

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық
бақылау комитеті»
РММ төрағасының
2022 ж. «31» қаңтар
№N047767 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

- ▼ Дәрілік препаратқа қауіпсіздігі туралы жаңа мәліметтерді жылдам анықтауға ықпал ететін қосымша мониторинг өткізіледі. Бұл қауіпсіздігі жөніндегі жаңа ақпаратты қысқа мерзімде анықтауға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерінен кез келген күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлауын өтінеміз

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Ксельжанс, 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Тофацитиниб

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат - тофацитиниб цитраты 8.078 мг (5.0 мг тофацитинибке баламалы),

қосымша заттар: лактоза моногидраты 61.307 мг.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Дөңгелек пішінді, ақ түсті үлбірлі қабықпен қапталған, бір жағында «Pfizer» және екінші жағында «JKI 5» өрнегі бар таблеткалар.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Ревматоидты артрит (РА)

Ксельжанс препараты ревматизмге қарсы бір немесе бірнеше базалық препараттарға (РҚБП) жауабы жеткіліксіз немесе олар жақпаған кезде ересек пациенттерде метотрексатпен біріктірілімде (МТТ) ауырлығы орташа немесе ауыр белсенді ревматоидты артритті емдеуге қолданылады (5.1 бөлімді қараңыз). Ксельжанс МТТ жақпаушылығында немесе МТТ-мен емдеу мақсатқа сай емес болған жағдайда монотерапия түрінде қолдануға болады (4.4 және 4.5-бөлімдерді қараңыз).

Псориазды артрит (ПсА)

Ксельжанс препараты метотрексатпен (МТТ) біріктірілімде ревматизмге қарсы базалық препараттарға (РҚБП) жауабы жеткіліксіз немесе олар жақпағанда ересек пациенттердегі белсенді псориазды артритті емдеу үшін қолданылады (5.1-бөлімді қараңыз).

Ювенильді идиопатиялық артрит (ЮИА)

Тофацитиниб 2 жастағы және одан асқан, алдыңғы РҚБП еміне жеткіліксіз жауабы

байқалған пациенттерде белсенді полиартикулярлы ювенильді идиопатиялық артритті (ЮИА) (серопозитивті [RF+] немесе сернегативті [RF-] полиартрит және кең таралған олигоартрит) және ювенильді псориазды артритті (ПсА) емдеу үшін көрсетілген. Тофацитинибті метотрексатпен (МТТ) біріктірілімде немесе метотрексатқа жақпаушылық жағдайында немесе метотрексатпен емдеуді жалғастыру орынсыз болған жағдайда монотерапия түрінде тағайындауға болады.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Ксельжанс препаратымен емдеуді Ксельжанс препараты көрсетілген жағдайларды диагностикалау мен емдеу тәжірибесі бар дәрігер тағайындайды және бақылайды.

Дозалау режимі

Препараттың ұсынылатын дозасы тәулігіне екі рет 5 мг (үлбірлі қабықпен қапталған бір таблетка) құрайды. Ұсынылатын дозадан асырмаған жөн.

МТТ-мен біріктірілімде қолданғанда препараттың дозасын түзету талап етілмейді.

Полиартикулярлы ЮИА және ювенильді ПсА (2-ден 18 жасқа дейінгі балалар)

Тофацитинибті монотерапия ретінде немесе метотрексатпен біріктірілімде қолдануға болады.

2 жастағы және одан асқан пациенттерге ұсынылатын доза келесі салмақ санаттарына негізделген:

1-кесте: Екі жастағы және одан асқан полиартикулярлы ювенильді идиопатиялық артритке және ювенильді ПсА шалдыққан пациенттерге арналған тофацитиниб дозасы

Дене салмағы (кг)	Дозалау режимі
≥ 40	Тәулігіне екі рет 5 мг (5 мл пероральді ерітінді немесе үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 5 мг)

Үлбірлі қабықпен қапталған 5 мг дозадағы Ксельжанс таблеткалары дене салмағы кемінде 40 кг болатын балаларға ғана көрсетілген.

Препаратты қолдануды уақытша тоқтату және оны ересек пациенттер мен балаларда тоқтату

Ауыр инфекция туындаған жағдайда, Ксельжанс препаратымен емдеуді инфекцияны бақылауға қол жеткізілгенге дейін тоқтата тұру қажет.

Зертханалық параметрлердің дозаға тәуелді бұзылулары кезінде, оның ішінде лимфопенияны, нейтропенияны және анемияны емдеу үшін препаратты қолдануды уақытша тоқтату қажет болуы мүмкін. Препаратты қолдануды уақытша тоқтату немесе тоқтату туралы, төмендегі 2, 3 және 4 кестелерде көрсетілген ұсынымдар зертханалық зерттеулер нәтижелерінің қалыптан ауытқуының ауырлығы негізінде әзірленген.

Лимфоциттердің абсолюттік саны (ЛАС) 750 жасуша/мм^3 аз болатын пациенттерде емді бастамаған жөн.

2-кесте. Лимфоциттердің абсолюттік төмен саны

Лимфоциттердің төмен абсолютті саны (ЛАС)	
Зертханалық көрсеткіш (жасуша/мм³)	Ұсынымдар
ЛАС 750-ден көп немесе тең	Доза сақталуы тиіс.
ЛАС 500-750	Бұл көрсеткіштің көрсетілген ауқым шегіндегі мәндерге дейін тұрақты азаюында (стандартты зертханалық тексеру кезінде осы диапазон шегінде 2 рет қатарынан анықталған мәндер) препаратты қолдану тоқтатыла тұруы тиіс. Егер ЛАС 750-ден көп болса, препаратты тәулігіне екі рет 5 мг дозада қолдануды жаңғыртады.
ЛАС 500-ден аз	Егер зертханалық көрсеткіштің бұл шамасы 7 күннің ішінде қайтадан талдау кезінде расталса, препаратты қолдану тоқтатылуы тиіс.

Нейтрофилдердің абсолютті саны (НАС) 1000 жасуша/мм³ аз болатын ересек пациенттерде препаратпен емді бастамаған жөн. Нейтрофилдердің абсолютті саны (НАС) 1200 жасуша/мм³ аз балаларда емді бастау ұсынылмайды.

3-кесте. Нейтрофилдердің абсолюттік төмен саны

Нейтрофилдердің абсолюттік төмен саны (НАС)	
Зертханалық көрсеткіш (жасуша/мм³)	Ұсынымдар
НАС 1000-нан көп	Доза сақталуы тиіс.
НАС 500–1000	Бұл көрсеткіштің көрсетілген ауқым шегіндегі мәндерге дейін тұрақты азаюында (стандартты зертханалық тексеру кезінде осы диапазон шегінде 2 рет қатарынан анықталған мәндер) препаратты қолдану тоқтатыла тұруы тиіс. Егер НАС 1000-нан көп болса, препаратты тәулігіне екі рет 5 мг дозада қолдануды жаңғыртады.
НАС 500-ден аз	Егер зертханалық көрсеткіштің бұл шамасы 7 күннің ішінде қайтадан талдау кезінде расталса, препаратты қолдану тоқтатылуы тиіс.

Гемоглобин деңгейі 9 г/дл төмен ересек пациенттерде препаратпен емді бастамаған жөн. Гемоглобин деңгейі 10 г/дл төмен балаларда емді бастау ұсынылмайды.

4-кесте. Гемоглобиннің төмен деңгейі

Гемоглобиннің төмен деңгейі	
Зертханалық көрсеткіш (г/дл)	Ұсынымдар
2 г/дл-ден аспайтындай төмендеуі немесе 9,0 г/дл-ден аз емес деңгей	Доза сақталуы тиіс.
2 г/дл-ден астамға төмендеуі немесе 8,0 г/дл-ден аз деңгей (қайта талдаумен расталған)	Гемоглобин деңгейі қалпына келгенге дейін препаратты қолдану тоқтатыла тұруы тиіс.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Ксельжанс препаратының полиартикулярлы ЮИА және ювенильді ПсА шалдыққан 2 жасқа дейінгі балаларда қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

Басқа көрсетілімдері бар (мысалы, ойық жаралы колит) 18 жасқа дейінгі балаларда тофацитинибтің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

Егде жастағы пациенттер

65 жастағы және одан асқан пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді. Препаратты 75 жастағы және одан асқан пациенттерде қолдану туралы деректер шектеулі (4.4-бөлімді қараңыз).

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясы жеңіл (креатинин клиренсі 50-80 мл/мин) немесе орташа (креатинин клиренсі 30-49 мл/мин) бұзылған пациенттерде препарат дозасын түзету талап етілмейді. Бүйрек функциясы ауыр бұзылған (креатинин клиренсі < 30 мл/мин) пациенттерде препараттың дозасы 5 мг-ға дейін төмендетілуі тиіс. Бүйрек функциясы ауыр бұзылған пациенттер тәулігіне бір рет, оның ішінде гемодиализден кейін 5 мг төмендеген дозаны алуды жалғастыруы тиіс.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауыр функциясы жеңіл бұзылған пациенттерде (Чайлд-Пью жіктеуі бойынша А класы) препарат дозасын түзету талап етілмейді. Бауыр функциясы орташа бұзылған пациенттерде (Чайлд — Пью жіктеуі бойынша В класы) препараттың дозасы тәулігіне бір рет 5 мг-ға дейін төмендетілуі тиіс. Ксельжанс бауыр функциясы ауыр бұзылған пациенттерде қолданылмауы тиіс (Чайлд — Пью жіктеуі бойынша С класы).

Өзара әрекеттесулер

Цитохромның күшті тежегіштерін (СYP) P450 3A4 (мысалы, кетоконазол) қабылдайтын пациенттерде Ксельжанс препаратының дозасы тәулігіне бір рет (ересектер мен балаларда) 5 мг-ға дейін төмендеуі тиіс. СYP3A4 қалыпты тежелуін, сондай-ақ СYP2C19 күшті тежелуін (мысалы, флуконазол) туындататын бір немесе одан көп қатарлас дәрілік препараттарды алатын пациенттерде Ксельжанс препаратының дозасы тәулігіне бір рет (ересектер мен балаларда) 5 мг-ға дейін төмендетілуі тиіс. Тәулігіне екі рет 10 мг доза алатын пациенттерге тофацитиниб дозасын тәулігіне екі рет 5 мг-ға дейін азайту керек (ересек пациенттер).

Тек бала пациенттерде:

Қолда бар деректер тофацитинибпен емдеу басталғаннан кейін 18 апта ішінде клиникалық жақсару байқалады деп болжауға мүмкіндік береді. Егер пациентте осы кезең ішінде клиникалық жақсарулар байқалмаса, емдеуді жалғастыру туралы мәселені

мұқият қарастыру керек.

Қолдану тәсілі

Препарат пероральді қолдануға арналған.

Ксельжанс тамақпен бірге немесе онсыз қабылданады.

Жұту кезінде қиындыққа тап болған пациенттер Ксельжанс 5 мг таблеткаларын сындырып, сумен іше алады.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа немесе препараттың қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- белсенді туберкулез (БТ), сепсис сияқты ауыр инфекциялар немесе оппортунистік инфекциялар
- бауыр функциясының ауыр бұзылуы
- жүктілік және лактация кезеңі
- тұқым қуалайтын галактоза көтере алмаушылығы, Лапп лактаза тапшылығы немесе глюкоза мен галактоза мальабсорбция синдромы

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

65 жастан асқан пациенттерде қолдану

65 жастан асқан пациенттерде тофацитиниб қабылдаған кезде ауыр инфекциялар, миокард инфарктісі және қатерлі жаңа түзілімдер қаупінің жоғарылауын назарға ала отырып, тофацитинибті осы пациенттерге емдеудің қолайлы баламалы әдістері болмаған кезде ғана қолдану керек (төмендегі қосымша ақпаратты 4.4 және 5.1-бөлімдерде қараңыз).

Ревматизмге қарсы басқа дәрілік заттармен біріктіріп қолдану

Ксельжанс препаратын қолдану зерттелген жоқ, ісік некрозы факторының (ИФ) антагонистері, интерлейкин (ИЛ)-1R антагонистері, ИЛ-6R антагонистері, CD20-ға моноклональді антиденелер, ИЛ-17 антагонистері, ИЛ-12/ИЛ-23 антагонистері, ко-стимуляцияның іріктелген модуляторлары және белсенділігі жоғары иммунодепрессанттар, мысалы азатиоприн, циклоспорин және такролимус сияқты биологиялық негізгі ревматизмге қарсы препараттармен біріктіріп пайдаланудан аулақ болу керек, себебі иммуносупрессия күшейген сайын одан әрі инфекцияның даму қаупінің арту мүмкіндігі бар.

Ксельжанс препаратын МГТ-мен біріктіріп қолданған кезде, Ксельжанс препаратын монотерапия түрінде қолданған кездегіге қарағанда жағымсыз құбылыстардың жиілігі жоғарылағаны байқалды.

Ксельжанс препаратын 4 типтегі фосфодиэстераза тежегіштерімен біріктіріп қолдану зерттелмеді.

Веналық тромбоз (ВТЭ)

Тофацитиниб қабылдаған пациенттерде кейбір жағдайларда өліммен аяқталған өкпе артериясының тромбозы (ӨАТЭ), сондай-ақ терең веналардың тромбозын (ТКТ) қоса алғанда, ВТЭ елеулі құбылыстары байқалды. Клиникалық зерттеуде тофацитиниб қолдану кезінде ИФ тежегіштерін қолданумен салыстырғанда ВТЭ қаупінің дозаға тәуелді жоғарылауы байқалды (4.8 және 5.1-бөлімдерді қараңыз).

Тофацитинибті қолдану көрсеткіштері мен дозалануына қарамастан, ВТЭ қауіп-қатерінің белгілі факторлары бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

ВТЭ қауіп факторлары анамнезде ВТЭ болуын, пациенттерде ауқымды хирургиялық араласымды, иммобилизацияны, миокард инфарктісін (алдыңғы 3 ай ішінде), жүрек жеткіліксіздігін, біріктірілген гормональді контрацептивтерді немесе гормональді орын басу емі қолдануды, қан ұюының тұқым қуалаушылық бұзылысын және қатерлі жаңа түзілімдерді қамтиды. Сондай-ақ, жасы, семіздік (ДСИ ≥ 30), диабет, артериялық гипертензия, шылым шегушінің статусы сияқты ВТЭ қауіп-қатерінің қосымша

факторларын ескеру қажет. Тофацитинибпен емдеу барысында ВТЭ қауіп-қатерінің өзгеруін талдау үшін пациенттерді қайта бағалауды кезең-кезеңмен жүргізген жөн. ВТЭ белгілері мен симптомдары бар пациенттерге дереу бағалау жүргізу және дозасына немесе қолдану көрсеткішіне қарамастан, ВТЭ-ға күдік бар пациенттерде тофацитиниб қолдануды тоқтату қажет.

Ауыр инфекциялар

Ксельжанс препаратын қабылдаған пациенттерде бактериялық, микобактериялық, инвазивті зендерден, вирустық немесе басқа шартты-патогенді микроорганизмдерден туындаған күрделі және кейде өліммен аяқталған инфекциялар туралы хабарланды. Оппортунистік инфекциялардың пайда болу қаупі Азия аймақтарында тұратын пациенттерде жоғары (4.8-бөлімді қараңыз). Глюкокортикостероидтарды қабылдайтын ревматоидты артритке шалдыққан пациенттер инфекцияларға бейім болуы мүмкін.

Жергілікті инфекцияларды қоса, белсенді инфекциялары бар пациенттерде Ксельжанс препаратын қолдануды бастамау керек.

Ксельжанс препаратын тағайындар алдында оны мына пациенттерде қолданудың қаупі мен пайдасын саралаған жөн:

- қайталанған инфекциясы бар;
- анамнезінде күрделі немесе оппортунистік инфекциясы бар;
- микоздар бойынша эндемиялық аймақтарда тұратын немесе саяхаттайтындар;
- инфекцияның дамуына бейім болуы мүмкін қатарлас патологиялық жай-күйлері бар.

Ксельжанс препаратымен емдеу барысында және оны аяқтағаннан кейін пациенттерде инфекция белгілері мен симптомдарының дамуын мұқият бақылау керек. Егер пациентте ауыр инфекция, оппортунистік инфекция немесе сепсис дамыса, Ксельжанс препаратымен емдеуді тоқтату керек. Ксельжанс препаратымен емдеу кезінде жаңа инфекция дамытын пациент иммунитеті әлсіреген пациенттерге арналған тиісті жедел және толық диагностикалық тексеруден өту керек; тиісті бактерияға қарсы емді бастау керек, ал пациентті мұқият бақылау қажет.

Егде жастағы пациенттер мен қант диабетіне шалдыққан пациенттердің популяцияларында жалпы инфекциялардың жоғары жиілігі байқалатындықтан, мұндай пациенттерді емдеу кезінде сақ болу керек (4.8-бөлімді қараңыз). 65 жастан асқан пациенттерді тофацитинибпен емдеуді емнің қолайлы баламалы әдістері болмаған жағдайда ғана қолданған жөн (5.1-бөлімді қараңыз).

Инфекцияның даму қаупі лимфопения деңгейінің жоғарылауымен жоғарылауы мүмкін, пациентте инфекцияның жеке даму қаупін бағалау кезінде лимфоциттердің санына назар аудару керек.

Туберкулез

Ксельжанс препаратын тағайындар алдында оны мына пациенттерде қолданудың қаупі мен пайдасын саралаған жөн:

- анамнезінде туберкулезі бар;
- туберкулез бойынша эндемиялық аймақтарда тұратын немесе саяхаттайтындар.

Ксельжанс препаратымен емді бастағанға дейін және ем кезінде пациенттің жай-күйіне баға беру және қолданылатын ұсынымдарға сәйкес жасырын немесе белсенді инфекцияға тексеру жүргізу керек.

Латентті туберкулезбен ауыратын, осы инфекцияға зерттеп-қараудың оң нәтиже көрсеткен пациенттерге Ксельжанс препаратымен емдеу басталғанға дейін стандартты микобактерияға қарсы емдеу курсынан өту керек.

Сондай-ақ туберкулезге тексерудің нәтижесі теріс, бірақ анамнезінде латентті немесе белсенді туберкулезі бар, талапқа сай емдеу курсы расталмаған пациенттерде, сондай-ақ туберкулезге тексерудің нәтижесі теріс, бірақ туберкулездік инфекцияның даму қаупінің факторлары бар пациенттерде Ксельжанс препаратымен қолдануды бастағанға дейін туберкулезге қарсы ем жүргізу мәселесін қарастыру керек. Нақты бір пациентте

туберкулезге қарсы емді бастау мақсатқа сай ма, жоқ па деген шешім қабылдауды оңайлату үшін туберкулезді емдеу тәжірибесі бар медицина қызметкерінен кеңес алу ұсынылады. Емді бастар алдында пациенттерде, оның ішінде латентті туберкулезге теріс нәтижесі барларында туберкулездің даму белгілері мен симптомдарының бар-жоғын мұқият бақылау керек.

