе случаем заболевания ветряной оспой или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы. Вакцинацию следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими средствами, такими как тофацитиниб.

Пациенты с нарушением функции почек

В клинических исследованиях тофацитиниб не изучали у пациентов с исходным клиренсом креатинина 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

Необходимо оценивать 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. Необходимо проводить 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 вентиляция или ЭКМО.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, влияющие на применение препарата Тофара

Поскольку тофацитиниб метаболизируется под действием изофермента CYP3A4, весьма вероятно взаимодействие с препаратами, которые ингибируют или индуцируют данный изофермент. При одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом), а также при одновременном применении с одним или несколькими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазолом) экспозиция тофацитиниба увеличивается (см. раздел 4.2). Одновременное применение кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4) и однократной дозы тофацитиниба повышает AUC и C_{max} тофацитиниба на 103 % и 16 %, соответственно. Одновременное применение флуконазола (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4, а также мощного ингибитора изофермента CYP2C19) увеличивает AUC и C_{max} тофацитиниба на 79 % и 27 %, соответственно.

При одновременном применении тофацитиниба с сильным ингибитором изофермента CYP3A4 или комбинацией умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 и сильного

ингибитора изофермента CYP2C19 необходима коррекция дозы тофацитиниба (см. раздел 4.2).

При одновременном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином) экспозиция тофацитиниба уменьшается. Одновременное применение рифампицина (мощного индуктора изофермента CYP3A4) снижает AUC и $C_{\max}$ тофацитиниба на 84 % и 74 %, соответственно (см. раздел 4.2).

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

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

Одновременное применение такролимуса (слабого ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC тофацитиниба на 21 % и снижает $C_{\max}$ тофацитиниба на 9 %.

Одновременное применение циклоспорина (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC тофацитиниба на 73 % и снижает $C_{\max}$ тофацитиниба на 17 %.

Одновременное многократное применение тофацитиниба и мощных иммунодепрессантов у пациентов с РА, псориазом, псориатическим артритом, АС, язвенным колитом или пЮИА не изучалось.

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

Взаимодействия, при которых тофацитиниб влияет на фармакокинетику других препаратов

Исследования *in vitro* показали, что тофацитиниб в концентрациях, даже более чем в 80 раз превышающих равновесную $C_{\max}$ общего тофацитиниба, возникающую при применении 5 мг и 10 мг два раза в день тофацитиниба 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 лекарственного взаимодействия *in vitro*, которые показали отсутствие изменений фармакокинетики мидазолама, высокоселективного субстрата изофермента CYP3A4, при одновременном применении с тофацитинибом.

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

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

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

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

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

У пациентов с 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 репродуктивным потенциалом

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

Беременность

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения тофацитиниба у беременных женщин не проводились. Препарат Тофара не следует принимать во время беременности.

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

Ревматоидный артрит (РА)

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

Отмена терапии в течение первых 3 месяцев в связи с любой нежелательной реакцией на протяжении двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований или исследований с метотрексатом в качестве препарата контроля, потребовалась в 3,8 % случаев для пациентов из группы тофацитиниба и 3,2 % 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 = 4 362) рандомизированного PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет или 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, инфаркт 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 два раза в сутки, тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, или ингибитор ФНО (из ингибиторов ФНО применялся или этанерцепт 50 мг 1 раз в неделю или адалимумаб 40 мг, применяемый один 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 (МАСЕ). 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 два раза в сутки было прекращено, и пациентов переключали на лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки из-за полученной информации о дозозависимом повышении частоты развития легочной эмболии.

Псориатический артрит

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

Процент пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций в течение первых 12 недель двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования составил 3,2 % для пациентов, принимающих тофацитиниб и 2,5 % для 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 (АС)

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

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

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

В популяции безопасности комбинированных клинических исследований фазы 2 и фазы 3 в общей сложности 420 пациентов получали тофацитиниб в дозах 2 мг, 5 мг или 10 мг два раза в сутки. Из них 316 пациентов получали тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки в течение 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 два 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 / день). 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), концентрации холестерина в плазме крови, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия и головная боль.