Вирустың реактивациясы

Ксельжанс препаратымен клиникалық зертеулерде вирустық инфекциялардың, герпес вирусының (мысалы, белдемелі герпестің) реактивация жағдайларын қоса, реактивация жағдайлары байқалды. Ксельжанс препаратымен ем қабылдаған пациенттерде белдемелі герпестің пайда болу жиілігі жоғары екені байқалады:

- Лимфоциттердің саны (ЛАС) 1000 жасуша/ мм^3 аз болатын пациенттерде.
- Ұзаққа созылған РА шалдыққан, бұрын бір немесе бірнеше биологиялық РҚБП-мен емделген пациенттерде.

Ксельжанс препаратының созылмалы вирустық гепатит кезінде С гепатиті вирусының реактивациясына әсері белгісіз. Скрининг кезінде В және С гепатитіне талдаулардың оң нәтижесін көрсеткен пациенттерді клиникалық зерттеулерден алып тастады. Ксельжанс препаратымен емдеуді бастар алдында клиникалық ұсынымдарға сәйкес вирустық гепатитке скрининг жүргізілуі тиіс.

Ауқымды жағымсыз жүрек-қантaмыр құбылыстары (миокард инфарктісін қоса)

Тофацитиниб қабылдаған пациенттерде ауқымды жағымсыз жүрек-қантaмыр құбылыстары (АЖЖҚК) байқалды.

Жүрек-қантaмыр ауруларының кемінде бір қосымша қауіп факторы болған, 50 жастағы немесе одан асқан ревматоидты артритке шалдыққан пациенттерде қауіпсіздікті тіркеуден кейінгі рандомизацияланған зерттеуде ісіктер некрозы факторының (ИФ) тежегіштерімен салыстырғанда тофацитиниб қолдану кезінде миокард инфарктісі туындауының жоғары жиілігі байқалды (4.8 және 5.1-бөлімдерді қараңыз) 65 жастан асқан, шылым шегетін немесе анамнезінде шылым шегетін, сондай-ақ басқа да жүрек-қантaмыр қауіп факторлары бар пациенттерге тофацитинибті емдеудің қолайлы баламалы әдістері болмаған кезде ғана қолдану керек.

Қатерлі және лимфопротиферациялық ауру

Тофацитиниб организмді қатерлі жаңа түзілімдерден қорғауға әсер етуі мүмкін.

Жүрек-қантaмыр ауруларының кемінде бір қосымша қауіп факторы болған, 50 жастағы немесе одан асқан ревматоидты артритке шалдыққан пациенттерде тіркеуден кейінгі қауіпсіздікті рандомизацияланған зерттеуде ИФ тежегіштерімен салыстырғанда тофацитинибті қолданған кезде меланомалы емес тері обырын (МЕТО), әсіресе өкпенің обырын және лимфоманы қоспағанда, қатерлі жаңа түзілімдердің жоғары жиілігі байқалды (4.8 және 5.1-бөлімдерді қараңыз).

Тофацитиниб қабылдаған пациенттердегі өкпенің обыры мен лимфома басқа клиникалық және постмаркетингтік зерттеулерде де байқалды.

Тофацитиниб қабылдаған пациенттердегі басқа да қатерлі жаңа түзілімдер клиникалық және маркетингтен кейінгі зерттеулерде, басқалармен қатар, сүт безінің қатерлі обырын, меланоманы, қуықасты безінің қатерлі обырын және ұйқы безінің қатерлі обырын қоса алғанда байқалды.

65 жастан асқан пациенттерде, қазіргі уақытта шылым шегіп жүрген немесе бұрын шылым шеккен пациенттерде, сондай-ақ қатерлі жаңа түзілімнің басқа қауіп факторлары бар пациенттерде (мысалы, қатерлі ісік немесе қатерлі жаңа түзілім тарихы, сәтті емделмеген меланомалы емес тері обырынан басқа), тофацитинибті емдеудің баламалы нұсқасы болмаған жағдайда ғана пайдалану керек.

Меланомалы емес тері обыры

Ксельжанс препаратымен ем қабылдаған пациенттерде МЕТО жағдайлары тіркелген.

Тері обырының даму қаупі жоғары пациенттерде теріні мезгіл-мезгіл тексеріп отыру ұсынылады.

Өкпенің интерстициальді ауруы

Сондай-ақ, созылмалы өкпе ауруына шалдыққан пациенттерде сақтық таныту ұсынылады, себебі олар инфекцияларға анағұрлым бейім болуы мүмкін. Интерстициальді өкпе ауруы құбылыстары (олардың кейбіреуі өліммен аяқталған) Ксельжанс препаратын қабылдаған пациенттерде ревматоидты артритті клиникалық зерттеулерде және тіркеуден кейінгі қолдану жағдайларында тіркелді, дегенмен янускиназа (JAK) тежелуінің бұл құбылыстардың дамуындағы рөлі белгісіз. Шығу тегі азиялық пациенттер интерстициальді өкпе ауруының даму қаупіне көбірек ұшырайтыны белгілі, сондықтан бұл пациенттерді емдегенде сақтық таныту керек.

Асқазан-ішек жолының тесілуі

Ксельжанс препаратын асқазан-ішек жолының тесілу қаупі жоғары пациенттерде (мысалы, анамнезінде дивертикулиті бар пациенттерде, кортикостероидтармен және (немесе) қабынуға қарсы стероидты емес дәрілермен қатарлас ем алатын пациенттерде) сақтықпен қолдану керек. Алғаш пайда болған абдоминальді белгілер мен симптомдар байқалған пациенттерді асқазан-ішек жолының тесілуін ерте анықтау үшін дереу тексеру керек.

Бауыр ферменттері

Ксельжанс препаратымен емдеу кезінде кейбір пациенттерде бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылау жиілігінің артуы байқалды. Аланинаминотрансфераза (АЛТ) немесе аспартатаминотрансфераза (АСТ) деңгейлері жоғары пациенттерде, әсіресе препаратты МТТ сияқты әлеуетті гепатоцитті дәрілік препараттармен біріктіріп қолдануды бастаған кезде Ксельжанс препаратымен емдеуді бастау туралы мәселеге ерекше көңіл бөліп қарау керек. Емдеу басталғаннан кейін бауырдың дәрілік зақымдануының әлеуетті жағдайларын анықтау үшін бауыр функциясының биохимиялық көрсеткіштерін тұрақты негізде бақылауды жүзеге асыру және бауыр ферменттер деңгейлері жоғарылауының ықтимал себептерін жылдам анықтау ұсынылады. Егер бауырдың дәрілік зақымдануына күдік туса, осы диагноз жоққа шығарылғанға дейін Ксельжанс препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек.

Аса жоғары сезімталдық

Тіркелгеннен кейінгі кезеңде Ксельжанс препаратын қолданумен байланысты аса жоғары сезімталдық реакцияларының даму жағдайлары жөнінде хабарланды. Ангионевроздық ісіну және есекжем сияқты аллергиялық реакциялар байқалды. Кейбір жағдайлар күрделі ретінде бағаланды. Күрделі аллергиялық немесе анафилаксиялық аса жоғары сезімталдық реакциялары туындаған жағдайда Ксельжанс препаратын қолдануды тез арада тоқтату қажет.

Зертханалық талдау параметрлері

Лимфоциттер

Ксельжанс препаратын қолданған кезде плацебоға қарағанда лимфопенияның пайда болуының анағұрлым жоғары жиілігі байқалды. Лимфоциттер санының 750 жасуша/ мм^3 аз деңгейге дейін төмендеуі күрделі инфекциялар жиілігінің жоғарылауымен байланысты болды. Лимфоциттердің дәлелденген саны 750 жасуша/ мм^3 аз пациенттерде Ксельжанс препаратымен емді бастау немесе жалғастыру ұсынылмайды. Бастапқы деңгейде және әр 3 айда лимфоциттердің санын бақылау керек.

Нейтрофилдер

Ксельжанс препаратымен емдеу кезінде плацебоға қарағанда нейтропения туындауының анағұрлым жоғары жиілігі (2000 жасуша/ мм^3 -тен аз) байқалды. 1000 жасуша/ мм^3 кем НАС расталған ересек пациенттерде және 1200 жасуша/ мм^3 кем НАС расталған балаларда Ксельжанс препаратымен емді бастау ұсынылмайды. НАС емдеудің 4-8 аптасынан кейін, содан кейін әрбір 3 ай сайын бастапқы деңгейде

бақылануы тиіс.

Гемоглобин

Ксельжанс препаратымен емдеу кезінде гемоглобин деңгейінің төмендеу жиілігі жоғары болды. Гемоглобин деңгейі 9 г/дл-ден кем ересек пациенттерде және гемоглобин деңгейі 10 г/дл-ден кем балаларда Ксельжанс препаратымен емді бастау ұсынылмайды. Гемоглобин деңгейін емдеудің 4-8 аптасынан кейін, содан кейін әр 3 ай сайын бастапқы деңгейде бақылау керек.

Липидтер деңгейін мониторингілеу

Ксельжанс препаратымен емдеу кезінде жалпы холестерин, тығыздығы төмен липопротеин холестерині (ТТЛП) және тығыздығы жоғары липопротеин холестерині (ТЖЛП) сияқты липидтер деңгейінің жоғарылауы байқалды. Бұл көрсеткіштерге ең жоғарғы эсер әдетте 6 аптадан кейін байқалды. Липидтік көрсеткіштерді бағалауды Ксельжанс препаратымен емдеу басталғаннан кейін шамамен 8 аптадан соң жүргізу керек. Пациенттерді емдеуді гиперлипидемияны емдеу жөніндегі клиникалық ұсынымдарға сәйкес жүргізу қажет. Ксельжанс препаратын қабылдаумен байланысты, жалпы холестериннің және ТТЛП холестерині деңгейлерінің жоғарылауын емдеудің басына дейінгі деңгейлеріне статиндермен ем арқылы төмендетуге болады.

Вакцинация

Ксельжанс препаратымен емдеу басталғанға дейін барлық пациенттерге, әсіресе полиартикулярлы ЮИА және ювенильді ПсА шалдыққан пациенттерге профилактикалық вакцинация жүргізу жөніндегі қолданыстағы ұсынымдарға сәйкес барлық қажетті екпелерді орындау ұсынылады. Ксельжанс препаратын қолданумен бір мезгілде тірі вакциналармен вакцинациялау ұсынылмайды. Ксельжанс препаратымен емдеуді бастағанға дейін тірі вакциналарды пайдалану туралы шешім қабылдау кезінде нақты пациентте бұрын болған иммунодепрессияны ескеру керек.

Белдемелі герпеске қарсы профилактикалық вакцинация жүргізуді вакцинация жөніндегі ұсынымдарға сәйкес қарау керек. Ұзаққа созылған РА шалдыққан, бұдан бұрын бір немесе бірнеше биологиялық РҚБП ем қабылдаған пациенттерге ерекше көңіл бөліп қараған жөн. Белдемелі герпеске қарсы тірі вакцинаны қолдану қажет болғанда оны анамнезінде желшешек бар пациенттерге ғана немесе желшешек вирусына (ЖШВ) антиденелері бар пациенттерге енгізу керек. Егер анамнезінде желшешектің болуы туралы мәліметтер күмәнді немесе сенімсіз болып есептелсе, ЖШВ антиденелеріне талдау жасау ұсынылады.

Тірі вакциналармен вакцинациялау иммуномодуляциялайтын дәрілерді қолдануға қатысты вакцинация жөніндегі қолданыстағы ұсынымдарға сәйкес, Ксельжанс препаратымен ем басталғанға дейін кем дегенде 2 апта бұрын, бірақ дұрысы 4 апта бұрын орындалуы тиіс. Ксельжанс препаратымен ем алатын пациенттерге тірі вакциналарды енгізу кезінде инфекцияның қайталама берілуі туралы деректер жоқ.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде, жалпы алғанда, дәрежесі ауырлау жағымсыз құбылыстардың пайда болу қаупі жоғары болады, сондықтан мұндай пациенттерді емдеген кезде сақтық таныту керек.

Қосымша заттардың құрамы

Лактоза

Бұл препараттың құрамында лактоза бар. Сирек тұқым қуалайтын галактоза көтере алмаушылығы, Лапп лактаза жеткіліксіздігі немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы синдромы бар пациенттерге бұл дәрілік препаратты қабылдауға болмайды.

Натрий

Бұл дәрілік препараттың құрамында бір таблеткаға 1 ммольден аз (23 мг) натрий бар, яғни іс жүзінде құрамында натрий жоқ.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Ксельжанс препаратының фармакокинетикасына (ФК) өзге дәрілік препараттардың әсері

Ксельжанс препаратының СҮР3А4 метаболизденуіне байланысты оның СҮР3А4 белсенділігін тежейтін немесе индукциялайтын препараттармен өзара әрекеттесу ықтималдығы бар. Ксельжанс препаратының әсері СҮР3А4 күшті тежегіштерімен (мысалы, кетоконазолмен) бір мезгілде қолданғанда немесе СҮР3А4 қалыпты тежелуін, сондай-ақ СҮР2С19 күшті тежелуін (мысалы, флуконазолмен) туындататын бір немесе бірнеше препараттармен бір мезгілде қолданғанда артады.

Ксельжанс препаратының әсері оны күшті СҮР индукторларымен (мысалы, рифампицинмен) бір мезгілде қолданғанда азаяды. Тек СҮР2С19 немесе Р-гликопротеин тежегіштері Ксельжанс препаратының фармакокинетикасын айтарлықтай өзгертуі екіталай.

Ксельжанс препаратын кетоконазолмен (СҮР3А4 күшті тежегіші), флуконазолмен (СҮР3А4 орташа тежегіші және СҮР2С19 күшті тежегіші), такролимуспен (СҮР3А4 әлсіз тежегіші) және циклоспоринмен (СҮР3А4 орташа тежегіші) бір мезгілде қолдану Ксельжанс препаратының ҚАА (қисық астындағы аудан) мәнінің жоғарылауына әкелді, ал оны рифампицинмен (СҮР күшті индукторы) бір мезгілде қолдану Ксельжанс препаратының ҚАА мәнінің төмендеуіне әкеп соқты. Ксельжанс препаратын СҮР күшті индукторларымен (мысалы, рифампицинмен) бір мезгілде қолдану емдеуге клиникалық жауаптың жоғалуына немесе төмендеуіне әкелуі мүмкін. Ксельжанс препаратын және СҮР3А4 күшті индукторларын бір мезгілде қолдану ұсынылмайды. Ксельжанс препаратын кетоконазолмен және флуконазолмен бір мезгілде қолданғанда Ксельжанс препаратының C_{max} мәнінің жоғарылауы байқалды, ал такролимуспен, циклоспоринмен және рифампицинмен бірге қолданғанда оның C_{max} мәнінің төмендеуі байқалды. Ксельжанс препаратын МТТ-мен аптасына бір рет 15-25 мг дозада бірге қолдану РА шалдыққан пациенттерде Ксельжанс препаратының фармакокинетикасына әсер етпеді.

Ксельжанс препаратының басқа дәрілік препараттардың фармакокинетикасына әсері

Құрамында левоноргестрел және этинилэстрадиол бар пероральді контрацептивтермен бірге қолданған кезде Ксельжанс дені сау әйел жынысты еріктілерде олардың фармакокинетикасын өзгертпеді.

РА шалдыққан пациенттерде Ксельжанс препаратын МТТ-мен аптасына бір рет 15-25 мг дозада бірге қолдану ҚАА және C_{max} МТТ мәндерінің сәйкесінше 10%-ға және 13% -ға төмендеуіне әкелді. МТТ әсерінің төмендеу дәрежесі осы препараттың жеке таңдалған дозасын өзгертуді талап етпейді.

Балалар

Өзара әрекеттесуді зерттеу тек ересек пациенттерде жүргізілді.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация.

Жүктілік

Тофацитинибті жүкті әйелдерде қолдануға тиісті және қатаң бақыланатын зерттеулер жүргізілген жоқ. Сақтық шарасы ретінде Ксельжанс препаратын жүктілік кезінде қолдану ұсынылмайды.

Бала тууға қабілеті сақталған әйелдер / әйелдердегі контрацепция

Бала тууға қабілеті сақталған әйелдерге Ксельжанс препаратымен емдеу кезінде және препараттың соңғы дозасын қабылдағаннан кейін кемінде 4 апта бойы контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалану ұсынылады.

Бала емізу

Ксельжанс препаратының әйелдің емішек сүтіне ену қабілеті анықталмаған. Емішек еметін бала үшін қауіпін жоққа шығаруға болмайды. Сақтық шарасы ретінде Ксельжанс препаратын бала емізу кезеңінде қолдану ұсынылмайды.

Фертильділігі

Препараттың адамның ұрпақ өрбіту функциясына ықтимал әсерін ресми зерттеу жүргізілген жоқ. Тофацитиниб ұрғашы егеуқұйрықтарында репродуктивті функцияны бұзған, бірақ еркектерде бұзады (5.3 бөлімін қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Ксельжанс препараты автокөлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер етпейді немесе оған елеусіз дәрежеде әсер етеді.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Ревматоидты артрит

Анағұрлым жиі ауыр жағымсыз реакциялар ауыр инфекциялар болды (4.4 бөлімін қараңыз). Пневмония (1,7 %), белдемелі герпес (0,6 %), несеп шығару жолдарының инфекциялары (0,4 %), тері асты шелмайының қабынуы (0,4 %), дивертикулит (0,3 %) және аппендицит (0,2 %) бүкіл популяция үшін ұзақ мерзімді қауіпсіздік тұрғысынан тофацитинибті қолдану кезінде байқалған анағұрлым жиі ауыр инфекциялар болды. Тофацитинибті қолдану кезінде тіркелген оппортунистік инфекцияларға ТБ және басқа да микобактериялық инфекциялар, криптококкоз, гистоплазмоз, өңеш кандидозы, мультидерматомды белдемелі герпес, цитомегаловирустық инфекция, ВК вирусынан туындаған инфекциялар және листериоз жатады. Кейбір пациенттерде жергілікті инфекциялар емес, диссеминацияланған инфекциялар бақыланған. Сондай-ақ клиникалық зерттеулерде тіркелмеген басқа да күрделі инфекциялар (мысалы, кокцидиоидомикоз) туындауы мүмкін.

Салыстырмалы жасырын, плацебо немесе метотрексат-бақыланатын клиникалық зерттеулердің алғашқы 3 айы барысында анағұрлым жиі тіркелетін жағымсыз реакциялар бас ауыруы (3,9 %), жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары (3,8 %), жоғарғы тыныс алу жолдарының вирустық инфекциялары (3,3 %), диарея (2,9 %), жүрек айнуы (2,7 %) және артериялық гипертензия (2,2 %) болды.

Салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын зерттеулердің немесе МТТ-ны бақылау ретінде қолдана отырып жүргізілген зерттеулердің алғашқы 3 айы ішінде жағымсыз реакциялар салдарынан емдеуді тоқтатқан пациенттердің пайыздық үлесі тофацитиниб қабылдаған пациенттер үшін 3,8% - ды құрады. Бақыланатын клиникалық зерттеулерде алғашқы 3 ай ішінде емді тоқтатуға әкеп соққан анағұрлым жиі инфекциялар белдемелі герпес (0,19 %) және пневмония (0,15 %) болды.

Псориазды артрит

Жалпы алғанда, тофацитиниб қабылдаған белсенді ПсА пациенттерінде байқалатын қауіпсіздік бейіні ар бар тофацитиниб қабылдаған пациенттерде қауіпсіздік бейініне сәйкес келеді.

Төменде РА, псориазды артритке шалдыққан пациенттерде клиникалық зерттеулерде тіркелген және жүйелік-ағзалық класқа және олардың көріністеу жиілігіне қарай мынадай түрде топтастырылған жағымсыз реакциялар берілген: *өте жиі* ($\geq 1/10$); *жиі* ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ -ға дейін), *жиі емес* ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ -ге дейін), *сирек* ($\geq 1/10\ 000$ және $< 1/1000$), *өте сирек* ($< 1/10\ 000$) немесе *жиілігі белгісіз* (бар деректер негізінде жиілікті белгілеу мүмкін емес).

Инфекциялық және паразиттік аурулар

Жиі

- пневмония
- тұмау
- белдемелі герпес
- несеп шығару жолдарының инфекциясы
- синусит

- бронхит
- назофарингит
- фарингит

Жиі емес

- туберкулез
- дивертикулит
- пиелонефрит
- тері асты шелмайының қабынуы
- қарапайым герпес
- вирустық гастроэнтерит
- вирустық инфекция

Сирек

- сепсис
- уросепсис
- диссеминацияланған туберкулез
- некроздалған фасциит
- бактериемия
- стафилококкты бактериемия
- Pneumocystis jirovecii туындатқан пневмония
- пневмококкты пневмония
- бактериялық пневмония
- энцефалит
- атипті микобактериялық инфекция
- цитомегаловирустық инфекция
- бактериялық артрит

Өте сирек

- орталық жүйке жүйесінің туберкулезі
- криптококкты менингит
- Mucobacterium avium кешенінен туындаған инфекция

Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер (оның ішінде кисталар мен полиптер)

Жиі емес

- өкпенің обыры
- меланомалы емес тері обыры

Сирек

- лимфома

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар

Жиі

- анемия

Жиі емес

- лейкопения
- лимфопения
- нейтропения

Иммундық жүйенің тарапынан бұзылулар

Жиілігі белгісіз

- аса жоғары сезімталдық реакциясы*
- ангионевроздық ісіну*
- есекжем*

Метаболизм және тамақтану бұзылыстары

Жиі емес

- дислипидемия
- гиперлипидемия

- сусыздану
- Психиканың тарапынан бұзылулар*
- Жиі емес*
 - ұйқысыздық
- Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар*
- Жиі*
 - бас ауыру
- Жиі емес*
 - парестезия
- Жүрек тарапынан бұзылулар*
- Жиі емес*
 - миокард инфарктісі
- Қантамырлар тарапынан бұзылулар*
- Жиі*
 - артериялық гипертензия
- Жиі емес*
 - веноздық тромбоз
- Тыныс алу жүйесі, кеуде ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар*
- Жиі*
 - жөтел
- Жиі емес*
 - ентігу
 - мұрынның қосалқы қойнауларының бітелуі
- Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар*
- Жиі*
 - іштің ауыруы
 - құсу
 - диарея
 - жүрек айнуы
 - гастрит
 - диспепсия
- Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар*
- Жиі емес*
 - майлы гепатоз
 - бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы
 - трансаминазалардың жоғары деңгейі
 - бауыр функциясының биохимиялық көрсеткіштерінің қалыптан ауытқуы
 - гамма-глутамилтрансфераза деңгейінің жоғарылауы
- Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар*
- Жиі*
 - бөртпе
- Жиі емес*
 - эритема
 - қышыну
- Қаңқа-бұлшықет жүйесі және дәнекер тін тарапынан бұзылулар*
- Жиі*
 - артралгия
- Жиі емес*
 - қаңқа-бұлшықеттің ауыруы
 - буындардың ісінуі
 - тендинит
- Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы бұзылулар*

Жиі

- шеткері ісіну

Жиі емес

- пирексия

- қатты қажу

Зертханалық және аспаптық деректер

Жиі

- қандағы креатин фосфокиназа деңгейінің жоғарылауы

Жиі емес

- қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы
- қандағы холестерин деңгейінің жоғарылауы
- тығыздығы төмен липопротеидтер деңгейінің жоғарылауы
- дене салмағының жоғарылауы

Жарақаттар, уыттану және емиаралардың асқынулары

Жиі емес

- байламдардың созылуы
- бұлшықеттің созылуы

* Өздігінен келіп түскен хабарламалардан алынған деректер.

** Веноздық тромбозға ӨАТЭ және ТВТ кіреді.

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Веноздық тромбоз

Ревматоидты артрит

50 жастағы немесе одан үлкен ревматоидты артритке шалдыққан пациенттердің қатысуымен қауіпсіздікті бағалау үшін тіркеуден кейінгі ірі рандомизацияланған бақылау зерттеулері шеңберінде, жүрек-қан тамыр жүйесі тарапынан кем дегенде бір қауіп факторы байқалған, ИНФ тежегіштерін алған пациенттермен салыстырғанда, тофацитиниб алған пациенттерде ВТЭ пайда болуының жоғары дозаға тәуелді жиілігі байқалды. Бұл құбылыстардың көпшілігі ауыр болды, кейбіреулері өлімге әкеп соқты. Қауіпсіздікті аралық талдауда тофацитиниб 10 мг тәулігіне екі рет, тофацитиниб 5 мг тәулігіне екі рет және ИНФ тежегіштері 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) және сәйкесінше 100 пациентке шаққанда құбылыстары бар пациенттің 0,09 (0,02–0,26) құрады. ИНФ тежегіштерімен салыстырғанда ӨАТЭ үшін қауіптер қатынасы (ҚК) 1,96 (1,75–20,33) және 2,99 (0,81–11,06) тофацитинибті тәулігіне екі рет 10 мг дозада және сәйкесінше 5 мг дозада тәулігіне екі рет тофацитинибті қолданған кезде сәйкесінше 5,96 (1,75–20,33) және 2,99 (0,81–11,06) құрады (5.1-бөлімді қараңыз).

Жоғарыда көрсетілген зерттеу шеңберінде ВТЭ даму қауіп факторлары бар пациенттер арасында қосалқы топтарда талдау жүргізу кезінде ӨАТЭ даму қауіп одан да жоғары болды. ӨАТЭ үшін ҚК ИНФ тежегіштерімен салыстырғанда тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитиниб қолданғанда 9,14 (2,11–39,56) және тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб қолданғанда 3,92 (0,83–18,48) құрады.

Жалпы инфекциялар

Ревматоидты артрит

3-фазаның бақыланатын клиникалық зерттеулерінде 0-3 ай бойы емнің жиілігі тофацитинибпен жүргізілетін монотерапия топтарында 5 мг дозада тәулігіне екі рет (барлығы 616 пациент) және тәулігіне екі рет 10 мг (барлығы 642 пациент) плацебо тобындағы 18,9 % (23 пациент) салыстырғанда (барлығы 122 пациент) 16,2 % (100 пациент) және 17,9 % (115 пациент) құрады. Бақыланатын клиникалық зерттеулерде РҚБП фондық емін алған пациенттерде 3 фаза тәулігіне екі рет (барлығы 973 пациент) және тәулігіне екі рет (барлығы 969 пациент) 5 мг дозада тофацитинибпен біріктіріп РҚБП қолдану топтарында 0-3 ай ішінде инфекциялардың туындау жиілігі 21,3 %-ды (207 пациент) және 21,8 %-ды (211 пациент) плацебо мен РҚБП біріктіріп қолдану тобындағы 18,4 %-ды (103 пациент) салыстырғанда (барлығы 559 пациент) құрады.

Анағұрлым жиі тіркелетін инфекциялар - жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары және назофарингит (сәйкесінше 3,7% және 3,2%).

Ксельжанс препаратын қабылдау кезінде инфекциялардың жалпы жиілігі ұзақ мерзімді қауіпсіздікті бағалаудың барлық популяциясында (барлығы 4867 пациент) 100 пациентке шаққанда құбылыстары бар 46,1 пациентті құрады (сәйкесінше тәулігіне екі рет 5 мг және 10 мг дозалары үшін құбылыстары бар 43,8 және 47,2 пациент). Монотерапия алған пациенттер үшін (барлығы 1750) инфекциялар жиілігі тәулігіне екі рет сәйкесінше 5 мг және 10 мг дозаларды қабылдаған кезде 100 пациентке шаққанда 48,9 пациентті және құбылыстары бар 41,9 пациентті құрады. Ревматизмге қарсы базалық препараттармен (РҚБП) ем қабылдаған пациенттер үшін (барлығы 3117) инфекциялар жиілігі тәулігіне екі рет сәйкесінше 5 мг және 10 мг дозаларды қабылдаған кезде 100 пациентке шаққанда 41,0 және 50,3 пациентті құрады.

Ауыр инфекциялар

Ревматоидты артрит

Ұзақтығы 6 ай және 24 ай болған бақыланатын клиникалық зерттеулерде тофацитиниб монотерапия тобындағы ауыр инфекциялардың жиілігі тәулігіне екі рет 5 мг дозада 100 пациент-жылға құбылыстары бар 1,7 пациентті құрады. 10 мг дозада тофацитинибпен монотерапия тобында тәулігіне екі рет инфекциялардың туындау жиілігі 100 пациент-жылға шаққанда 1,6 пациентті, 100 пациент-жылға шаққанда плацебо-0 құбылыстар тобында және 100 пациент-жылға шаққанда МТТ тобында — 1,9 құбылыстары бар пациентті құрады.

6, 12 немесе 24 айға созылатын зерттеулерде тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб және тәулігіне екі рет 10 мг дозада РҚБП-мен біріктірілімде 3,6 және 3,4 пациентті РҚБП-мен біріктірілімде плацебо тобында 100 пациент-жылға құбылыстары бар 1,7 пациентпен салыстырғанда сәйкесінше 100 пациент-жылға құбылыстары бар пациентті құрады.

Ұзақ мерзімді қауіпсіздікті бағалаудың бүкіл популяциясында ауыр инфекциялардың жалпы жиілігі сәйкесінше 5 мг және 10 мг дозада Ксельжанс алған пациенттер топтарында 100 пациент-жылға құбылыстары бар 2,4 және 3,0 пациентті құрады. Анағұрлым жиі кездесетін ауыр инфекциялар пневмония, белдемелі герпес, несеп шығару жолдарының инфекциясы, панникулит, гастроэнтерит және дивертикулит болды. Оппортунистік инфекциялар тіркелген жағдайлар да болды (4.4-бөлімді қараңыз).

Егде жастағы пациенттерде ауыр инфекциялар

РА кезінде I-VI зерттеулерге енгізілген 4271 пациенттің (5.1-бөлімді қараңыз) жалпы алғанда 608 ра-мен ауыратын пациент 65 жастан асқан, оның ішінде 75 және одан жоғары жастағы 85 пациент болды. 65 және одан жоғары жастағы Ксельжанс алған пациенттер арасында ауыр инфекциялардың жиілігі 65 жастан қосалқы пациенттер арасында жоғары болды (сәйкесінше 100 пациент-жылға 2,4-пен салыстырғанда 100 пациент-жылға 4,8).

Жалпы егде жастағы адамдар арасында инфекцияның жоғары жиілігіне байланысты егде жастағы пациенттерді емдеу кезінде сақ болу керек.

Вирустың реактивациясы

Тофацитиниб алатын және жапон немесе корей текті тұлғалар болып табылатын пациенттер, бұрын екі немесе бірнеше биологиялық РҚБП-мен ем алған ұзақ ағымды РА шалдыққан пациенттер немесе ЛАС 1000 жасуша/мм³ кем пациенттер немесе тәулігіне екі рет 10 мг дозада препаратты алатын пациенттерде белдемелі герпестің пайда болу қаупі жоғары болуы мүмкін (4.4-бөлімді қараңыз).

Зертханалық зерттеулер

Лимфоциттер

РА бақыланатын клиникалық зерттеулерде ЛАС 500 жасуша/мм³-тен төмен деңгейге дейін расталған төмендеуі пациенттердің 0,3%-да орын алды, ал ЛАС 500-ден 750 жасуша/мм³-ге дейінгі ауқымдағы деңгейге дейін төмендеуі препаратты 5 мг дозада

тәулігіне екі рет және 10 мг дозада тәулігіне екі рет жиынтығында алған пациенттердің 1,9% - да орын алды.

РА кезінде ұзақ мерзімді қауіпсіздікті бағалау популяциясында ЛАС 500 жасуша/мм³-тен төмен деңгейге дейін расталған төмендеуі пациенттердің 1,3%-ында орын алды және ЛАС 500-ден 750 жасуша/мм³-ге дейінгі диапазондағы деңгейге дейін төмендеуі препаратты 5 мг және 10 мг дозада тәулігіне екі рет жиынтығында алған пациенттердің 8,4%-ында орын алды.

ЛАС-тың 750 жасуша/мм³-ден төмен деңгейге дейін расталған төмендеуі күрделі инфекциялардың жоғары жиілігіне байланысты болды (4.4-бөлімді қараңыз).

Нейтрофилдер

РА бақыланатын клиникалық зерттеулерінде НАС 1000 жасуша/мм³ төмен деңгейге дейін расталған төмендеуі препаратты 5 мг дозада тәулігіне екі рет және тәулігіне екі рет 10 мг дозада жиынтығында алған пациенттерде 0,08% - да орын алды. НАС 500 жасуша/мм³ төмен деңгейге дейін төмендеуінің расталған жағдайлары топтардың ешқайсысында тіркелген жоқ. Нейтропенияның дамуы мен ауыр инфекциялардың пайда болуы арасында нақты байланыс анықталған жоқ.

РА кезінде ұзақ мерзімді қауіпсіздікті бағалау популяциясында НАС-тың расталған төмендеуі жағдайларының сипаты мен жиілігі бақыланатын клиникалық зерттеулерде белгіленген жағдайларға ұқсас болды (4.4-бөлімді қараңыз).

Бауыр ферменттерінің деңгейін анықтауға арналған талдаулар

Бауыр ферменттері деңгейінің қалыптың жоғарғы шегінен 3 еседен асатын расталған жоғарылауы (ҚЖШ-нен 3 есе жоғары) РА шалдыққан пациенттерде жиі байқалды. Бауыр ферменттерінің деңгейі жоғарылаған осы пациенттерде қатарлас РҚБП дозасын төмендету, Ксельжанс препаратын қабылдауды тоқтату немесе Ксельжанс препаратының дозасын төмендету сияқты емдеу режимінің өзгерістері бауыр ферменттерінің деңгейін төмендетуге немесе қалыпқа келтіруге әкеп соқтырды.

3 фаза РА кезінде монотерапия зерттеуінің бақыланатын бөлігінде (0-3 ай) (I зерттеу, 5.1-бөлімді қараңыз) АЛТ деңгейінің ҚЖШ-нен 3 еседен астам жоғарылауы плацебо алған пациенттерде 1,65%, 0,41% және 0%-да, 5 мг және 10 мг дозада сәйкесінше тәулігіне екі рет тофацитинибпен байқалған. Бұл зерттеуде АСТ деңгейінің артуы ҚЖШ-нен 3 есе жоғары 1,65 %, 0,41% және 0% плацебо алған пациенттерде, сәйкесінше 5 мг дозада тофацитинибті және 10 мг дозада тәулігіне екі рет алған пациенттерде байқалды.

3 фазаны зерттеу кезінде РА (0-24 ай) байланысты монотерапия жүргізумен (VI зерттеу, 5.1-бөлімді қараңыз) АЛТ деңгейінің ҚЖШ-нен 3 еседен астам жоғарылауы 7,1% - ға, 3,0% - ға және 3,0% - ға, сондай-ақ сәйкесінше тәулігіне екі рет 5 мг және 10 мг дозада тофацитинибке байланысты байқалды. АСТ деңгейінің жоғарылауын осы зерттеуде ҚЖШ-нен 3 есе жоғары 3,3% - да, 1,6% - да және 1,5% - да МТТ және тофацитинибті 5 мг және 10 мг дозаларда тәулігіне екі рет алған пациенттерде байқалды.

РА (0-3 ай) (II–V зерттеу, 5.1-бөлімді қараңыз) байланысты РҚБП фондық ем алатын 3 фазаны зерттеудің бақыланатын бөлігінде ҚЖШ-нен 3 есе жоғары АЛТ деңгейінің артуы плацебо алған пациенттердің 0,9%, 1,24% және 1,14% - да, 5 мг және 10 мг дозада сәйкесінше тәулігіне екі рет тофацитинибте байқалды. Осы зерттеулерде АСТ деңгейінің ҚЖШ-нен 3 есе жоғары артуы плацебо, 5 мг дозада тофацитиниб және 10 мг дозада сәйкесінше тәулігіне екі рет тофацитиниб алған пациенттерде 0,72%, 0,5% және 0,31% - да байқалды.

РА кезінде монотерапия жүргізілген ұзаққа сомзылған мерзімді ұзартылған зерттеулерде АЛТ деңгейінің ҚЖШ-нен 3 еседен астам артуы 1,1% - ға және 1,4% - ға жоғары, сәйкесінше 5 мг дозада тофацитиниб және 10 мг дозада сәйкесінше тәулігіне екі рет тофацитиниб алған пациенттерде байқалды. АСТ деңгейінің ҚЖШ-нен 3 еседен артық артуы тофацитинибпен емдеу топтарында пациенттерде екі дозада < 1,0% - да, тәулігіне екі рет 5 мг және 10 мг-да байқалды.

РА кезінде ұзақ мерзімді ұзартылған ем зерттеулерінде РҚБП қолдану аясында АЛТ деңгейінің ҚЖШ-нен 3 еседен астамға жоғарылауы 1,8% - ға және 1,6% - ға сәйкесінше 5 мг және 10 мг дозада тәулігіне екі рет тофацитиниб алған пациенттерде байқалды. АСТ деңгейінің ҚЖШ-нен 3 еседен артық артуы тофацитинибпен емдеу топтарында пациенттерде екі дозада < 1,0% - да, тәулігіне екі рет 5 мг және 10 мг-да байқалды.

Липидтер

РА бақыланатын салыстырмалы жасырын клиникалық зерттеулерінде липидтер көрсеткіштерінің (жалпы холестерин, тығыздығы төмен липопротеиндер (ТТЛП) холестерині, тығыздығы жоғары липопротеиндер (ТЖЛП) холестерині, триглицеридтер) жоғарылауы Ксельжанс препаратын қабылдау басталғаннан кейін бір айдан соң бірінші рет бағаланды. Липидтер деңгейінің жоғарылауы осы уақыт нүктесінде анықталды және болашақта тұрақты болып қала берді.