Количество пациентов, у которых терапию тофацитинибом необходимо было отменить вследствие развития побочных реакций в течение первых 12–16 недель терапии в

клинических исследованиях составляло 3 % по сравнению с 4 % пациентов, получающих плацебо.

Наиболее частыми инфекциями, приводящими к отмене терапии, были пневмония, инфекции мочевого тракта и опоясывающий герпес.

Язвенный колит

Нежелательные явления, которые развивались не менее, чем у 2 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг два 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 креатинфосфокиназы в 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 желудочно-кишечного тракта и инфекции, наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией было ухудшение язвенного колита.

В контролируемых клинических исследованиях 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 лечение из-за каких-либо нежелательных реакций, составила менее 5 % в любой из групп, принимавшей тофацитиниб или плацебо в этих исследованиях.

Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с язвенным колитом, проходивших лечение тофацитинибом, соответствует профилю безопасности при всех показаниях препарата, содержащего тофацитиниб.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Следующие данные по безопасности были основаны на двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании 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 по 5 мг или эквивалентную дозу,

рассчитанную на основании массы тела пациента, два раза в сутки с или без сопутствующей терапии метотрексатом.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 6 перечислены нежелательные реакции. Для оценки частоты встречаемости нежелательных реакций использовались следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)

Таблица 6. Таблица нежелательных реакций

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Инфекции и инвазии*	Пневмония, опоясывающий герпес, бронхит, грипп, синусит, инфекции мочевого тракта, назофарингит, фарингит	Часто
	Туберкулез (в том числе диссеминированный туберкулез), дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, вирусная инфекция, простой герпес, вирусный гастроэнтерит	Нечасто
	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	Редко
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Рак кожи, не связанный с меланомой ^в	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	Часто
	Лейкопения, нейтропения**, лимфопения***	Нечасто

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

Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Растяжение связок, растяжение мышц	Нечасто
--	------------------------------------	---------

* 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 сопровождалось 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.

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

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

^д Венозная тромбоэмболия включает в себя легочную эмболию и тромбоэмболию глубоких вен.

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 сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Опыт передозировки при применении тофацитиниба отсутствует.

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA29.

Механизм действия

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

Как ингибитор янус-киназы-1/тирозин-киназы-2-зависимой передачи сигналов ИФН α , тофацитиниб будет модулировать выработку и действие ИФН α . Тофацитиниб также напрямую ингибирует передачу сигналов ИЛ-6, важного медиатора лихорадки и реагентов острой фазы, и некоторых цитокинов (а именно, ИЛ-15, ИЛ-21, ИЛ-23), что, в свою очередь, снижает количество цитокинов, выделяемых Т-хелперными клетками 17 типа (т.е. ФНО α , ИЛ 17а, ИЛ-17f, ИЛ-22), которые участвуют в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Кроме того, тофацитиниб напрямую подавляет передачу сигналов ИФН γ , ИЛ-2 и ИЛ 12, участвующих в дифференцировке Т-хелперных клеток 1 типа, что, в свою очередь, снижает количество цитокинов, высвобождаемых клетками Т-хелперными клетками 1 типа (т.е. ФНО α , ИЛ-2, ИФН γ). Таким образом, ожидается, что действие тофацитиниба на нескольких контрольных точках уменьшит многие провоспалительные пути, ведущие к прогрессирующему повреждению легких, проявлению новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19.

Фармакодинамические эффекты

Лечение тофацитинибом сопровождается дозозависимым снижением циркулирующих натуральных киллеров CD16/56+. Расчетное максимальное снижение достигается по прошествии около 8–10 недель после начала терапии. Описанные изменения обычно разрешаются спустя 2–6 недель после окончания терапии. Лечение тофацитинибом сопровождалось дозозависимым повышением количества В-клеток. Изменения количества циркулирующих Т-лимфоцитов и их субпопуляций были незначительными и непостоянными. Клиническое значение этих изменений неизвестно.