РА бақыланатын клиникалық зерттеулердегі бастапқы деңгейден бастап зерттеудің соңына дейінгі (6-24 ай) липидтік параметрлердің өзгерістері төменде жинақталған:

- ТТЛП холестеринінің орташа деңгейі 12-ші айда Ксельжанс тәулігіне екі рет 5 мг дозада қабылдаған пациенттер тобында 15%-ға, және Ксельжанс тәулігіне екі рет 10 мг дозада қабылдаған пациенттер тобында 20%-ға ұлғайды, ал 24-ші айда Ксельжанс тәулігіне екі рет 5 мг дозада қабылдаған пациенттер тобында 16%-ға, және Ксельжанс тәулігіне екі рет 10 мг дозада қабылдаған пациенттер тобында 19%-ға ұлғайды;
- ТЖЛП холестеринінің орташа деңгейі 12-ші айда Ксельжанс тәулігіне екі рет 5 мг дозада қабылдаған пациенттер тобында 17%-ға, және Ксельжанс тәулігіне екі рет 10 мг дозада қабылдаған пациенттер тобында 18%-ға ұлғайды, ал 24-ші айда Ксельжанс тәулігіне екі рет 5 мг дозада қабылдаған пациенттер тобында 19%-ға, және Ксельжанс тәулігіне екі рет 10 мг дозада қабылдаған пациенттер тобында 20%-ға ұлғайды.

Ксельжанс препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін липидтердің деңгейі бастапқы деңгейге оралды.

ТТЛП холестериннің/ТЖЛП холестериннің орташа мәндерінің арақатынасы және аполипопротеин В (АроВ)/АроА1 орташа мәндерінің арақатынасы Ксельжанс қабылдаған пациенттерде іс жүзінде өзгеріссіз болды.

РА бақыланатын клиникалық зерттеулерде ТТЛП холестерин және АроВ деңгейлерінің жоғарылауы статиндермен емнен кейін бастапқы деңгейіне оралды.

РА кезінде ұзақ мерзімдік қауіпсіздікті бағалау популяциясында липидтер параметрлерінің жоғарылауы бақыланатын клиникалық зерттеулердегі осындайларға ұқсас болды.

Миокард инфарктісі

Ревматоидты артрит

50 жастағы немесе одан асқан немесе жүрек-қантамыр аурулары қаупінің кемінде бір қосымша факторы бар РА-ға шалдыққан пациенттерде рандомизацияланған маркетингтен кейінгі ауқымды (N=4362) қауіпсіздік зерттеуінде тофацитиниб тәулігіне екі рет 5 мг, тофацитиниб тәулігіне екі рет 10 мг және ИФ тежегіштері үшін 95% сенімді аралықпен (95% СА) өлімге әкелмейтін миокард инфарктісінің жиілігі 100 пациент-жылға құбылыстармен пациенттерге есептегенде 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) және сәйкесінше 0,16 (0,07, 0,31) құрады. ИФ тежегіштерімен салыстырғанда, жиілігі тофацитиниб қабылдаған пациенттерде ұқсас болған миокард инфарктісінің аздаған саны туралы хабарланды (4.4 және 5.1-бөлімдерді қараңыз). Зерттеу 3 жыл ішінде кемінде 1500 пациентті бақылауды қажет етті.

МЕТО қоспағанда, қатерлі жаңа түзілімдер

Ревматоидты артрит

Жүрек-қантамыр аурулары қаупінің ең болмағанда бір қосымша факторы бар 50

жастағы немесе одан асқан РА-ға шалдыққан пациенттердің қатысуымен ірі рандомизацияланған (N=4362) маркетингтен кейінгі қауіпсіздік зерттеуінде тәулігіне екі рет 5 мг дозадағы тофацитиниб, тәулігіне екі рет 10 мг тофацитиниб және ИНФ тежегіштері үшін өкпе обырының аурушандық көрсеткіштері (95% СА) 100 пациент-жылға оқиғалармен пациенттерге есептелген, 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) және сәйкесінше 0,13 (0,05, 0,26) құрады (4.4 және 5.1-бөлімдерді қараңыз). Зерттеу 3 жыл ішінде кемінде 1500 пациентті бақылауды қажет етті.

Тәулігіне екі рет 5 мг тофацитиниб, тәулігіне екі рет 10 мг тофацитиниб және ИНФ тежегіштері үшін лимфома кездесу жиілігі (95% СА) 100 пациент-жылға оқиғаларымен 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) және сәйкесінше 0,02 (0,00, 0,10) құрады (4.4 және 5.1-бөлімдерді қараңыз).

Балалар

Полиартикулярлы ювенильді идиопатиялық артрит және ювенильді ПСА

Клиникалық даму бағдарламасына қатысқан ЮИА шалдыққан пациенттердегі жағымсыз реакциялар түрі мен жиілігі бойынша ЮИА шалдыққан балаларда жиі кездесетін кейбір инфекцияларды (тұмау, фарингит, синусит, вирустық инфекция) және асқазан-ішек немесе жалпы бұзылыстарын (іштің ауыруы, жүрек айнуы, құсу, пирексия, бас ауыруы, жөтел) қоспағанда, РА шалдыққан ересек пациенттердегі реакцияларға сәйкес келді. Метотрексат синтетикалық РҚБП-ның анағұрлым жиі қатарлас препараты болды (синтетикалық РҚБП алған 157 пациенттің 1156-сы күні метотрексатты қабылдады). Кез келген басқа синтетикалық РҚБП-мен бір мезгілде қолданылатын тофацитинибтің қауіпсіздік бейініне қатысты деректер жеткіліксіз.

Инфекциялар

3-фазаның тірек зерттеуінің салыстырмалы жасырын бөлігінде (ЮИА-I зерттеуі) инфекция анағұрлым көп таралған жағымсыз реакция болды (44,3 %). Инфекциялар әдетте жеңіл немесе орташа ауырлықта болды. Қауіпсіздігі бойынша біріктірілген популяцияда 7 пациентте есепті кезең ішінде тофацитинибпен емдеу кезінде күрделі инфекциялар болды (зерттелетін препараттың соңғы дозасынан кейін 28 күнге дейін), бұл 100 пациент-жылға оқиғалары бар 1,92 пациентті құрайды: пневмония, эпидуральді эмпиема (синусит және сүйекқап абсцесс кезінде), пилонидальді киста, аппендицит, эширихиялар туындатқан пиелонефрит, аяқ-қол абсцессі және ИМП.

Қауіпсіздік бойынша біріктірілген популяцияда 3 пациентте есептілік өріс шегінде белдемелі герпестің елеусіз оқиғалары болды, бұл 100 пациент-жылға шаққанда құбылыстары бар 0,82 пациенттің аурушандық деңгейіне сәйкес келеді. Тағы бір пациентте хабарлама өрісінен тыс белдемелі герпестің ауыр құбылысы болды.

Бауыр тарапынан реакциялар

Зерттеуге қосу үшін ЮИА тіректік зерттеуіне қатысқан пациенттерде АСТ және АЛТ деңгейлері қалыптың жоғарғы шегінен 1,5 есе жоғары болуы тиіс. Қауіпсіздігі бойынша біріктірілген популяцияда қатарынан 2 барып келу кезінде АЛТ ≥ 3 есе жоғары ҚЖШ-мен 2 пациент болды. Құбылыстың бірде-біреуі Хай заңының критерийлеріне сәйкес келмеді. Екі пациент те метотрексатпен фондық ем алды және әрбір құбылыс метотрексатты қабылдауды тоқтатқаннан және тофацитиниб қабылдауды түпкілікті тоқтатқаннан кейін басылды.

Зертханалық тесттер

Клиникалық даму бағдарламасындағы ЮИА шалдыққан пациенттердегі зертханалық тесттердегі өзгерістер РА шалдыққан ересек пациенттерде байқалатын өзгерістерге сәйкес келді. Зерттеуге қосу үшін ЮИА тіректік зерттеуіне қатысқан пациенттерде тромбоциттер саны ≥ 100000 жасуша/мм³ болуы тиіс, сондықтан тофацитинибпен емдеу басталғанға дейін тромбоциттер саны <100000 жасуша/мм³ болатын ЮИА шалдыққан пациенттер туралы ақпарат жоқ.

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында

ДП тіркелгеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП-ның кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Артық дозаланған жағдайда пациентті жағымсыз реакциялар белгілері мен симптомдары туындауына бақылау ұсынылады. Ксельжанс препаратының артық дозалануын емдеуге спецификалық антидот жоқ. Симптоматикалық және демеуші емді қолдану керек.

Дені сау еріктілерде қоса алғанда 100 мг дейінгі дозада бір рет қабылдаған кезде препараттың фармакокинетикасы туралы деректер қабылданған дозаның 95% - дан астамы 24 сағат ішінде шығарылатынын көрсетеді.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Иммуносупрессанттар. Селективті иммуносупрессанттар. Тофацитиниб.

АТХ коды L04AA29

Әсер ету механизмі

Тофацитиниб янус-киназалар тектес киназалардың (JAK) қуатты іріктелген тежегіші болып табылады. Ферментативтік талдауларда тофацитиниб JAK1, JAK2, JAK3 және аз дәрежеде Tyk2 тежейді. Керісінше, тофацитиниб адам геномындағы басқа киназаларға қатысты жоғары іріктелгендік қасиетке ие. Тофацитиниб JAK2 киназалар жұбы арқылы сигналдарды беретін рецепторларға функционалдық іріктелгендік қасиетке ие бола отырып, адам жасушаларында JAK3 және/немесе JAK1-мен байланысты цитокиндердің гетеродимерлік рецепторларынан сигналдардың берілуін іріктеп тежейді. Тофацитинибтің JAK1 және JAK3 киназаларды тежеуі интерлейкиндердің (ИЛ-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) және I типті және II типті интерферондардың сигнал беруін әлсіретеді, бұл иммундық және қабыну жауаптарының модульденуіне әкеледі.

Фармакодинамикалық әсерлері

РА шалдыққан пациенттерде тофацитинибпен емдеу 6 айға дейінгі кезең ішінде CD16/56+ (НК-жасушалар) айналымдағы табиғи киллерлер санының дозаға тәуелді төмендеуімен қатар жүрді, бұл ретте есептелген ең жоғарғы төмендеу ем басталғаннан кейін шамамен 8-10 аптадан кейін тіркелді. Бұл өзгерістер әдетте емдеуді тоқтатқаннан кейін 2-6 апта ішінде жоғалып кетті. Тофацитинибті қолдану В-жасушалар санының дозаға тәуелді ұлғаюымен қатар жүрді. Айналымдағы Т -лимфоциттерінің және Т лимфоциттерінің субпопуляцияларының (CD3+, CD4+ және CD8+) өзгеруі шамалы және тұрақсыз болды.

Ұзақ мерзімді емдеуден кейін (тофацитинибпен емдеудің медианалық ұзақтығы шамамен 5 жыл) CD4+ және CD8+ жасушалар санының медианалық төмендеуі бастапқы деңгеймен салыстырғанда сәйкесінше 28% және 27% құрады. Препаратты қысқа мерзімді қолданғаннан кейін байқалған төмендеуден айырмашылығы CD16/56+ табиғи киллерлер саны бастапқы деңгеймен салыстырғанда 73% - ға медианалық ұлғаюды көрсетті. Тофацитинибпен ұзақ мерзімді емдеуден кейін CD19+ В-лимфоциттерінің одан әрі өсуі байқалмады. Емді уақытша тоқтатқаннан кейін көрсетілген субпопуляциялардағы лимфоциттер санының бұл өзгерістері бастапқы деңгейге оралды. Ауыр немесе оппортунистік инфекциялар немесе белдемелі герпес

пен осы қосалқы топтардың лимфоциттері санының азаюы арасындағы байланыс туралы мәліметтер жоқ (4.2-бөлімді қараңыз).

Қан сарысуындағы IgG, IgM және IgA жалпы деңгейлерінің РА-мен ауыратын пациенттерде тофацитинибті 6 ай бойы қолдану кезіндегі өзгерістері аз болды, дозаға тәуелді болмады және плацебо қабылдаған кезде байқалған өзгерістерге ұқсас болды, бұл гуморальді иммундық жауаптың жүйелік бәсеңдеуінің жоқтығын көрсетеді.

Тофацитинибпен емдегеннен кейін РА шалдыққан пациенттерде қан сарысуында С-реактивті ақуыз (СРА) деңгейінің тез төмендеуі байқалды, ол препаратты қабылдау кезеңінде сақталды. Тофацитинибпен емдеу барысында байқалған СРА деңгейінің өзгеруі препарат тоқтатылғаннан кейін 2 апта ішінде толық жойылмаған, бұл оның жартылай шығарылу кезеңіне қатысты препараттың анағұрлым ұзақ фармакодинамикалық әсерін көрсетеді.

Вакцинацияны зерттеулері

Тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитинибпен ем бастаған РА шалдыққан пациенттерде бақыланатын клиникалық зерттеулерде тұмауға қарсы вакцинаға иммундық жауабы бар пациенттердің саны екі топта да салыстырмалы болды: тофацитиниб (57 %) және плацебо (62 %). Пневмококкты полисахаридті вакцинаны қолданған кезде вакцинаға иммундық жауабы бар пациенттердің саны мынадай болды: тофацитиниб және МТТ қабылдаған пациенттердің 32%; монотерапия түрінде тофацитиниб қабылдаған пациенттердің 62%; монотерапия түрінде МТТ алған пациенттердің 62%; плацебо қабылдаған пациенттердің 77%. Бұл бақылаудың клиникалық маңыздылығы белгісіз, алайда ұқсас нәтижелер тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитинибпен ұзақ мерзімді ем алған пациенттерде тұмауға қарсы вакциналарды және пневмококкты полисахаридті вакцинаны қолдану кезінде вакцинацияны жеке зерттеуде алынды.

Тофацитинибпен тәулігіне екі рет 5 мг дозада немесе плацебо емдеудің 12 апталық кезеңі басталғанға дейін 2-3 апта бұрын тірі әлсіреген герпес вирусының вакцинасымен вакцинациялау жүргізілген МТТ фондық емін алған РА шалдыққан пациенттерде бақыланатын зерттеу жүргізілді. 6 аптадан кейін тофацитиниб қабылдаған пациенттерде де, плацебо қабылдаған пациенттерде де желшешек вирусына қарсы вакцинаға гуморальді және жасушалық иммундық жауаптардың белгілері анықталды. Бұл жауаптар 50 жастан асқан дені сау еріктілерде байқалғанға ұқсас болды. Анамнезінде желшешек вирусын жұқтыру белгілері және желшешек вирусына антиденелері жоқ пациентте вакцинациядан 16 күн өткен соң желшешектің жайылған түрі бастапқы деңгейде дамыды. Тофацитинибті қолдану тоқтатылды және пациент стандартты дозада вирусқа қарсы препаратпен емделгеннен кейін қалпына келді. Кейіннен пациентте вакцинаға тұрақты, кешіктірілген болса да, гуморальді және жасушалық иммундық жауаптар дамыды (4.4-бөлімді қараңыз).

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Ревматоидты артрит

Үлбірлі қабықпен қапталған тофацитиниб таблеткаларының тиімділігі мен қауіпсіздігі 18 жастан асқан пациенттерде Американдық ревматологтар алқасының (American College of Rheumatology — ACR) критерийлеріне сәйкес диагноз қойылған белсенді РА шалдыққан 6 рандомизацияланған салыстырмалы жасырын бақыланатын көп орталықты зерттеулерде бағаланды. 5-кестеде Зерттеу дизайны мен популяция сипаттамалары туралы ақпарат берілген.

5-кесте. РА шалдыққан пациенттерде тәулігіне екі рет 5 мг және 10 мг дозаларда тофацитиниб қолданылған 3 фазаның клиникалық зерттеулері

Зерттеулер	I зерттеу (ORAL Solo)	II зерттеу (ORAL Sync)	III зерттеу (ORAL Standard)	IV зерттеу (ORAL Scan)	V зерттеу (ORAL Step)	VI - зерттеу (ORAL Start)	VII зерттеу (ORAL Strategy)
Популяция	РҚБП-ЖЖ	РҚБП-ЖЖ	МТТ-ЖЖ	МТТ-ЖЖ	ИНФт-ЖЖ	Бұрын МТТ алмаған ^a	МТТ-ЖЖ
Бақылау	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	МТТ	МТТ АДА
Базистік ем	Жоқ ^b	сРҚБП	МТТ	МТТ	МТТ	Жоқ ^b	3 параллель топтар: <ul style="list-style-type: none"> • тофацитини бпен монотерапия • тофацитини б + МТТ • АДА + МТТ
Негізгі сипаттамалары	Монотерапия	Түрлі сРҚБП	Белсенді бақылау (АДА)	Рентгенография	ИНФт-ЖЖ	Монотерапия, белсенді салыстыру препараты (МТТ), Рентгенография	МТТ-мен біріктірілімдегі АДА-мен салыстырғанда МТТ-мен немесе МТТ-сыз біріктірілімдегі тофацитиниб
Ем қабылдаған пациенттер саны	610	792	717	797	399	956	1 146
Зерттеудің жалпы ұзақтығы	6 ай	1 жыл	1 жыл	2 жыл	6 ай	2 жыл	1 жыл
Тиімділікті бағалаудың құрама бастапқы соңғы нүктелері ^в	3 ай ACR20 HAQ-DI DAS28-4 (ЭШЖ) < 2,6	6 ай ACR20 DAS28-4 (ЭШЖ) < 2,6 3 ай HAQ-DI	6 ай ACR20 DAS28-4 (ЭШЖ) < 2,6 3 ай HAQ-DI	6 ай ACR20 mTSS DAS28-4 (ЭШЖ) < 2,6 3 ай HAQ-DI	3 ай ACR20 HAQ-DI DAS28-4 (ЭШЖ) < 2,6	6 ай mTSS ACR70	6 ай ACR50

Зерттеулер	I зерттеу (ORAL Solo)	II зерттеу (ORAL Sync)	III зерттеу (ORAL Standard)	IV зерттеу (ORAL Scan)	V зерттеу (ORAL Step)	VI - зерттеу (ORAL Start)	VII зерттеу (ORAL Strategy)
Тәулігіне екі рет 5 немесе 10 мг дозада плацебодан тофацитинибке міндетті өту уақыты	3 ай	6 ай (плацебо алған, буындарды пальпациялау кезінде ісінген және ауырсыну саны < 20% жақсарған пациенттер 3-айда тофацитинибпен емге ауыстырылды)			3 ай	ҚЖ	ҚЖ

^a. ≤ 3 апта сайын үш доза (бұрын МТТ алмаған пациенттер).

^b. Безгекке қарсы дәрілерді қолдануға рұқсат етілді.

^b. Келесі құрама бастапқы соңғы нүктелер қолданылды: бастапқы деңгейден mTSS шкаласы бойынша баллдың орташа өзгеруі; ACR20 немесе ACR70 жауаптары бар пациенттердің пайызы, бастапқы деңгейден HAQ-DI сауалнамасы бойынша баллдың орташа өзгеруі; DAS28-4 (ЭШЖ) шкаласы бойынша баллы < 2,6 (ремиссия) пациенттердің үлесі

mTSS — модификацияланған Шарп шкаласы бойынша балл (modified Total Sharp Score); ACR20(70) — Американдық ревматологтар алқасының критерийлері бойынша жақсарулар ≥ 20 % (≥ 70 %); DAS28 — 28 буынды бағалау арқылы анықталған ауру белсенділігінің көрсеткіші (Disease Activity Score); ЭШЖ — эритроциттердің шөгу жылдамдығы, HAQ-DI — мүгедектік индексын айқындай отырып, денсаулық жағдайын бағалауға арналған сауалнама (Health Assessment Questionnaire Disability Index); РҚБП — ревматизмге қарсы базальдық препарат; ЖЖ — жеткіліксіз жауап; сРҚБП — синтетикалық ревматизмге қарсы базальдық препарат; ИФт — ісік некрозы факторының тежегіші; ҚЖ — қатысы жоқ; АДА — адалимумаб; МТТ — метотрексат.

Клиникалық жауап

ACR критерийлері бойынша жауап

ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start және ORAL Strategy зерттеулерінде ACR20, ACR50 және ACR70 жауаптарына қол жеткізген тофацитиниб қабылдаған пациенттердің пайыздық үлесі 5-кестеде келтірілген. Тәулігіне екі рет 5 мг немесе 10 мг дозада тофацитиниб қабылдаған пациенттердегі барлық зерттеулерде плацебо алған пациенттермен салыстырғанда (немесе ORAL Start зерттеуінде МТТ алған пациенттермен салыстырғанда) айына 3 және 6 айда ACR20, ACR50 және ACR70 жауап жиілігінің статистикалық маңызды мәндері байқалды.

ORAL Strategy зерттеуі барысында тофацитиниб тобындағы жауап тәулігіне екі рет МТТ біріктірілімінде адалимумаб тобындағы 40 мг жауапқа сандық жағынан ұқсас болды және екеуі де тәулігіне екі рет 5 мг тофацитиниб тобындағы жауапқа қарағанда сандық жағынан жоғары болды.

Пациенттерді емдеуден болған әсер ревматоидты фактор, жасы, жынысы, нәсілі немесе аурудың ағымы бойынша статусына қарамастан ұқсас болды. Жауап пайда болғанға дейінгі уақыт қысқа болды (ORAL Solo, ORAL Sync және ORAL Step зерттеулерінде жауап 2-ші аптада пайда болды) және емдеу кезінде жауаптың айқындылық дәрежесі жоғарылауын жалғастырды. Тәулігіне екі рет 5 немесе 10 мг дозада Ксельжанс препаратын алған пациенттер арасында ACR критерийлері бойынша жалпы жауап сияқты, ACR критерийлері бойынша жауаптардың әрбір компоненті емдеу басталған

сәттен бастап үздіксіз жақсарды, мынаны қоса: барлық зерттеулерде МТТ-мен немесе басқа да РҚБП-мен біріктірілімде плацебо алған пациенттермен салыстырғанда пальпация кезіндегі ауырсынатын және ісінген буындардың саны, дәрігер мен пациенттің жағдайды жалпы бағалау, мүгедектік индексінің көрсеткіштері, ауырсыну айқындылығын бағалау және СРА деңгейі.

6-кесте. ACR критерийлері бойынша жауап берілген пациенттердің үлесі (%)

ORAL Solo: РҚБП-ға жауабы жеткіліксіз пациенттер					
Соңғы нүкте	Уақыты	Плацебо N = 122	Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитинибпен монотерапия N = 241		Тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитинибпен монотерапия N = 243
ACR20	3 ай	26	60***		65***
	6 ай	ҚЖ	69		71
ACR50	3 ай	12	31***		37***
	6 ай	ҚЖ	42		47
ACR70	3 ай	6	15*		20***
	6 ай	ҚЖ	22		29
ORAL Sync: РҚБП-ға жауабы жеткіліксіз пациенттер					
Соңғы нүкте	Уақыты	Плацебо + РҚБП N = 158	5 мг дозадағы тофацитиниб тәулігіне екі рет РҚБП-мен біріктірілімде N = 312		10 мг дозадағы тофацитиниб тәулігіне екі рет РҚБП-мен біріктірілімде N = 315
ACR20	3 ай	27	56***		63***
	6 ай	31	53***		57***
	12 ай	ҚЖ	51		56
ACR50	3 ай	9	27***		33***
	6 ай	13	34***		36***
	12 ай	ҚЖ	33		42
ACR70	3 ай	2	8**		14***
	6 ай	3	13***		16***
	12 ай	ҚЖ	19		25
ORAL Standard: МТТ-ға жауабы жеткіліксіз пациенттер					
Соңғы нүкте	Уақыты	Плацебо N = 105	Тофацитиниб тәулігіне екі рет + МТТ		Адалimumаб 40 мг 1 р./2 апта + МТТ N = 199
ACR20			5 мг N = 19 8	10 мг N = 197	
	3 ай	26	59***	57***	56***
	6 ай	28	51***	51***	46**
	12 ай	ҚЖ	48	49	48
ACR50	3 ай	7	33***	27***	24***
	6 ай	12	36***	34***	27**
	12 ай	ҚЖ	36	36	33
ACR70	3 ай	2	12**	15***	9*
	6 ай	2	19***	21***	9*
	12 ай	ҚЖ	22	23	17

ORAL Scan: MTT-ға жауабы жеткіліксіз пациенттер				
Соңғы нүкте	Уақыты	Плацебо + MTT N = 156	Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб + MTT N = 316	Тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитиниб + MTT N = 309
ACR20	3 ай	27	55***	66***
	6 ай	25	50***	62***
	12 ай	ҚЖ	47	55
	24 ай	ҚЖ	40	50
ACR50	3 ай	8	28***	36***
	6 ай	8	32***	44***
	12 ай	ҚЖ	32	39
	24 ай	ҚЖ	28	40
ACR70	3 ай	3	10**	17***
	6 ай	1	14***	22***
	12 ай	ҚЖ	18	27
	24 ай	ҚЖ	17	26
ORAL Step: ИФ тежегішіне жауабы жеткіліксіз пациенттер				
Соңғы нүкте	Уақыты	Плацебо + MTT N = 132	Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб + MTT N = 133	Тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитиниб + MTT N = 134
ACR20	3 ай	24	41*	48***
	6 ай	ҚЖ	51	54
ACR50	3 ай	8	26***	28***
	6 ай	ҚЖ	37	30
ACR70	3 ай	2	14***	10*
	6 ай	ҚЖ	16	16
ORAL Start: бұрын MTT алмаған				
Соңғы нүкте	Уақыты	MTT N = 184	Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитинибпен монотерапия N = 370	Тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитиниб монотерапия N = 394
ACR20	3 ай	52	69***	77***
	6 ай	51	71***	75***
	12 ай	51	67**	71***
	24 ай	42	63***	64***
ACR50	3 ай	20	40***	49***
	6 ай	27	46***	56***
	12 ай	33	49**	55***
	24 ай	28	48***	49***
ACR70	3 ай	5	20***	26***
	6 ай	12	25***	37***
	12 ай	15	28**	38***
	24 ай	15	34***	37***

ORAL Strategy: МТТ-ға жауабы жеткіліксіз пациенттер				
Соңғы нүкте	Уақыты	Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб N = 384	Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб + МТТ N = 376	Адалимумаб + МТТ N = 386
ACR20	3 ай	62,50	70,48‡	69,17
	6 ай	62,84	73,14‡	70,98
	12 ай	61,72	70,21‡	67,62
ACR50	3 ай	31,51	40,96‡	37,31
	6 ай	38,28	46,01‡	43,78
	12 ай	39,31	47,61‡	45,85
ACR70	3 ай	13,54	19,41‡	14,51
	6 ай	18,23	25,00‡	20,73
	12 ай	21,09	28,99‡	25,91

*p < 0,05

** p < 0,001

*** p < 0,0001 плацебомен салыстырғанда (ORAL Start зерттеу үшін МТТ-мен салыстырғанда)

‡p < 0,05 —тофацитиниб 5 мг + МТТ ORAL Strategy зерттеуі үшін 5 мг тофацитинибпен салыстырғанда (бірнеше салыстыру әдісі бойынша түзетусіз номиналды р-мәндер)

1 рет/ 2 апта - екі аптада бір рет; N-талдауға енгізілген пациенттер саны; ACR20/50/70 — Американдық ревматологтар алқасының критерийлері бойынша ≥ 20, 50, 70% жақсару; ҚЖ— қатысы жоқ; МТТ — метотрексат.

DAS28-4 шкаласы бойынша жауап (ЭШЖ)

3-фазаны зерттеуде пациенттердегі ауру белсенділігінің орташа көрсеткіші (DAS28-4[ЭШЖ]) бастапқы деңгейде 6,1–6,7 баллды құрады. 3-айда тәулігіне екі рет 5 мг және 10 мг дозада тофацитиниб қабылдаған пациенттерде плацебо алған пациенттермен салыстырғанда(0,7–1,1) бастапқы деңгейге қатысты (орташа жақсару) DAS28–4 (ЭШЖ) көрсеткішінің сәйкесінше 1,8–2,0 және 1,9-2,2 балға айтарлықтай төмендеуі байқалды. ORAL Step, ORAL Sync және ORAL Standard зерттеулеріндегі DAS28 (DAS28-4(ЭШЖ) < 2,6) көрсеткіші бойынша клиникалық ремиссияға жеткен пациенттердің үлесі 7-кестеде көрсетілген

7-кесте. 3 және 6-айларда DAS28-4 (ЭШЖ) балл ретінде айқындалатын ремиссияға қол жеткізген пациенттердің саны (%)

	Уақытша нүкте	N	%
ORAL Step: ИФ тежегішіне жауабы жеткіліксіз пациенттер			
Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб + МТТ	3 ай	133	6
Тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитиниб + МТТ	3 ай	134	8*
Плацебо + МТТ	3 ай	132	2
ORALSync: РҚБП-ға жауабы жеткіліксіз пациенттер			
Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб	6 ай	312	8*
Тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитиниб	6 ай	315	11***
Плацебо	6 ай	158	3
ORAL Standard: МТТ-ға жауабы жеткіліксіз пациенттер			
Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб + МТТ	6 ай	198	6*
Тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитиниб + МТТ	6 ай	197	11***
Адалimumаб 40 мг т/а 1 р./2 апта + МТТ	6 ай	199	6*
Плацебо + МТТ	6 ай	105	1

* $p < 0,05$; *** $p < 0,0001$ плацебомен салыстырғанда; т/а — тері астына; 1 р./2 апта — екі аптада бір рет; N — талдауға енгізілген пациенттер саны; DAS28 — 28 буынды бағалау арқылы анықталатын ауру белсенділігінің көрсеткіші; ЭШЖ — эритроциттердің шөгү жылдамдығы.

Жауапты рентгенологиялық растау

ORAL Scan және ORAL Start зерттеулерінде құрылымдық буын зақымданулардың дамуын ұстап тұру рентгенологиялық деректер бойынша бағаланды және mTSS шкаласы мен оның компоненттері бойынша бастапқы балл деңгейіне қатысты орташа өзгеріс, эрозияны бағалау және 6 және 12 айларда буын саңылауының тарылуын (БСТ) бағалау ретінде көрсетілді.

ORAL Scan зерттеуінде МТТ фондық еммен тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитиниб қолдану 6 және 12 айларда бағалау кезінде МТТ біріктірілімінде плацебомен салыстырғанда құрылымдық зақымданулардың үдеуін едәуір айқын тежеуге әкелді. Тәулігіне екі рет 5 мг дозалау режимінде тофацитиниб МТТ-мен біріктірілімде құрылымдық зақымданулардың орташа үдеуіне ұқсас әсер етті (статистикалық маңызды емес). Эрозия мен БСТ баллдық бағалауды талдау нәтижелері жалпы нәтижелерге сәйкес келді.

МТТ біріктірілімінде плацебо тобында пациенттердің 78% - ында тәулігіне екі рет (МТТ біріктірілімінде) 5 немесе 10 мг дозада тофацитиниб қабылдаған пациенттердің 89%-ымен және 87% - ымен салыстырғанда (екі нәтиже де плацебо және МТТ біріктірілімімен салыстырғанда маңызды болды) 6 айда бағалау кезінде рентгендік зерттеу деректері бойынша (mTSS шкаласы бойынша баллдың 0,5 немесе одан кем өзгеруі) аурудың өршуі байқалмады.

ORAL Start зерттеуінде тофацитинибпен монотерапия 8-кестеде көрсетілгендей, 6-айда және 12-айда бағалау кезінде МТТ-мен салыстырғанда құрылымдық зақымданулардың өршуін едәуір айқын тежеуге әкелді. Бұл әсер 24 айға дейін де сақталды. Эрозия мен

БСТ баллдык бағалауды талдау нәтижелері жалпы нәтижелерге сәйкес келді. МТТ тобында пациенттердің 70% - ында сәйкесінше тәулігіне екі рет 5 немесе 10 мг дозада тофацитиниб қабылдаған пациенттердің 83%-ымен және 90% - ымен салыстырғанда 6 айда бағалау кезінде рентгендік зерттеу нәтижелері бойынша аурудың өршуі байқалмады. Екі нәтиже де МТТ-мен салыстырғанда маңызды болды.

8-кесте. 6 және 12 айлардағы рентгенологиялық өзгерістер

ORAL Scan: МТТ-ға жауабы жеткіліксіз пациенттер					
	Плацебо + МТТ N = 139 Орташа мәні (CO)^a	Тофацитиниб 6, 5 мг тәулігіне екі рет + МТТ N = 277 Орташа мәні (CO)^a	Тофацитиниб 5 мг тәулігіне екі рет + МТТ Плацебомен салыстырғанда орташа айырмашылық^б (CA)	Тофацитиниб 6 10 мг тәулігіне екі рет + МТТ N = 290 Орташа мәні (CO)^a	Тофацитиниб 10 мг тәулігіне екі рет + МТТ Плацебомен салыстырғанда орташа айырмашылық^б (CA)
mTSS ^b Бастапқы деңгей 6 ай 12 ай	33 (42) 0,5 (2,0) 1,0 (3,9)	31 (48) 0,1 (1,7) 0,3 (3,0)	— -0,3 (-0,7; 0,0) -0,6 (-1,3; 0,0)	37 (54) 0,1 (2,0) 0,1 (2,9)	— -0,4 (-0,8; 0,0) -0,9 (-1,5; -0,2)
ORAL Start: бұрын МТТ алмаған					
	МТТ N = 168 Орташа мәні (CO)^a	Тофацитиниб 6 5 мг тәулігіне екі рет N = 344 Орташа мәні (CO)^a	Тофацитиниб 5 мг тәулігіне екі рет МТТ-мен салыстырғанда орташа айырмашылық^г (CA)	Тофацитиниб 6 10 мг тәулігіне екі рет N = 368 Орташа мәні (CO)^a	Тофацитиниб 10 мг тәулігіне екі рет МТТ-мен салыстырғанда орташа айырмашылық^г (CA)
mTSS ^b Бастапқы деңгей 6 ай 12 ай	16 (29) 0,9 (2,7) 1,3 (3,7)	20 (41) 0,2 (2,3) 0,4 (3,0)	— -0,7 (-1,0; -0,3) -0,9 (-1,4; -0,4)	19 (39) 0,0 (1,2) 0,0 (1,5)	— -0,8 (-1,2; -0,4) -1,3 (-1,8; -0,8)

^a CA — стандартты ауытқу.

^б Ең кіші квадраттар әдісімен есептелген тофацитиниб пен плацебо үшін орташа мәндер арасындағы айырмашылық (95% CA - 95% сенімді аралық).

^в 6-шы және 12-ші айдағы деректер бастапқы деңгейге қатысты орташа өзгерісті білдіреді.

^г Ең кіші квадраттар әдісі бойынша есептелген тофацитиниб пен МТТ үшін орташа мәндер арасындағы айырмашылық (95% CA - 95% сенімді аралық)

Функционалдык статус тарапынан жауап және денсаулық жағдайына байланысты нәтижелер

Тофацитиниб монотерапия түрінде немесе МТТ-мен бірге HAQ-DI сауалнамасы арқылы өлшенетін функционалды жағдайды жақсартқаны көрсетілген. Тәулігіне екі рет 5 немесе 10 мг дозада тофацитиниб қабылдаған пациенттерде 3 айдағы плацебомен

(ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard және ORAL Step зерттеулері) және 6 айдағы (ORAL Sync және ORAL Standard зерттеулері) салыстырғанда бастапқы деңгейге қатысты функционалдық жағдайдың айтарлықтай жақсаруы көрсетілді. Тәулігіне екі рет 5 немесе 10 мг дозада тофацитиниб қабылдаған пациенттерде ORAL Solo және ORAL Sync зерттеулерінде 2-аптадан бастап плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда функционалдық статустың айтарлықтай айқын жақсаруы байқалды. ORAL Standard, ORAL Step және ORAL Sync зерттеулеріндегі HAQ-DI индексінің бастапқы деңгейден өзгеруі 9-кестеде келтірілген.

9-кесте. ХҚҚ бойынша есептелген бастапқы деңгейге қатысты HAQ-DI индексінің орташа өзгеруі, 3-ші ай

	Плацебо + МТТ	Тофацитиниб Тәулігіне екі рет 5 мг + МТТ	Тофацитиниб Тәулігіне екі рет 10 мг + МТТ	Адалimumаб 40 мг 1 р. / 2 апта. + МТТ
ORAL Standard: МТТ-ға жауабы жеткіліксіз пациенттер				
N = 96		N = 185	N = 183	N = 188
-0,24		-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: ИФ тежегішіне жауабы жеткіліксіз пациенттер				
N = 118		N = 117	N = 125	ҚЖ
-0,18		-0,43***	-0,46***	ҚЖ
Плацебо + РҚБП		Тофацитиниб Тәулігіне екі рет 5 мг + РҚБП	Тофацитиниб Тәулігіне екі рет 10 мг + РҚБП	
ORAL Sync: РҚБП-ға жауабы жеткіліксіз пациенттер				
N = 147		N = 292	N = 292	ҚЖ
-0,21		-0,46***	-0,56***	ҚЖ

*** $p < 0,0001$, плацебомен салыстырғанда тофацитиниб + МТТ; ЕККӨ—ең кіші квадраттар әдісі; N —пациенттер саны; 1 р./2 апта —екі аптада бір рет; ҚЖ— қатысы жоқ; HAQ-DI —мүгедектік индекcін айқындай отырып, денсаулық жағдайын бағалауға арналған сауалнама

Пациенттердің денсаулығына байланысты өмір сүру сапасын бағалау жалпы денсаулықты бағалаудың қысқаша сауалнамасы (SF-36) арқылы жүргізілді. Тәулігіне екі рет 5 мг немесе 10 мг дозада тофацитиниб қабылдаған пациенттерде сауалнаманың барлық 8 бөлімі бойынша плацебомен салыстырғанда бастапқы деңгейге қатысты, сондай-ақ ORAL Solo, ORAL Scan және ORAL Step зерттеулерінде 3 айда физикалық компоненттің жиынтық балы және психикалық компоненттің жиынтық балы бойынша айтарлықтай айқын жақсару байқалды. ORAL Scan зерттеуінде тофацитиниб қабылдаған пациенттерде SF-36 сауалнамасы бойынша орташа жақсару 12 айға дейін сақталды.