Изменение общего сывороточного уровня IgG, М и А 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 сывороточного С-реактивного белка (СРБ), 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 плазменная концентрация достигается в течение 0,5–1 часа), быстрым выведением (период полувыведения около 3 часов) и пропорциональным дозе увеличением системной экспозиции. Равновесная концентрация достигается в течение 24–48 часов с незначительным накоплением после приема два раза в день.

Абсорбция

Тофацитиниб хорошо всасывается, а его биодоступность составляет 74 %.

Применение тофацитиниба с пищей, богатой жирами, не сопровождалось изменениями площади под кривой «концентрация-время» (AUC), тогда как максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови снижается на 32 %. В клинических исследованиях 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 α_1 -кислым гликопротеином. Тофацитиниб в равной степени распределяется между эритроцитами и плазмой крови.

Биотрансформация

Метаболизм тофацитиниба преимущественно опосредуется изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP2C19. В исследовании меченного радиоактивным изотопом тофацитиниба, более 65 % от общей циркулирующей радиоактивности приходилось на неизмененный тофацитиниб, а остальные 35 % – на 8 метаболитов (каждый – менее 8 % от общей радиоактивности). Предполагается, что все метаболиты, которые наблюдаются у животных, оказывают ≤ 10 % потенциальное ингибирование JAK1/3. У человека не обнаружено стереоконверсии. Фармакологическая активность связана с неметаболизированным тофацитинибом.

Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что тофацитиниб является субстратом для белка множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR), но не для белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP), полипептидного переносчика органических анионов 1B1 и 1B3 (OATP) или переносчиков органических катионов 1 и 2 типа (OCT), и в клинически значимых концентрациях не является ингибитором MDR1, OAT P1B1/1B3, OCT2, переносчиков органических анионов 1 и 3 типа (OAT) или белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP).

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 массой тела 70 кг.

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

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

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

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

Фармакокинетика у пациентов с активным псориатическим артритом

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с активным псориатическим артритом показал, что системное воздействие (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 (процентный коэффициент вариации) значений AUC для тофацитиниба, по оценкам, составляет около 32 %.

Фармакокинетика у пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС)

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

пола, а у пациентов азиатской расы клиренс препарата на 10 % ниже, чем у пациентов других рас. По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с АС (% коэффициент вариации) составляет примерно 25 % при применении препарата в дозе 5 мг два раза в сутки.

Фармакокинетика у пациентов с псориазом

Было установлено, что у пациентов с псориазом клиренс тофацитиниба (26,7 л/ч) приблизительно на 45 % выше, чем у пациентов с 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 (т.е. клиренса креатинина) у пациентов различного возраста, массы тела, пола, расы, этнической принадлежности и тяжести основного заболевания.

Фармакокинетика у пациентов с активным язвенным колитом

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

Фармакокинетика у пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом (пЮИА)

Популяционный фармакокинетический анализ, основанный на результатах исследований при применении таблеток тофацитиниба 5 мг, покрытых пленочной оболочкой, два раза в сутки, показал, что наблюдалась зависимость между массой тела и клиренсом

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

Фармакокинетика у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19

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

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

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

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

Дети

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Кроскармеллоза натрия

Полоксамер 407

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Макрогол

Триацетин

Лактозы моногидрат

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 56 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренной крышкой закручивающейся из полиэтилена высокой плотности и индукционным вкладышем из материала комбинированного картон/воск/Ал/ПЭ, с силикагелем в стике из фильтр-бумаги.

На банку наклеивают этикетку.

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из фольги алюминиевой и материала комбинированного ОПА/Ал/ПВХ.

По 1 банке или по 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

На картонную пачку может быть нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Медифф Фарма Пвт. Лтд.

Индия, 110063, Нью-Дели, район Пасчим Вихар, напротив Гурдвара, цокольный этаж, В-2/13.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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