Барлық зерттеулерде 3-айда «Созылмалы аурулар емін функционалдық бағалау: шаршаудың жоғарылауы» (FACIT-F) шкаласы бойынша қатты қажу көрсеткішінің жақсаруы бағаланды. Тәулігіне екі рет 5 немесе 10 мг дозада тофацитиниб қабылдайтын пациенттерде барлық 5 зерттеуде плацебо қабылдағанға қарағанда бастапқы деңгеймен салыстырғанда қатты қажуға қатысты неғұрлым қолайлы нәтижелер байқалды. ORAL Standard және ORAL Scan зерттеулерінде тофацитиниб қабылдаған пациенттерде FACIT-F сауалнамасы бойынша орташа жақсару 12 айға дейін сақталды.

Ұйқының жақсаруын бағалау барлық зерттеулерде 3-ші айда «Ұйқының медициналық нәтижелерін зерттеу» (MOS-Sleep) сауалнамасының «I және II ұйқының бұзылу индексі» қысқаша шкаласымен жүргізілді. Тәулігіне екі рет 5 немесе 10 мг дозада

тофацитиниб қабылдаған пациенттерде ORAL Sync, ORAL Standard және ORAL Scan зерттеулерінде плацебо алған пациенттермен салыстырғанда бастапқы деңгейге қатысты айтарлықтай айқын жақсару байқалды. ORAL Standard және ORAL Scan зерттеулерінде тофацитиниб қабылдаған пациенттерде екі шкала бойынша орташа жақсару 12 айға дейін сақталды.

Клиникалық жауаптардың ұзақтығы

Емдеу әсерінің ұзақтығы екі жылға дейінгі зерттеулердегі ACR20, ACR50, ACR70 жауаптарының жиілігі негізінде бағаланды. HAQ-DI сауалнамасы және DAS28-4 индексі (ЭШЖ) бойынша балдың орташа мәндерінің өзгерістері зерттеу аяқталғанға дейін тофацитинибпен емдеудің екі тобында да сақталды.

Сондай-ақ кейінгі бақылаудың бір жалғастырылатын және бір аяқталған ашық ұзақ мерзімді зерттеуінде алынған деректер негізінде 7 жылға дейінгі кезең ішінде тофацитинибпен емдеу тиімділігінің сақталуына дәлелдемелер ұсынылады.

Қауіпсіздік бойынша ұзақ мерзімді бақыланып зерттеулердің деректері

ORAL Surveillance (A3921133) зерттеуі 50 жастағы және одан асқан ревматоидты артритке шалдыққан пациенттердің қауіпсіздігін бақылау бойынша белсенді бақылаумен, кем дегенде жүрек-қан тамыр ауруларының бір факторы бар ауқымды (N = 4362) рандомизацияланған тіркеуден кейінгі зерттеуді білдіреді (ЖТА қауіп факторлары: қазіргі уақытта шылым шегуші; диагностикалық артериялық гипертензия; қант диабеті; отбасылық анамнездегі уақытынан бұрын жүректің ишемиялық ауруы; анамнезінде ревааскуляризация, аорткоронарлық шунттау, миокард инфарктісі, жүректің тоқтап қалуы, тұрақсыз стенокардия, жедел коронарлық синдром емшарасының болуын қоса алғанда, анамнезінде жүректің ишемиялық ауруы; сондай-ақ РА байланысты буыннан тыс аурулардың, мысалы түйіндердің, Шегрен синдромы, созылмалы аурулар анемиясы, өкпе көріністеулері). Пациенттер зерттеу басталар алдында метотрексаттың тұрақты дозасын қабылдауы тиіс еді; зерттеу кезінде дозаны түзетуге рұқсат етілді.

Тәулігіне екі рет 10 мг тофацитинибті, тәулігіне екі рет 5 мг тофацитинибті немесе 1 : 1 : 1 қатынасында ИНФ тежегішін (не аптасына бір рет 50 мг этанерцептті, не екі аптада бір рет 40 мг адалимумабты) ашық қолдану тобына пациенттерді рандомизациялау жүргізілді. Құрмалас бастапқы соңғы нүктелерге қатерлі ісіктердің расталған жағдайлары (МЕТО-дан басқа) және АЖЖҚҚ-мен расталған жағдайлар кіреді; туындаудың жиынтық жиілігі және соңғы нүктелердің статистикалық бағасы емдеу кодтарының бүркемеленуіне жататын деректер болып табылады. Бұл зерттеуде жоспар оқиғалардың басталуына байланысты, сонымен қатар 3 жыл ішінде кем дегенде 1500 пациентті бақылау қажет. Зерттеуде тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитинибпен емдеу тоқтатылды, ал пациенттер веноздық тромбоз (ВТЭ) оқиғаларының дозаға тәуелді көрінуіне байланысты тәулігіне екі рет 5 мг дозаны қолдануға ауыстырылды. 10 мг тофацитинибпен емдеу тобындағы пациенттер үшін тәулігіне екі рет дозаны ауыстырып қосуға дейін және кейін жиналған деректер олардың бастапқы рандомизацияланған емдеу тобында талданды.

Зерттеу тофацитиниб пен ИНФ тежегішінің біріктірілген дозаларын бастапқы салыстыру үшін тиімділігі кем емес критерийге сәйкес келмеді, МЕТО қоспағанда, ЖӨ үшін СА-ның 95% жоғарғы шегі белгіленген АЖЖҚҚ және анықталған қатерлі жаңа түзілімдер үшін 1,8 тиімділігі кем емес алдын ала көрсетілген критерийден асып түсті.

Төменде әрбір рандомизацияланған емдеу тобы үшін АЖЖҚҚ, миокард инфарктісі, қатерлі жаңа түзілімдер, МЕТО қоспағанда, өкпенің обыры және лимфома үшін соңғы нәтижелер берілген. Қауіпсіздікті аралық талдау нәтижелері (2019 ж.) ВТЭ, ауыр инфекциялар мен өлім-жітім үшін келтірілген.

АЖЖҚҚ (миокард инфарктісін қоса)

Тофацитиниб қабылдаған пациенттерде ИНФ тежегіштерімен салыстырғанда миокард инфарктісі санының артуы байқалды.

10-кесте. АЖЖҚҚ мен миокард инфарктісінің аурушандық пен қауіптер арақатынасы

	Тофацитиниб 5 мг тәулігіне екі рет	Тофацитиниб 10 мг тәулігіне екі рет ^a	Барлығы тофацитиниб ^b	ИНФ тежегіштері (ИНФі)
MACE^c				
IR (95% CI) 100 РҮ-ға	0.91 (0.67, 1.21)	1.05 (0.78, 1.38)	0.98 (0.79, 1.19)	0.73 (0.52, 1.01)
ОВ (95% CI) vs ИНФі	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94)	
Өлімге әкеп соғатын МІ^c				
IR (95% CA) per 100 РҮ	0.00 (0.00, 0.07)	0.06 (0.01, 0.18)	0.03 (0.01, 0.09)	0.06 (0.01, 0.17)
ЗҚ (95% CA) vs ИНФі	0.00 (0.00, Inf)	1.03 (0.21, 5.11)	0.50 (0.10, 2.49)	
Өлімге әкеп соқпайтын МІ				
IR (95% CA) 100 РҮ-ге	0.37 (0.22, 0.57)	0.33 (0.19, 0.53)	0.35 (0.24, 0.48)	0.16 (0.07, 0.31)
ЗҚ (95% CA) vs ИНФі	2.32 (1.02, 5.30)	2.08 (0.89, 4.86)	2.20 (1.02, 4.75)	

^a Тәулігіне екі рет 10 мг тофацитинибпен емдеу тобы зерттеудің модификациясы нәтижесінде тәулігіне екі рет 10 мг тофацитинибтен тәулігіне екі рет 5 мг тофацитинибке ауыстырылған пациенттердің деректерін қамтиды.

^b Аралас тофацитиниб тәулігіне екі рет 5 мг және тофацитиниб тәулігіне екі рет 10 мг.

^c Емдеу кезінде немесе емдеу тоқтатылғаннан кейін 60 күн ішінде болған оқиғалар негізінде.

Қысқартулар: АЖЖҚҚ - ауқымды жағымсыз жүрек-қантамыр құбылыстары, МІ-миокард инфарктісі, ИНФ - ісік некрозының факторы, IR - туындау жиілігі, ЗҚ - зиян қатынасы, CA-сенімді аралық, РҮ-пациент-жыл, Inf-шексіздік

МИ дамуы үшін келесі болжамды факторлар (өлімге әкелетін және өлімге әкелмейтін) Кокстың көп факторлы моделін қолдана отырып анықталды: жасы ≥ 65 жас, ер адам, қазіргі уақытта немесе бұрын шылым шеккен, қант диабеті және жүректің ишемиялық ауруы (миокард инфарктісі, жүректің ишемиялық ауруы, тұрақты стенокардия немесе коронарлық артерияларға араласымдар) (4.4 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Қатерлі жаңа түзілімдер

ИНФ тежегішімен салыстырғанда тофацитиниб қабылдаған пациенттерде қатерлі жаңа түзілімдердің, МЕТО қоспағанда, әсіресе өкпенің обыры мен лимфоманы қоспағанда, ұлғаюы байқалды.

11-кесте. МЕТО қоспағанда, аурушандық пен қатерлі жаңа түзілімдер қауіпінің арақатынасы^a

	Тофацитиниб 5 мг тәулігіне екі рет	Тофацитиниб 10 мг тәулігіне екі рет ^b	Барлығы тофацитиниб ^b	ИНФ тежегіштері (ИНФі)
Nmsc қоспағанда, қатерлі жаңа түзілімдер				
IR (95% CA) 100 РҮ-ге	1.13 (0.87, 1.45)	1.13 (0.86, 1.45)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)
ЗҚ (95% CA) ИНФ-ға	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09)	
Өкпенің обыры				
IR (95% CA) 100 РҮ-ге	0.23 (0.12, 0.40)	0.32 (0.18, 0.51)	0.28 (0.19, 0.39)	0.13 (0.05, 0.26)
ЗҚ (95% CA) vs ИНФі	1.84 (0.74, 4.62)	2.50 (1.04, 6.02)	2.17 (0.95, 4.93)	
Лимфома				
IR (95% CA) 100 РҮ-ге	0.07 (0.02, 0.18)	0.11 (0.04, 0.24)	0.09 (0.04, 0.17)	0.02 (0.00, 0.10)
ЗҚ (95% CA) vs ИНФі	3.99 (0.45, 35.70)	6.24 (0.75, 51.86)	5.09 (0.65, 39.78)	

^aЕмдеу кезінде немесе емдеу тоқтатылғаннан кейін зерттеу соңына дейін болған құбылыстардың негізінде.

^b Тәулігіне екі рет 10 мг тофацитинибпен емдеу тобы зерттеудің модификациясы нәтижесінде тәулігіне екі рет 10 мг тофацитинибтен тәулігіне екі рет 5 мг тофацитинибке ауыстырылған пациенттердің деректерін қамтиды.

^c Аралас тофацитиниб тәулігіне екі рет 5 мг және тофацитиниб тәулігіне екі рет 10 мг.

Қысқартулар: МЕТО — меланомалы емес тері обыры, ИНФ — ісік некрозының факторы, IR — аурушандық деңгейі, ЗҚ — зиян қатынасы, CA — сенімді аралық, РҮ — пациент-жыл

Қатерлі жаңа түзілімдердің дамуы үшін келесі болжамды факторлар, МЕТО қоспағанда, кері іріктеумен Кокстың көп факторлы моделін қолдану арқылы анықталды: жасы ≥ 65 жаста және қазіргі уақытта немесе бұрын шылым шеккен (4.4 және 4.8-бөлімдерді қараңыз).

Веналық тромбозмболия (ВТЭ)

Зерттеудің аралық талдауында ИФ тежегіштерін алатын пациенттермен салыстырғанда, тофацитиниб қабылдайтын пациенттерде ВТЭ пайда болуының жоғарылатылған және дозаға тәуелді жиілігі белгіленген (4.8-бөлімді қараңыз). Бұл құбылыстардың көпшілігі ауыр болды; ӨАТЭ кейбір жағдайлары өлімге әкеп соқты. Тофацитинибті 10 мг тәулігіне екі рет, 5 мг тәулігіне екі рет және ИФ тежегіштерін алған топтарда ӨАТЭ (95% СА) туындау жиілігі 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) (0,02–0,26) және сәйкесінше 100 пациент-жылға шаққанда 0,09 (0,02–0,26) құрады. ӨАТЭ үшін ҚҚ ИФ тежегіштерімен салыстырғанда тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитинибті қолданған кезде 5,96 (1,75–20,33) және тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитинибті қолданған кезде 2,99 (0,81–11,06) құрады. 10 мг тофацитинибті тәулігіне екі рет, 5 мг тәулігіне екі рет және ИФ тежегіштерін қабылдаған топтарда ТВТ (95% СА) туындау жиілігі 0,38 (0,20–0,67), 0,30 (0,14–0,55) (0,07–0,39) және 100 пациент-жылға сәйкесінше 0,18 (0,07–0,39) құрады.- ТВТ үшін ҚҚ ИФ тежегіштерімен салыстырғанда тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитинибті қолданған кезде 2,13 (0,80–5,69) және тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитинибті қолданған кезде 1,66 (0,60–4,57) құрады.

Өлім-жітім

Зерттеудің аралық талдауында ИФ тежегіштерін қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, тофацитиниб қабылдаған пациенттер арасында соңғы ем алған сәттен бастап 28 күн ішінде жоғарылаған өлім-жітім байқалды. Пайда болу жиілігі (95% СА) тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитинибті қолданған кезде 0,89 (0,59–1,29), тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитинибті қолданған кезде 0,57 (0,34–0,89) және ИФ тежегіштерін қолданған кезде 0,27 (0,12–0,51) құрады; бұл ретте ҚҚ (95% СА) тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитинибті қолданған кезде 3,28 (1,55–6,95) және ИФ тежегіштерімен салыстырғанда тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитинибті қолданған кезде 2,11 (0,96–4,67) құрады. Өлім-жітім негізінен жүрек-қантамыр құбылыстарына, инфекцияларға және қатерлі жаңа түзілімдерге байланысты болды.

Емді соңғы алған сәттен бастап 28 күн ішінде жүрек-қантамыр құбылыстарынан болатын өлім-жітім үшін 100 пациент–жылға жиілік мәні (95% СА) тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитиниб қолданғанда 0,45 (0,24–0,75), тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб қолданғанда 0,24 (0,10–0,47) және ИФ тежегіштерін қолданғанда 0,21 (0,08–0,43) құрады; бұл ИФ тежегіштерімен салыстырғанда тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитиниб үшін 2,12 (0,80–6,20) және тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб үшін 1,14 (0,36–3,70) пайда болу жиілігінің (ПБЖ) (95% СА) қатынасын құрады.

Өліммен аяқталған инфекциялар үшін емді соңғы алған сәттен бастап 28 күн ішінде 100 пациент-жаста (95% СА) пайда болу жиілігінің мәні 0,22 (0,09–0,46), 0,18 (0,07–0,39) құрады және 0,06 (0,01–0,22) дозасында тофацитиниб үшін тәулігіне екі рет 10 мг дозада, тофацитиниб дозасында тәулігіне екі рет 5 мг дозада және ИФ тежегіштері үшін сәйкесінше 0,06 (0,01–0,22) құрады; бұл ретте ПБЖ (95% СА) күніне екі рет 10 мг дозада тофацитиниб үшін 3,70 (0,71–36,5) және тофацитиниб үшін ИФ тежегіштерімен салыстырғанда тәулігіне екі рет 5 мг дозада 3,00 (0,54–30,4) құрады.

Ауыр инфекциялар

Аралық талдауда, өлімге әкеп соқпайтын ауыр инфекциялар үшін 100 пациент-жылға шаққанда пайда болу жиілігінің мәні (95% СА) тофацитинибті тәулігіне екі рет 10 мг, тәулігіне екі рет 5 мг және ИФ тежегіштерін қолданғанда 3,51 (2,93–4,16), 3,35 (2,78–4,01) және сәйкесінше 2,79 (2,28–3,39) құрады. А3921133 зерттеуіндегі жас пациенттермен салыстырғанда 65 жастан асқан пациенттерде ауыр инфекциялар (өліммен аяқталған және өліммен аяқталмаған) қаупі одан да жоғары болды.

Псориазды артрит

Тофацитинибтің тиімділігі мен қауіпсіздігі (үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

түрінде) белсенді ПсА (буындар пальпациясы кезінде ≥ 3 ісіну және ≥ 3 ауырсыну) шалдыққан ересек пациенттерде 3 фазаның рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебо бақыланатын 2 зерттеу барысында бағаланды.- Скринингтік тексеруге келу кезінде пациенттерде белсенді түйіндақты псориаз болуы талап етілді. Екі зерттеуде де бастапқы соңғы нүктелер ACR20 жауап жиілігі және 3 айдағы бастапқы деңгейге қатысты НАQ-DI сауалнамасы бойынша бағалаудың өзгеруі болды.

ПсА-I (OPAL BROADEN) зерттеуінде 422 пациентке бағалау жүргізілді, мұнда бұрын жауап жеткіліксіз болған (тиімділіктің болмауына немесе көтере алмаушылығына байланысты) сРҚБП (пациенттердің 92,7%-ы үшін бұл МТТ болды); бұл зерттеуде пациенттердің 32,7% - да бұрын > 1 сРҚБП немесе 1 сРҚБП таргеттік синтетикалық РҚБП (тсРҚБП) біріктірілімде жауабы жеткіліксіз болған. OPAL BROADEN зерттеуінде ИНФ тежегішімен алдыңғы емге жол берілмеді. Барлық пациенттер бір мезгілде 1 сРҚБП қабылдауы қажет болды; пациенттердің 83,9 % — ы бір мезгілде МТТ, 9,5 % — сульфасалазин, ал 5,7% -ы - лефлуномид алды. ПсА ауруы ұзақтығының медианасы 3,8 жыл құрады. Бастапқы деңгейде пациенттердің 79,9%-ында және 56,2% - ында сәйкесінше энтезит және дактилит байқалды. Тофацитиниб тобына рандомизацияланған пациенттер препаратты тәулігіне екі рет 5 мг немесе 12 ай бойы тәулігіне екі рет 10 мг дозада қабылдады. Плацебо тобына рандомизацияланған пациенттер 3 айда емдеу кодтарын бүркемелеп, тәулігіне екі рет 5 мг дозада немесе тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитиниб алуға ауыстырылды және 12 айға дейін ем алды. Адалimumаб тобына (белсенді бақылау тобына) рандомизацияланған пациенттер препаратты 2 аптада бір рет 12 ай бойы тері астына 40 мг дозада алды.

ПсА-II (OPAL BEYOND) зерттеуінде тиімділіктің немесе көтере алмаушылықтың болмауына байланысты ИНФ тежегішін қолдануды тоқтатқан 394 пациентке бағалау жүргізілді; 36,0% - да бұрын > 1 биологиялық РҚБП-ға жеткіліксіз жауап болған. Барлық пациенттер бір мезгілде 1 сРҚБП қабылдауы қажет болды; пациенттердің 71,6 % — ы бір мезгілде МТТ, 15,7 % — ы-сульфасалазин, ал 8,6%-ы - лефлуномид алды. ПсА ауруы ұзақтығының медианасы 7,5 жыл құрады. Бастапқы деңгейде пациенттердің 80,7%-ында және 49,2% - ында сәйкесінше энтезит және дактилит байқалды. Тофацитиниб тобына рандомизацияланған пациенттер препаратты тәулігіне екі рет 5 мг немесе 6 ай бойы тәулігіне екі рет 10 мг дозада қабылдады. Плацебо тобына рандомизацияланған пациенттер 3 айда емдеу кодтарын бүркемелеп, тәулігіне екі рет 5 мг дозада немесе тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитиниб алуға ауыстырылды және 6 айға дейін ем алды.

Белгілері мен симптомдары

Тофацитинибпен емдеу 3-айда плацебомен салыстырғанда ACR20 жауап критерийлеріне сәйкес бағалау бойынша ПсА кейбір белгілері мен симптомдарының айтарлықтай жақсаруына әкелді. Маңызды соңғы нүктелер бойынша тиімділікті бағалау нәтижелері 12-кестеде келтірілген.

12-кесте. OPAL BROADEN және OPAL BEYOND зерттеулеріндегі клиникалық жауапқа және бастапқы деңгейге қатысты орташа өзгеруге қол жеткізген ПсА шалдыққан пациенттердің үлесі (%)

	Жауабы жеткіліксіз пациенттер стандартты синтетикалық РҚБП ^а (бұрын ИНФт алмаған)			ИНФт -ге жауабы жеткіліксіз пациенттер ^б	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^в	
Емдеу тобы	Плацебо	Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб	Адалimumаб 40 мг т/а 1 р./2 апта	Плацебо	Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб
N	105	107	106	131	131
ACR20					

3 ай	33	50% ^{г,*}	52 % [*]	24 %	50% ^{г,***}
6 ай	%	59 %	64 %	ҚЖ	60 %
12 ай	ҚЖ ҚЖ	68 %	60 %	—	—
ACR50					
3 ай	10	28% ^{д,**}	33 % ^{***}	15 %	30% ^{д,*}
6 ай	%	38 %	42 %	ҚЖ	38 %
12 ай	ҚЖ ҚЖ	45 %	41 %	—	—
ACR70					
3 ай	5 %	17% ^{д,*}	19 % [*]	10 %	17 %
6 ай	ҚЖ	18 %	30 %	ҚЖ	21 %
12 ай	ҚЖ	23 %	29 %	—	—
ΔLEI ^е					
3 ай	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
6 ай	ҚЖ	-1,3	-1,3	ҚЖ	-1,5
12 ай	ҚЖ	-1,7	-1,6	—	—
ΔDSS ^е					
3 ай	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
6 ай	ҚЖ	-5,2	-5,4	ҚЖ	-6,0
12 ай	ҚЖ	-7,4	-6,1	—	—
PASI75 ^ж					
3 ай	15	43% ^{г,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
6 ай	%	46 %	55 %	ҚЖ	34 %
12 ай	ҚЖ ҚЖ	56 %	56 %	—	—

* Номиналды мәні $p \leq 0,05$; ** Номиналды мәні $p < 0,001$; *** 3 айда плацебомен салыстырғанда белсенді ем үшін номиналды мәні $p < 0,0001$.

Қысқартулар: ДБА — дене беткейінің ауданы; ΔLEI — энтезопатияның Лиддік индексіне сәйкес бастапқы деңгейге қатысты өзгеріс (Leeds Enthesitis Index); ΔDSS — дактилиттің ауырлық шкаласы бойынша бастапқы деңгейге қатысты өзгеріс (Dactylitis Severity Score); ACR20/50/70 — Американдық ревматологтар алқасының критерийлері бойынша жақсару $\geq 20, 50, 70 \%$; сРҚБП — синтетикалық ревматизмге қарсы базалық препарат; N — рандомизацияланған және ем қабылдаған пациенттердің саны; ҚЖ — қатысы жоқ, себебі плацебо емі туралы деректер 5 мг дозада тәулігіне екі рет немесе тәулігіне екі рет 10 мг тофацитинибті қолдануға ауысуына байланысты 3 айдан кейін қол жеткізілмегендіктен; т/а 1 р./2 апта. — 2 аптада бір рет тері астына; ИНФт — ісік некрозы факторының тежегіші; PASI — псориаздың таралу индексі және ауырлық дәрежесі (Psoriasis area and Severity Index); PASI75 - PASI $\geq 75\%$ көрсеткішінің жақсаруы.

^а Көтере алмаушылыққа және/немесе тиімділіктің болмауына байланысты кем дегенде 1 сРҚБП-ға жеткіліксіз жауап.

^б Көтере алмаушылыққа және/немесе тиімділіктің болмауына байланысты кем дегенде 1 ИНФт-ке жеткіліксіз жауап.

^в OPAL BEYOND зерттеуінің ұзақтығы 6 айды құрады.

^г $p \leq 0,05$ кезінде алдын ала белгіленген қадамдық тестілеу емшарасына сәйкес бүкіл әлемде статистикалық мәнге қол жеткізілді.

^д $p \leq 0,05$ кезіндегі ACR (ACR50 және ACR70) көрсеткіштері тобында алдын ала белгіленген қадамдық тестілеу емшарасына сәйкес статистикалық мәнге қол жеткізілді.

^е Бастапқы деңгейде > 0 баллмен пациенттер үшін.

^ж Бастапқы деңгейде ППТ $\geq 3 \%$ және PASI > 0 пациенттер үшін.

3-айда ACR20 жауап көрсеткіштері бұрын ИНФ тежегіштерін алмаған пациенттерді қоса, тәулігіне 2 рет 5 мг дозада тофацитиниб қабылдаған пациенттер арасында, сондай-ақ ИНФ тежегішіне жеткіліксіз жауап берген пациенттер арасында плацебо алған пациенттермен салыстырғанда айтарлықтай жоғары болды. Жасына, жынысына, нәсіліне жататынына, аурудың бастапқы деңгейінде белсенділігіне және ПСА-ның қосалқы түріне талдау кезінде тофацитинибке жауапта айырмашылықтар анықталмаған. Мутацияланатын артрит немесе өстік қаңқасы зақымданған пациенттер саны жүйелі бағалауды жүргізу үшін тым аз болды. ACR20 жауаптарының статистикалық маңызды көрсеткіштері екі зерттеулерде плацебо қолданумен салыстырғанда 2 аптада (бастапқы жағдайды бағалағаннан кейін алғашқы бағалау кезінде) тофацитинибті 5 мг тәулігіне 2 рет дозада қолдану кезінде байқалды.

OPAL BROADEN зерттеуінде аурудың ең төменгі белсенділік көрсеткіші (ЕТБК) бойынша жауапқа тәулігіне 2 рет 5 мг дозада тофацитиниб, 3 айда адалимумаб және плацебо (тәулігіне 2 рет 5 мг дозада тофацитинибпен емдеу және плацебо арасындағы айырмашылық— 19,5 % [95 % СА: 9,9; 29,1]) қабылдаған пациенттердің 26,2%, 25,5% және сәйкесінше 6,7% қол жеткізілді. OPEL BEYOND зерттеуінде ЕТБК көрсеткіші бойынша жауапқа тәулігіне 2 рет 5 мг дозада тофацитиниб және плацебо қабылдаған пациенттердің 22,9% - ында және 14,5% - ында қол жеткізілді; алайда, тәулігіне 2 рет 5 мг дозада тофацитиниб үшін 3 айда атаулы статистикалық мәнге қол жеткізілген жоқ (тофацитиниб пен плацебо емдеу арасындағы айырмашылық — 8,4 % [95% СА: -1,0; 17,8]).

Жауапты рентгенологиялық растау

OPAL BROADEN зерттеуінде буындардың құрылымдық зақымдануының үдеуі Ван дер Хейде (mTSS) модификациясындағы Шарп шкаласын пайдалана отырып, рентгенологиялық деректер бойынша бағаланды. Рентгенологиялық зерттеу нәтижелері бойынша ауруы өршіген пациенттердің үлесін (бастапқы деңгейге қатысты mTSS бағасының 0,5 балдан артық артуы) 12 айда бағаланды. 12 айдан кейін күніне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб және 40 мг дозада 2 аптада бір рет тері астына алған пациенттердің 96%-ы мен 98%-ында рентгенологиялық өршу байқалмады (бастапқы деңгейге қатысты mTSS бағасының 0,5 балдан аспайтын артуы).

Функционалдық статусы және денсаулыққа байланысты өмір сапасы

Буындардың механикалық функциясының жақсаруы HAQ-DI сауалнамасы арқылы бағаланды. 3-айда тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб қабылдаған пациенттерде плацебо алған пациенттермен салыстырғанда бастапқы деңгейге қатысты функционалдық статустың анағұрлым айқын жақсаруы ($p \leq 0,05$) байқалды (13-кестені қараңыз).

13-кесте. OPAL BROADEN және OPAL BEYOND PSA зерттеулеріндегі бастапқы деңгейге қатысты HAQ-DI бағасының өзгеруі

	Бастапқы деңгейдегі мәнге қатысты ең қосалқы квадраттар әдісі бойынша есептелген HAQ-DI бойынша бағалаудың орташа өзгеруі				
	Жауабы жеткіліксіз пациенттер стандартты синтетикалық РҚБП ^а (бұрын ИНФТ алмаған)			Жауап жеткіліксіз пациенттер ИНФТ-ға ^б	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
Емдеу тобы	Плацебо	Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб	Адалимумаб 40 мг т/а 1 р./2 апта	Плацебо	Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб
N	104	107	106	131	129
3 ай	-0,18	-0,35 ^{в,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{в,***}
6 ай	ҚЖ	-0,45	-0,43	ҚЖ	-0,44
12 ай	ҚЖ	-0,54	-0,45	ҚЖ	ҚЖ

* Номиналды мәні $p \leq 0,05$; *** 3 айда плацебомен салыстырғанда белсенді ем үшін $p < 0,0001$ номиналды мәні.

Қысқартулар: РҚБП— ревматизмге қарсы базалық препарат; HAQ-DI — мүгедектік индекcін анықтай отырып, денсаулық жағдайын бағалауға арналған сауалнама; N-статистикалық талдауға енгізілген пациенттердің жалпы саны; т/а 1 р./2 апта. — 2 аптада бір рет тері астына; ИНФТ - ісік некрозы факторының тежегіші.

^а Төзімсіздікке және / немесе тиімділіктің болмауына байланысты кем дегенде бір синтетикалық РҚБП (сРҚБП) жеткіліксіз жауап.

^б Көтере алмаушылыққа және/немесе тиімділіктің болмауына байланысты кем дегенде бір ИНФ тежегішке (ИНФТ) жеткіліксіз жауап.

^в $p \leq 0,05$ кезінде алдын ала белгіленген қадамдық тестілеу емшарасына сәйкес бүкіл әлемде статистикалық мәнге қол жеткізілді.

HAQ-DI бойынша бағалауға сәйкес жауаптың жиілігі (жауап $\geq 0,35$ балға бастапқы деңгейге қатысты бағаның азаюы ретінде анықталады) 3 айда OPAL BROADEN және OPAL BEYOND зерттеулерінде тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб қабылдаған пациенттерде 53% және сәйкесінше 50%, плацебо алған пациенттерде сәйкесінше 31% және 28% және 2 аптада бір рет 40 мг дозада адалимумаб (тек OPAL BROADEN зерттеу) алған пациенттерде 53% құрады.

Денсаулықпен байланысты пациенттердің өмір сүру сапасын SF-36v2 сауалнамасының көмегімен бағалады, ал қатты қажу FACIT-F шкаласы бойынша бағалады. Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитинибті қабылдаған пациенттерде SF-36v2 физикалық статусы бөлімінің көрсеткіштері бойынша плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда SF-36v2 физикалық компонентінің жиынтық балы және OPAL BROADEN және OPAL BEYOND зерттеулерінде 3 айдағы FACIT-F шкаласы бойынша баллдар ($p \leq 0,05$ номиналды мәні) бойынша бастапқы деңгейге қатысты анағұрлым айқын жақсару байқалды. SF-36v2 және FACIT-F көрсеткіштері бойынша бастапқы деңгейге қатысты жақсартулар 6 айға (OPAL BROADEN және OPAL BEYOND) және 12 айға (OPAL BROADEN) дейін сақталған.

Тофацитинибті тәулігіне екі рет 5 мг дозада қабылдаған пациенттерде 2 аптада (бастапқы жағдайды бағалағаннан кейін алғашқы бағалау кезінде) және OPAL BROADEN және OPAL BEYOND зерттеулерінде (номиналды мәні $p \leq 0,05$) 3 айға дейін плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда бастапқы деңгейге қатысты артриттік ауырсынуды (0-ден 100-ге дейінгі визуалды аналогтық шкала бойынша өлшенетін) бағалаудың анағұрлым айқын жақсаруы байқалды.

Балалар

Еуропалық дәрілік заттар бойынша агенттік ювенильді идиопатиялық артрит және ойық жара колиті кезінде балалар жасындағы пациенттердің бір немесе бірнеше субпопуляцияларында тофацитинибті қолдануды зерттеу нәтижелерін ұсыну туралы міндеттеменің орындалуын кейінге қалдырды (балаларда қолданылуы туралы мәліметтерді 4.2-бөлімде қараңыз).

Полиартикулярлы ювенильді идиопатиялық артрит және ювенильді ПсА

ЮИА-ны емдеуге арналған тофацитинибтің 3-кезең бағдарламасы 3-кезеңнің бір аяқталған зерттеуінен (ЮИА-I [A3921104] зерттеуі) және бір ұзақ мерзімді жалғасатын зерттеуден (DSI) (A3921145) тұрды. Бұл зерттеулерге ЮИА-ның келесі қосалқы топтары кірді: RF+ немесе RF - полиартрит, жалпы олигоартрит, белсенді артритпен жүйелі ЮИА және ағымдағы жүйелік симптомдары жоқ пациенттер (полиартикулярлы ЮИА бойынша берілген ретінде белгіленген) және ювенильді ПсА және энтезит-астасқан артриті (ЭАА) бар пациенттердің екі бөлек қосалқы тобы. Алайда, полиартикулярлы ЮИА тиімділігі бағаланған популяцияға тек RF+ немесе RF - полиартрит немесе жалпы олигоартрит бар қосалқы топтар кіреді. Белсенді артриті бар және қазіргі жүйелік симптомдары жоқ жүйелі ЮИА пациенттерінің қосалқы тобында алынған нәтижелер сенімсіз болды. Ювенильді ПсА шалдыққан пациенттер тиімділігі бойынша жеке қосалқы топқа енгізілген. Пациенттер ЭАА енгізілмеген тиімділігін талдау.

ЮИА-I зерттеуіндегі барлық қолайлы пациенттер ашық түрде тәулігіне екі рет үлбірлі қабықпен қапталған 5 мг тофацитиниб таблеткаларын немесе 18 апта ішінде тәулігіне екі рет массаға қайта есептегенде пероральді қабылдауға арналған тофацитиниб ерітіндісінің баламасын алды (дайындық фазасы). Ашық фазаның соңында кем дегенде ЮИА кезінде ACR30 реакциясына қол жеткізілген пациенттер (1:1) не үлбірлі қабықпен жабылған 5 мг тофацитиниб таблеткаларының белсенді тобына немесе тофацитинибтің пероральді ерітіндісіне немесе 26 апталық салыстырмалы жасырын плацебо бақыланатын фазаның барысында плацебоға рандомизацияланды (1: 1). Ашық дайындық кезеңінің соңында ЮИА-да ACR30 жауабына қол жеткізбеген немесе кез-келген уақытта аурудың өршуінің бір эпизодын бастан өткерген пациенттер зерттеуден шығарылды. Ашық дайындық кезеңіне барлығы 225 пациент қосылды. Оның ішінде 173 (76,9 %) пациент тәулігіне екі рет массаға қайта есептегенде (n = 88) немесе плацебо (n = 85) тобына үлбірлі қабықпен жабылған тофацитиниб таблеткаларын немесе тофацитинибтің пероральді ерітіндісінің баламасын қабылдауға арналған белсенді топқа салыстырмалы жасырын фазаға рандомизация үшін критерийлерге сәйкес келді. Тофацитиниб тобындағы 58 (65,9 %) пациент және плацебо тобындағы 58 (68,2 %) пациент салыстырмалы жасырын фаза кезінде метотрексатты қабылдады, бұл рұқсат етілген, бірақ хаттамаға сәйкес міндетті емес.

Полиартикулярлы ЮА (RF+ немесе RF - полиартрит және жалпы олигоартрит) бар 133 пациент және ювенильді ПсА шалдыққан 15 пациент зерттеудің салыстырмалы жасырын фазасына рандомизацияланды және төменде келтірілген тиімділік талдауына енгізілді.

Белгілері мен симптомдары

ЮИА-I зерттеуінде полиартикулярлы ЮИА бар, үлбірлі қабықшамен қапталған 5 мг тофацитиниб таблеткаларын тәулігіне екі рет немесе массаға тәулігіне екі рет қайта есептегенде пероральді қабылдауға арналған тофацитиниб ерітіндісінің баламасын алған пациенттердің едәуір аз үлесінде плацебо алған пациенттермен салыстырғанда 44 аптада аурудың өршуі байқалды. 44-аптада плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, полиартикулярлы ЮИА-мен ауыратын, үлбірлі қабықпен қапталған 5 мг тофацитиниб таблеткаларын немесе пероральді қабылдауға арналған тофацитиниб ерітіндісін қабылдаған пациенттердің едәуір үлкен үлесіне ACR30, 50 және 70 ЮИА-ға жауап берілді (14-кесте).

Аурудың өршуінің пайда болуы және ЮИА кезінде ACR30/50/70 нәтижелері RF+

полиартрит, RF - полиартрит, таралған олигоартрит және ЮИА жанындағы ювенильді ПсА кіші түрлері кезінде плацебоға қарағанда тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб үшін қолайлы болды және барлық зерттелетін популяция үшін осыған сәйкес келді.

Аурудың өршуінің пайда болуы және ЮИА кезінде ACR30/50/70 нәтижелері 1-ші күні МТТ [n = 101 (76 %)] бір мезгілде тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб қабылдаған және тофацитинибпен монотерапия [n = 32 (24 %)] қабылдаған полиартикулярлы ЮИА шалдыққан пациенттер үшін плацебомен салыстырғанда тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитинибпен емдеу үшін қолайлы болды. Бұдан басқа, аурудың асқыну жиілігі және ЮИА кезіндегі ACR30/50/70 нәтижелері бұрын БРҚБП [n = 39 (29%)] қолдану тәжірибесі болған полиартикулярлы ЮИА шалдыққан пациенттер үшін плацебомен салыстырғанда тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб үшін және бұрын БРҚБП [n = 94 (71%)] қабылдамағандар үшін қолайлы болды.

Ашық дайындық фазасының 2-аптасында ЮИА-I зерттеуінде полиартикулярлы ЮИА шалдыққан пациенттерде ЮИА кезінде ACR30 жауабы 45,03%-ды құрады.

14-кесте: 44* аптадағы ЮИА-I зерттеуінде полиартикулярлы ЮИА шалдыққан пациенттерде тиімділіктің бастапқы және қайталама соңғы нүктелері (p <0,05 барлық мәндері)

Бастапқы соңғы нүкте (I түр қатені бақылаумен)	Емдеу тобы	Кездесу жиілігі	Плацебомен салыстырғанда айырмашылық (95% СА) (%)
Аурулардың өршу жиілігі	Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб (N=67)	28%	-24.7 (-40.8, -8.5)
	Плацебо (N=66)	53%	
Екінші соңғы нүктелер (I түр қатені бақылаумен)	Емдеу тобы	Жауап жылдамдығы	Плацебомен салыстырғанда айырмашылық (95% СА) (%)
ЮИА кезінде ACR30	Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб	72%	24.7 (8.50, 40.8)
	Placebo (N=66)	47%	
ЮИА кезінде ACR50	Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб (N = 67)	67%	20.2 (3.72, 36.7)
	Плацебо (N=66)	47%	
ЮИА кезінде ACR70	Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб (N = 67)	55%	17.4 (0.65, 34.0)
	Плацебо (N=66)	38%	

Екінші соңғы нүкте (I түр қатені бақылаумен)	Емдеу тобы	ХҚҚ есептелген LS орташа мәні (СҚ)	Плацебо қабылдаумен салыстырғанда айырмашылық (95% СА)
Салыстырмалы жасырын фазаның бастапқы деңгейіне қатысты СНАҚ тіршілік қабілетінің бұзылу индексінің өзгеруі	Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб (N=67; n=46)	-0.11 (0.04)	-0.11 (-0.22, -0.01)
	Плацебо (N=66; n=31)	0.00 (0.04)	

ACR —Американдық ревматологтар алқасы; СНАҚ —балалардың денсаулығын бағалау сауалнамасы (childhood health assessment questionnaire); СА — сенімді аралық; LS — ең төменгі квадраттар; n —келу кезінде бақылаулармен пациенттер саны; N —пациенттердің жалпы саны; ЮИА — ювенильді идиопатиялық артрит; СҚ — стандартты қате.

* 26 апталық салыстырмалы жасырын фаза рандомизация күніне және одан кейін 18-ден 44 аптаға дейін созылады. I түрдегі қателіктерді бақылаудың соңғы нүктелері келесі ретпен талданды: аурудың өршуі, ЮИА ACR50, ЮИА ACR30, ЮИА ACR70, СНАҚ бойынша мүгедектік индексі.

Салыстырмалы жасырын фазада ACR-жауап компоненттерінің әрқайсысы 24-ші аптада және 44-ші аптада бастапқы ашық деңгеймен (1-ші күн) салыстырғанда, тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитинибтің пероральді ерітіндісін алған немесе ЮИА-I зерттеуінде плацебо алған пациенттермен салыстырғанда тәулігіне екі рет дене салмағына қайта есептеуде полиартикулярлы ЮИА шалдыққан пациенттерде ауқымды жақсаруды көрсетті.

Функционалдық статусы және денсаулыққа байланысты өмір сапасы

ЮИА-I зерттеуіндегі физикалық функциялардың өзгеруі СНАҚ бойынша мүгедектік индексімен өлшенді. Полиартикулярлы ЮИА шалдыққан пациенттерде СНАҚ бойынша мүгедектік индексінің салыстырмалы жасырын бастапқы деңгейімен салыстырғанда орташа өзгеріс тәулігіне екі рет үлбірлі қабықпен қапталған 5 мг тофацитиниб таблеткалары үшін немесе 44-аптадағы плацебомен салыстырғанда тәулігіне екі рет массаға шаққандағы тофацитинибтің пероральді ерітіндісінің баламасы үшін айтарлықтай төмен болды (12-кесте). СНАҚ бойынша мүгедектік индексі нәтижелерінің салыстырмалы жасырын бастапқы деңгейімен салыстырғанда орташа ауытқу RF+ полиартрит, RF- полиартрит, кеңейтілген олигоартрит және ювенильді ПсА ЮИА үшін плацебоға қарағанда тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитиниб үшін қолайлы болды және бүкіл зерттелген популяция үшін осындай болды.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Тофацитинибтің фармакокинетикалық бейіні тез сіңуімен (қан плазмасындағы ең жоғары концентрацияға 0,5–1 сағат ішінде жетеді), тез шығарылуымен (жартылай шығарылу кезеңі шамамен 3 сағат) және дозаға пропорционалды жүйелік әсердің ұлғаюы арқылы сипатталады. Препаратты тәулігіне екі рет қабылдау кезінде тепе-теңдік концентрациясына 24-48 сағаттан кейін шамалы жинақталу арқылы жетеді.

Сіңірілуі

Тофацитиниб жақсы сіңеді, оның пероральді қабылдау кезіндегі биожетімділігі 74%-ды құрайды. Тофацитинибті құрамында май мөлшері жоғары тағаммен бір мезгілде қабылдау ҚАА мәнінің қандай да бір өзгеруіне әкелген жоқ, ал C_{max} мәні 32% - ға төмендеді. Тофацитиниб қабылдау тамақтануға байланысты емес.

Таралуы

Қан айналымындағы тофацитиниб қан плазмасының ақуыздарымен шамамен 40%-ға байланысады. Тофацитиниб негізінен альбуминмен байланысады және $\alpha 1$ қышқыл гликопротеинмен байланыспайды. Тофацитиниб эритроциттерде және қан плазмасында

біркелкі бөлінеді.

Биотрансформациясы және элиминациясы

Тофацитиниб бауырда шамамен 70% метаболизденеді және заттың 30% - ы бастапқы препарат түрінде бүйрекпен шығарылады. Тофацитиниб метаболизмі негізінен CYP2C19 ферментінің шамалы қатысуымен CYP3A4 арқылы жүзеге асырылады. Радиоактивті таңбаланған препаратты қолдана отырып жүргізілген зерттеуде адамда айналымдағы радиоактивтіліктің жалпы санының 65% - дан астамы тофацитинибке өзгеріссіз түрде келді, ал қалған 35% - ы 8 метаболитке тиесілі болды, олардың әрқайсысының үлесіне жалпы радиоактивтіліктің 8% - дан азы сәйкес келді. Адамнан алынған үлгілерде препараттың стереотүрлендірілген дәлелі анықталған жоқ. Тофацитинибтің фармакологиялық әсері бастапқы қосылыстың әсерінен болады. *In vitro* зерттеу нәтижелері тофацитинибтің көптеген дәрілік төзімділік ақуызы (MDR1) үшін субстрат болып табылатынын айғақтайды, бірақ сүт безінің обырына төзімділік ақуызына (BCRP), органикалық аниондардың полипептидтік тасымалдаушысына (OATP1B1/1B3) немесе органикалық катиондардың 1 және 2 типті тасымалдаушыларына (OCT1/2) субстрат емес, және клиникалық мәні бар концентрацияларда MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, 1 және 3 типті органикалық аниондардың тасымалдаушыларының (OAT1/3) немесе дәрілік төзімділікпен астасқан ақуыздың (MRP) тежегіші болып табылмайды.

Пациенттердің ерекше топтары

Ревматоидты артритке (РА) шалдыққан пациенттер

Созылмалы қабынуға байланысты РА шалдыққан пациенттерде CYP тектес ферменттерінің белсенділігі төмендейді. РА шалдыққан пациенттерде тофацитиниб клиренсі пероральді қабылдау кезінде уақыт өте өзгермейді, бұл тофацитинибпен емдеу CYP тектес ферменттерінің белсенділігін қалыпқа келтіруге алып келмейтінін көрсетеді.

РА шалдыққан пациенттерден алынған деректерді популяциялық фармакокинетикалық талдау дене салмағының экстремальді мәндері (40 кг, 140 кг) кезінде тофацитинибтің жүйелік әсері (ҚАА) дене салмағы 70 кг пациенттерде осыған ұқсас (5% шегінде) болғанын көрсетті. 80 жастағы егде жастағы пациенттерде ҚАА мәні 55 жастағы орташа жастағы пациенттермен салыстырғанда 5% - дан аз болды деген болжам бар. Бағалау бойынша әйелдерде ҚАА мәні ерлерге қарағанда 7%-ға төмен болды. Қолда бар деректер, сондай-ақ еуропеидті, негроидті және моңғолоидты нәсілдері пациенттерінің арасында тофацитиниб ҚАА мәндерінде қандай да бір елеулі айырмашылықтар жоқ екенін көрсетті. Дене салмағы мен таралу көлемі арасында дене салмағы аз пациенттерде неғұрлым жоғары ең жоғары концентрацияға (C_{max}) және анағұрлым ең төмен (C_{min}) концентрацияға алып келетін шамамен дозаға тәуелділік байқалды. Алайда, бұл айырмашылық клиникалық тұрғыдан маңызды болып саналмайды. Бағалауға сәйкес, әртүрлі пациенттерде ҚАА тофацитиниб мәндерінің құбылмалылығы (%- бен өзгеру коэффициенті) шамамен 27% - ды құрайды.

Псориазды артриті шалдыққан пациенттердегі популяциялық фармакокинетикалық талдау нәтижелері РА шалдыққан пациенттерде алынған нәтижелермен салыстырылады.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының жеңіл (креатинин клиренсі 50-80 мл/мин), орташа (креатинин клиренсі 30-49 мл/мин) және ауыр (креатинин клиренсі < 30 мл/мин) бұзылулары бар субъектілерде ҚАА мәні бүйрек функциясы қалыпты субъектілерге қарағанда 37 %-ға, 43%-ға және 123%-ға жоғары болды. Бүйрек жеткіліксіздігінің терминальді сатысы (БЖТС) бар субъектілерде тофацитинибтің жалпы клиренсіне диализдің үлесі салыстырмалы түрде аз болды. 10 мг бір дозаны қабылдағаннан кейін диализді орындамай күніне өлшенген концентрациялар негізінде БЖТС бар субъектілердегі ҚАА орташа мәні бүйрек функциясы қалыпты субъектілерге қарағанда шамамен 40%-

ға (90% сенімді аралық: 1,5-95 %) жоғары болды.

40 мл/мин кем креатинин клиренсінің бастапқы мәндері (Кокрофт — Голт формуласының көмегімен есептелген) бар пациенттерде тофацитиниб қолдану зерттелмеген (4.2-бөлімді қараңыз).

Бауыр функциясының бұзылуы

Жеңіл (Чайлд-Пью жіктелуі бойынша А класы) және ауырлығы орташа (Чайлд-Пью жіктелуі бойынша В класы) дәрежедегі бауыр функциясы бұзылған субъектілерде ҚАА мәні бауыр функциясы қалыпты субъектілермен салыстырғанда 3% - ға және 65% - ға жоғары болды.

Тофацитинибті қолдану бауыр функциясының ауыр (Чайлд — Пью жіктеуі бойынша С класы) бұзылуы бар субъектілерде (4.2 және 4.4-бөлімдерді қараңыз) немесе скрининг кезінде В немесе С вирусты гепатитіне талдау оң нәтиже көрсеткен пациенттерде зерттелмеген.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Тофацитиниб CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 және CYP3A4) ферменттерінің тежегіші немесе индукторы болып табылмайды және UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 және UGT2B7) ферменттерінің тежегіші болып табылмайды. Тофацитиниб клиникалық маңызды концентрацияларда MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 немесе MRP тежегіші болып табылмайды.

Балалар

Ювенильді идиопатиялық артритке шалдыққан балалардағы фармакокинетикасы

Үлбірлі қабықпен қапталған 5 мг тофацитиниб таблеткаларының нәтижелеріне, сондай-ақ тәулігіне екі рет салмаққа негізделген тофацитинибтің пероральді ерітіндісінің баламасына негізделген популяциялық фармакокинетикалық талдау тофацитиниб клиренсі мен таралу көлемі ЮИА шалдыққан пациенттерде дене салмағының азаюымен азайғанын көрсетті. Қолда бар деректер жасына, нәсіліне, жынысына, пациенттің түріне немесе аурудың бастапқы ауырлығына байланысты тофацитиниб экспозициясында (AUC) клиникалық маңызды айырмашылықтардың жоқтығын көрсетеді. (AUC) субъектілер арасындағы айырмашылық (% вариация коэффициенті) шамамен 24%-ға бағаланады.

ФК таблеткаларын кеңейтілген шығарылыммен және үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалармен салыстыру

Тәулігіне бір рет 11 мг босап шығуы ұзартылған тофацитиниб таблеткалары ФК-ға үлбірлі қабықпен қапталған 5 мг тофацитиниб таблеткаларына баламалылығын (AUC және C_{max}) тәулігіне екі рет көрсетті.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Клиникаға дейінгі зерттеулерде иммундық және қан түзу жүйелеріне байқалған әсер тофацитинибтің фармакологиялық қасиеттерімен (ЖАК тежелуі) байланысты болды. Иммуносупрессияның салдарлы әсерлері, мысалы, бактериялық және вирустық инфекциялар мен лимфомалардың дамуы клиникалық маңызды дозаларды тағайындау кезінде байқалды. Лимфома клиникалық әсер ету деңгейінен 6 есе немесе 3 есе асатын тофацитинибтің әсер ету деңгейінде 8 ересек маймылдардың 3-інде анықталған (5 мг немесе 10 мг дозада тәулігіне екі рет байланыспаған препараттың AUC мәні) және 5 мг немесе 10 мг дозада тәулігіне екі рет клиникалық әсер ету деңгейінен 5 есе немесе 2,5 есе асатын әсер ету деңгейінде 14 жас маймылдар арасында анықталған жоқ. Лимфомалар кезінде жағымсыз әсерлер байқалмайтын маймылдардың әсер ету деңгейі (NOAEL) 5 мг немесе 10 мг дозада тәулігіне екі рет клиникалық әсер ету деңгейінен шамамен 1 немесе 0,5 есе жоғары. Клиникалық дозалардан едәуір жоғары дозаларда байқалған басқа құбылыстардың ішінде бауыр мен асқазан-ішек жолдарына әсер ету болды.

In vitro және *in vivo* гендік мутациялар мен хромосомалық аберрацияларға бірқатар сынақтардың нәтижелеріне сүйене отырып, тофацитиниб мутагенді немесе гендік уытты болып табылмайды.

Тофацитинибтің канцерогендік потенциалы *rasH2* желісінің трансгендік тіндеріндегі канцерогендікті 6 айлық зерттеуде және егеуқұйрықтардағы канцерогендікті 2 жылдық зерттеуде бағаланды. Тофацитиниб 5 мг немесе 10 мг дозада тәулігіне екі рет клиникалық әсер деңгейінен ең жоғарғы 38 немесе 19 есе асатын әсер деңгейлерінде бұлшықеттердің канцерогенді әсері болған жоқ. Егеуқұйрықтарда интерстициальді жасушалардан (Лейдиг жасушалары) болатын аталық бездің қатерсіз ісіктері анықталды; бұл егеуқұйрықтардың ісіктері адамда Лейдиг жасушаларынан ісіктердің даму қаупімен байланысты емес. Егеуқұйрықтардың аналықтарында әсер ету деңгейі 83 еседен кем емес немесе тәулігіне екі рет 5 мг немесе 10 мг дозада клиникалық әсер ету деңгейінен 41 есе асатын гиберномалар (қоңыр майлы тіннің қатерлі ісіктері) анықталды. Егеуқұйрықтардың ұрғашыларында 5 мг немесе 10 мг дозада тәулігіне екі рет 187 есе немесе 94 есе клиникалық әсер деңгейінен асатын әсер ету деңгейі кезінде қатерсіз тимомалар анықталды.

Тофацитинибтің егеуқұйрықтар мен үй қояндарында тератогенді әсері бар және егеуқұйрықтардың аналықтарының фертильділігіне әсер етеді (жүктіліктің төменгі жиілігі, сары денелер санының төмендеуі, имплантация орындары мен тіршілікке қабілетті ұрықтар, сондай-ақ ерте резорбция санының артуы), сондай-ақ егеуқұйрықтардың балалау мен пери-және постнатальді дамуына әсер етеді. Тофацитиниб еркектердің фертильділігіне, сперматозоидтардың қозғалғыштығына және олардың шәуһеттегі концентрациясына әсер етпеді. Тофацитиниб дозаны енгізгеннен кейін 1-ден 8 сағатқа дейінгі кезеңде қан сарысуындағы концентрациядан шамамен 2 есе асатын концентрацияда емізетін егеуқұйрықтардың сүтімен бөлінді.

Жас жануарларға жүргізілген зерттеулерде ересектермен салыстырғанда педиатриялық популяциялардың жоғары сезімталдығын көрсететін тофацитинибпен байланысты нәтижелер табылған жоқ. Жас егеуқұйрықтардың фертильділігін зерттеуде дамудың уыттылығы, жыныстық жетілуге әсері және жыныстық жетілуден кейінгі репродуктивті уыттылық (шағылысу және фертильділік) туралы ешқандай дәлел табылған жоқ. 1 ай бойы жас егеуқұйрықтар мен 39 апта бойы жас маймылдар зерттеулерінде JAK1/3 және JAK2 тежелуіне сәйкес келетін иммундық және гематологиялық параметрлерге тофацитинибпен байланысты әсерлер байқалды. Бұл әсерлер қайтымды болды және ересек жануарларда ұқсас әсермен байқалған әсерлерге сәйкес келді.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттардың тізбесі

микрочисталды целлюлоза, лактоза моногидраты, натрий кроскармеллозасы, магний стеараты

қабық: опадрай II ақ 33G28523 (гипромеллоза 2910 6 сР (Е 464), титанның қостотығы (Е 171), лактоза моногидраты, макрогол (ПЭГ 3350), триацетин (глицерол триацетаты)).

6.2. Үйлесімсіздігі

Қатысы жоқ.

6.3 Жарамдылық мерзімі

4 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

30°C-ден аспайтын температурада.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

14 таблеткадан алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салады.

4 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары.

Барлық пайдаланылмаған дәрілік препаратты немесе қалдықтарды жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялау керек.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Пфайзер Эйч Си Пи Корпорэйшн

235 Ист 42 Стрит, Нью-Йорк, Нью-Йорк штаты 10017-5755

Тел: 212-573-2323

Факс: 212-573-1895

7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) компаниясының Қазақстан Республикасындағы филиалы

Қазақстан Республикасы, Алматы қ., 050000, Медеу ауданы, Н.Назарбаев д-лы, 100/4 үй

қ. тел.: +7 (727) 250 09 16

факс: +7 (727) 250 42 09

электронды пошта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ:

ҚР-ДЗ-5№023758

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ) КҮНІ

Бірінші тіркеу күні: 24 шілде 2018

Тіркеуді (қайта тіркеуді) соңғы растау күні:

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады