

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «31» января 2022 г.
№N047767

- ▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ксельжанс, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Тофацитиниб

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - тофацитиниба цитрат 8.078 мг (эквивалентно тофацитинибу 5.0 мг),

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 61.307 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «Pfizer» на одной стороне и «JKI 5» на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Ревматоидный артрит (РА)

Препарат Ксельжанс в комбинации с метотрексатом (МТТ) показан для лечения среднетяжелого или тяжелого активного ревматоидного артрита у взрослых пациентов с недостаточным ответом на один или несколько базисных противоревматических препаратов (БПВП) или при их непереносимости (см. раздел 5.1). Ксельжанс можно применять в виде монотерапии при непереносимости МТТ или в ситуации, когда лечение МТТ нецелесообразно (см. разделы 4.4 и 4.5).

Псориатический артрит (ПсА)

Препарат Ксельжанс в комбинации с метотрексатом (МТТ) показан для лечения активного псориатического артрита у взрослых пациентов с недостаточным ответом на базисные противоревматические препараты (БПВП) или при их непереносимости (см. раздел 5.1).

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)

Тофацитиниб показан для лечения активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) (серопозитивный [RF+] или сернегативный [RF-] полиартрит и распространенный олигоартрит) и ювенильного псориатического артрита (ПсА) у пациентов в возрасте от 2 лет и старше, у которых наблюдался недостаточный ответ на предшествующую терапию БПВП.

Тофацитиниб можно назначать в комбинации с метотрексатом (МТТ) или в виде монотерапии в случае непереносимости метотрексата или в случае, когда продолжение лечения с применением метотрексатом нецелесообразно.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Ксельжанс должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт диагностики и лечения состояний, при которых показан препарат Ксельжанс.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата составляет 5 мг (одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой) два раза в сутки. Не следует превышать рекомендуемую дозу.

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

Полиартикулярный ЮИА и ювенильный ПсА (пациенты детского возраста от 2 до 18 лет)

Тофацитиниб можно использовать в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Рекомендуемая доза для пациентов в возрасте от 2 лет и старше основана на следующих весовых категориях:

Таблица 1: Доза тофацитиниба для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и ювенильным ПсА в возрасте двух лет и старше

Масса тела (кг)	Режим дозирования
≥ 40	5 мг (5 мл перорального раствора или таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг) два раза в сутки

Таблетки Ксельжанс в дозе 5 мг, покрытые пленочной оболочкой, показаны только детям с массой тела не менее 40 кг.

Временное прекращение применения препарата и его отмена у взрослых пациентов и пациентов детского возраста

В случае возникновения серьезной инфекции лечение препаратом Ксельжанс необходимо приостановить до тех пор, пока будет достигнут контроль над инфекцией.

При дозозависимых нарушениях лабораторных параметров, в том числе лимфопении, нейтропении и анемии, может понадобиться временное прекращение применения препарата. Рекомендации по временному прекращению применения препарата или его отмене, указанные в таблицах 2, 3 и 4 ниже, основаны на тяжести отклонений от нормы результатов лабораторных исследований.

Начинать терапию препаратом у пациентов с абсолютным количеством лимфоцитов (АКЛ) менее 750 клеток/мм³ не рекомендуется.

Таблица 2. Низкое абсолютное количество лимфоцитов

Низкое абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ)	
Лабораторный показатель (клеток/мм³)	Рекомендации
АКЛ больше или равно 750	Доза должна быть сохранена.
АКЛ 500–750	При стойком (2 определенных подряд значения в пределах этого диапазона при стандартном лабораторном обследовании) уменьшении этого показателя до значений в пределах указанного диапазона применение препарата должно быть приостановлено. Если АКЛ составляет более 750, возобновляют применение препарата в дозе 5 мг два раза в сутки.
АКЛ менее 500	Если эта величина лабораторного показателя подтверждается при повторном анализе в течение 7 дней, применение препарата должно быть прекращено.

Начинать терапию препаратом у взрослых пациентов с абсолютным количеством нейтрофилов (АКН) менее 1000 клеток/мм³ не рекомендуется. Начинать терапию у детей с абсолютным количеством нейтрофилов (АКН) менее 1200 клеток/мм³ не рекомендуется.

Таблица 3. Низкое абсолютное количество нейтрофилов

Низкое абсолютное количество нейтрофилов (АКН)	
Лабораторный показатель (клеток/мм³)	Рекомендации
АКН больше 1000	Доза должна быть сохранена.
АКН 500–1000	При стойком (2 определенных подряд значения в пределах этого диапазона при стандартном лабораторном обследовании) уменьшении этого показателя до значений в пределах указанного диапазона применение препарата должно быть приостановлено. Если АКН составляет более 1000, применение препарата возобновляют в дозе 5 мг два раза в сутки.
АКН менее 500	Если эта величина лабораторного показателя подтверждается при повторном анализе в течение 7 дней, применение препарата должно быть прекращено.

Начинать терапию препаратом у взрослых пациентов с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл не рекомендуется. Начинать терапию у детей с уровнем гемоглобина ниже 10 г/дл не рекомендуется.

Таблица 4. Низкий уровень гемоглобина

Низкий уровень гемоглобина	
Лабораторный показатель (г/дл)	Рекомендации
Снижение не более чем на 2 г/дл или уровень не менее 9,0 г/дл	Доза должна быть сохранена.
Снижение более чем на 2 г/дл или уровень менее 8,0 г/дл (подтверждено повторным анализом)	Применение препарата должно быть приостановлено до нормализации уровня гемоглобина.

Особые группы пациентов*Дети*

Безопасность и эффективность препарата Ксельжанс у детей в возрасте младше 2 лет с полиартикулярным ЮИА и ювенильным ПсА не установлены. Данные отсутствуют.

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей младше 18 лет с другими показаниями (например, язвенный колит) не установлены. Данные отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется. Данные о применении препарата у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничены (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легким (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) или умеренным (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) нарушением функции почек коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелым (клиренс креатинина < 30 мл/мин) нарушением функции почек доза препарата должна быть снижена до 5 мг. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек должны продолжать получать сниженную дозу 5 мг один раз в сутки в том числе после гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким нарушением функции печени (класс А по классификации Чайлд — Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд — Пью) доза препарата должна быть снижена до 5 мг один раз в сутки. Ксельжанс не должен применяться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд — Пью).

Взаимодействия

У пациентов, получающих сильные ингибиторы цитохрома (СYP) P450 3A4 (например, кетоконазол), доза препарата Ксельжанс должна быть снижена до 5 мг один раз в сутки (у взрослых и детей). У пациентов, получающих один или более сопутствующих лекарственных препаратов, которые вызывают как умеренное ингибирование СYP3A4, так и сильное ингибирование СYP2C19 (например, флуконазол), доза препарата Ксельжанс должна быть снижена до 5 мг один раз в сутки (у взрослых и детей). Пациентам, получающим дозу 10 мг два раза в сутки, следует уменьшить дозу тофацитиниба до 5 мг два раза в сутки (взрослые пациенты).

Только у пациентов детского возраста:

Имеющиеся данные позволяют предположить, что клиническое улучшение наблюдается в течение 18 недель после начала лечения тофацитинибом. Если у пациента не наблюдается клинических улучшений в течение этого периода, следует

тщательно рассмотреть вопрос о продолжении терапии.

Способ применения

Препарат предназначен для перорального применения.

Ксельжанс принимают внутрь с пищей или без нее.

Пациенты с трудностями при глотании могут разламывать таблетки Ксельжанс 5 мг и запивать водой.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата
- активный туберкулез (ТБ), серьезные инфекции, такие как сепсис, или оппортунистические инфекции
- тяжелое нарушение функции печени
- беременность и период лактации
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение у пациентов старше 65 лет

Принимая во внимание повышенный риск серьезных инфекций, инфаркта миокарда и злокачественных новообразований при приеме тофацитиниба у пациентов старше 65 лет, тофацитиниб следует применять этим пациентам только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения (см. дополнительную информацию ниже в разделах 4.4 и 5.1).

Комбинированное применение с другими противоревматическими средствами

Применение препарата Ксельжанс не изучалось, поэтому его использования следует избегать в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами, такими как- антагонисты фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкина (ИЛ)-1R, антагонисты ИЛ-6R, моноклональные антитела к CD20, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-12/ИЛ-23, селективные модуляторы костимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты, например азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.

При применении препарата Ксельжанс в комбинации с МТТ наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений, чем при применении препарата Ксельжанс в виде монотерапии.

Применение препарата Ксельжанс в комбинации с ингибиторами фосфодиэстеразы 4 типа не изучалось.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

У пациентов, принимавших тофацитиниб, наблюдались серьезные явления ВТЭ, включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), которые в некоторых случаях имели летальный исход, а также тромбоза глубоких вен (ТГВ). В клиническом исследовании при применении тофацитиниба наблюдалось дозозависимое повышение риска ВТЭ в сравнении с применением ингибиторов ФНО (см. разделы 4.8 и 5.1).

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

Факторы риска ВТЭ включают наличие ВТЭ в анамнезе, обширное хирургическое вмешательство у пациентов, иммобилизацию, инфаркт миокарда (в течение предыдущих 3 месяцев), сердечную недостаточность, применение комбинированных гормональных контрацептивов или гормонозаместительной терапии, наследственное нарушение свертываемости крови и злокачественные новообразования. Следует также учитывать дополнительные факторы риска ВТЭ, такие как возраст, ожирение

(ИМТ \geq 30), диабет, артериальная гипертензия, статус курильщика. В течение терапии тофацитинибом следует периодически проводить повторную оценку пациентов для анализа изменения риска ВТЭ.

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

Серьезные инфекции

У пациентов, получавших Ксельжанс, сообщалось о серьезных и иногда летальных инфекциях, вызванных бактериальными, микобактериальными, инвазивными грибковыми, вирусными или другими условно-патогенными микроорганизмами. Риск возникновения оппортунистических инфекций выше у пациентов, проживающих в регионах Азии (см. раздел 4.8). Пациенты с ревматоидным артритом, принимающие глюкокортикостероиды, могут иметь предрасположенность к инфекциям.

Не следует начинать применение препарата Ксельжанс у пациентов с активной инфекцией, включая местные инфекции.

Перед назначением препарата Ксельжанс следует взвесить риски и пользу его применения у пациентов:

- с рецидивирующей инфекцией;
- с серьезной или оппортунистической инфекцией в анамнезе;
- проживавших или путешествовавших в регионах, эндемичных по микозам;
- с сопутствующими патологическими состояниями, которые могут предрасполагать к развитию инфекции.

Следует тщательно наблюдать пациентов на предмет развития признаков и симптомов инфекции в ходе лечения препаратом Ксельжанс и после его завершения. Если у пациента развивается серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис, лечение препаратом Ксельжанс следует приостановить. Пациент, у которого развивается новая инфекция во время лечения препаратом Ксельжанс, должен пройти немедленное и полное диагностическое обследование, подходящее для пациентов с ослабленным иммунитетом; следует начать соответствующую антибактериальную терапию, а за пациентом необходимо вести тщательное наблюдение.

Поскольку в популяциях пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в общем наблюдается повышенная частота инфекций, при лечении таких пациентов следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.8). Лечение тофацитинибом пациентов старше 65 лет следует применять только в случае отсутствия подходящих альтернативных методов терапии (см. раздел 5.1).

Риск развития инфекции может повышаться с увеличением степени лимфопении, при оценке индивидуального риска развития инфекции у пациента следует уделять внимание количеству лимфоцитов.

Туберкулез

Перед назначением препарата Ксельжанс следует взвесить риски и пользу его применения у пациентов:

- с туберкулезом в анамнезе;
- проживавших или путешествовавших в регионы, эндемичные по туберкулезу.

До начала и во время терапии препаратом Ксельжанс следует оценить состояние пациента и провести обследование на латентную или активную инфекцию в соответствии с применимыми рекомендациями.

Пациентам с латентным туберкулезом с положительным результатом обследования на эту инфекцию до начала лечения препаратом Ксельжанс следует пройти курс стандартной антимикуобактериальной терапии.

Также до начала применения препарата Ксельжанс следует рассмотреть вопрос о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с отрицательным результатом обследования на туберкулез, но с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, у

которых адекватный курс лечения не может быть подтвержден, а также у пациентов с отрицательным результатом обследования на туберкулез, но имеющих факторы риска развития туберкулезной инфекции. Рекомендуется проконсультироваться с медицинским работником, имеющим опыт лечения туберкулеза, чтобы облегчить принятие решения о том, целесообразно ли начинать противотуберкулезное лечение у конкретного пациента. Следует тщательно наблюдать пациентов на предмет развития признаков и симптомов туберкулеза, в том числе пациентов с отрицательным результатом теста на латентный туберкулез перед началом терапии.

Реактивация вируса

В клинических исследованиях препарата Ксельжанс наблюдались случаи реактивации вирусных инфекций, включая случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса). У пациентов, получавших лечение препаратом Ксельжанс, частота возникновения опоясывающего герпеса, по-видимому, повышена:

- У пациентов с количеством лимфоцитов (АКЛ) менее 1000 клеток/мм³.
- У пациентов с длительно текущим РА, ранее получавших лечение одним или несколькими биологическими БПВП.

Влияние препарата Ксельжанс на реактивацию вируса гепатита С при хроническом вирусном гепатите неизвестно. Пациентов с положительным результатом анализов на гепатит В и С при скрининге исключали из клинических исследований. Перед началом терапии препаратом Ксельжанс должен проводиться скрининг на вирусный гепатит в соответствии с клиническими рекомендациями.

Большие нежелательные сердечно-сосудистые явления (включая инфаркт миокарда)

У пациентов, принимавших тофацитиниб, наблюдались большие нежелательные сердечно-сосудистые явления (БНССЯ).

В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет или старше, имевших не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалась повышенная частота возникновения инфарктов миокарда при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухолей (ФНО) (см. разделы 4.8 и 5.1). Пациентам старше 65 лет, курящим или с курением в анамнезе, а также с другими сердечно-сосудистыми факторами риска, тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения.

Злокачественное и лимфопролиферативное заболевание

Тофацитиниб может влиять на защиту организма от злокачественных новообразований. В пострегистрационном рандомизированном исследовании безопасности у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет или старше, имевших не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО наблюдалась повышенная частота злокачественных новообразований, за исключением немеланомного рака кожи (НМРК), особенно рака легких и лимфомы (см. разделы 4.8 и 5.1).

Рак легких и лимфома у пациентов, получавших тофацитиниб, также наблюдались в других клинических и постмаркетинговых исследованиях.

Другие злокачественные новообразования у пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдались в клинических и постмаркетинговых исследованиях, включая, помимо прочего, рак молочной железы, меланому, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы.

У пациентов старше 65 лет, пациентов, которые в настоящее время или в прошлом курили, а также пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований (например, текущая злокачественная опухоль или история злокачественных новообразований, кроме успешно пролеченного немеланомного рака

кожи), тофацитиниб следует использовать только в том случае, если альтернативный вариант лечения не доступен.

Немеланомный рак кожи

У пациентов, получавших лечение препаратом Ксельжанс, были зарегистрированы случаи НМРК. У пациентов с повышенным риском возникновения рака кожи рекомендуется периодически проводить обследование кожи.

Интерстициальная болезнь легких

Также рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с наличием в анамнезе хронического заболевания легких, поскольку они могут быть более склонны к инфекциям. Явления интерстициальной болезни легких (некоторые из которых были с летальным исходом) были зарегистрированы у пациентов, получавших Ксельжанс в клинических исследованиях ревматоидного артрита и в условиях пострегистрационного применения, хотя роль ингибирования янус-киназы (JAK) в развитии этих явлений неизвестна. Известно, что пациенты азиатского происхождения подвержены более высокому риску развития интерстициальной болезни легких, поэтому при лечении этих пациентов следует соблюдать осторожность.

Перфорация желудочно-кишечного тракта

Ксельжанс следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации желудочно-кишечного тракта (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе, пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами и (или) нестероидными противовоспалительными средствами). Пациентов, у которых отмечаются впервые возникшие абдоминальные признаки и симптомы, следует немедленно обследовать для раннего выявления перфорации желудочно-кишечного тракта.

Печеночные ферменты

При лечении препаратом Ксельжанс у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения уровней печеночных ферментов. Следует с особым вниманием подходить к вопросу о начале лечения препаратом Ксельжанс у пациентов с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (АСТ), особенно при начале применения препарата в комбинации с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как МТТ. После начала лечения для выявления потенциальных случаев лекарственного поражения печени рекомендуется осуществлять на постоянной основе контроль биохимических показателей функции печени и быстро устанавливать возможные причины повышения уровней печеночных ферментов. Если подозревается лекарственное поражение печени, лечение препаратом Ксельжанс следует приостановить до исключения этого диагноза.

Гиперчувствительность

В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях развития реакции гиперчувствительности в связи с применением препарата Ксельжанс. Наблюдались такие аллергические реакции как ангионевротический отек и крапивница. Некоторые случаи оценивались как серьезные. В случае возникновения серьезных аллергических или анафилактических реакций гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить применение препарата Ксельжанс.

Параметры лабораторных анализов

Лимфоциты

При применении препарата Ксельжанс наблюдалась более высокая частота возникновения лимфопении по сравнению с плацебо. Снижение количества лимфоцитов до уровня менее 750 клеток/мм³ ассоциировалось с повышением частоты возникновения серьезных инфекций. У пациентов с подтвержденным количеством лимфоцитов менее 750 клеток/мм³ начинать или продолжать терапию препаратом Ксельжанс не рекомендуется. Следует контролировать количество лимфоцитов на

исходном уровне и каждые 3 месяца.

Нейтрофилы

При лечении препаратом Ксельжанс наблюдалась более высокая частота возникновения нейтропении (менее 2000 клеток/мм³) по сравнению с плацебо. У взрослых пациентов с подтвержденным АКН менее 1000 клеток/мм³ и у детей с подтвержденным АКН менее 1200 клеток/мм³ начинать терапию препаратом Ксельжанс не рекомендуется. АКН следует контролировать на исходном уровне, по прошествии 4–8 недель лечения и затем каждые 3 месяца.

Гемоглобин

При лечении препаратом Ксельжанс наблюдалась более высокая частота снижения уровня гемоглобина. Начинать терапию препаратом Ксельжанс у взрослых пациентов с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл и у детей с уровнем гемоглобина менее 10 г/дл не рекомендуется. Уровень гемоглобина следует контролировать на исходном уровне, по прошествии 4–8 недель лечения и затем каждые 3 месяца.

Мониторинг уровня липидов

При лечении препаратом Ксельжанс наблюдалось повышение уровней липидов, таких как общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Максимальное влияние на эти показатели обычно наблюдалось через 6 недель. Оценку липидных показателей следует проводить приблизительно через 8 недель после начала лечения препаратом Ксельжанс. Лечение пациентов необходимо проводить в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению гиперлипидемии. Повышенные уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП, связанные с приемом препарата Ксельжанс, могут быть снижены до уровней до начала лечения посредством терапии статинами.

Вакцинация

До начала терапии препаратом Ксельжанс рекомендуется выполнить всем пациентам, особенно пациентам с полиартикулярным ЮИА и ювенильным ПсА, все необходимые прививки в соответствии с действующими рекомендациями по проведению профилактической вакцинации. Вакцинация живыми вакцинами одновременно с применением препарата Ксельжанс не рекомендуется. При принятии решения об использовании живых вакцин до начала лечения препаратом Ксельжанс следует учитывать ранее существующую иммунодепрессию у конкретного пациента.

Проведение профилактической вакцинации против опоясывающего герпеса следует рассматривать в соответствии с рекомендациями по вакцинации. Следует с особым вниманием подходить к пациентам с длительно текущим РА, получавшим ранее лечение одним или несколькими биологическим БПВП. При необходимости применения живой вакцины против опоясывающего герпеса ее следует вводить только пациентам с наличием в анамнезе ветряной оспы или пациентам с наличием антител к вирусу ветряной оспы (ВВО). Если сведения о наличии ветряной оспы в анамнезе считаются сомнительными или ненадежными, рекомендуется выполнить анализ на антитела к ВВО.

Вакцинация живыми вакцинами должна выполняться по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительнее за 4 недели, до начала лечения препаратом Ксельжанс в соответствии с действующими рекомендациями по вакцинации, касающимися применения иммуномодулирующих средств. Данные о вторичной передаче инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим лечение препаратом Ксельжанс, отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

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

Содержание вспомогательных веществ

Лактоза

Данный лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать данный лекарственный препарат.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние прочих лекарственных препаратов на фармакокинетику (ФК) препарата Ксельжанс

В связи с тем, что Ксельжанс метаболизируется CYP3A4, существует вероятность его взаимодействия с препаратами, ингибирующими или индуцирующими активность CYP3A4. Воздействие препарата Ксельжанс повышается при одновременном применении с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом) или при одновременном применении с одним или несколькими препаратами, которые вызывают как умеренное ингибирование CYP3A4, так и сильное ингибирование CYP2C19 (например, флуконазолом).

Воздействие препарата Ксельжанс уменьшается при его одновременном применении с сильными индукторами CYP (например, рифампицином). Маловероятно, что ингибиторы только CYP2C19 или Р-гликопротеина существенно изменят фармакокинетику препарата Ксельжанс.

Одновременное применение препарата Ксельжанс с кетоконазолом (сильный ингибитор CYP3A4), флуконазолом (умеренный ингибитор CYP3A4 и сильный ингибитор CYP2C19), такролимусом (слабый ингибитор CYP3A4) и циклоспорином (умеренный ингибитор CYP3A4) приводило к повышению значения ППК (площадь под кривой) препарата Ксельжанс, тогда как его одновременное применение с рифампицином (сильный индуктор CYP) приводило к снижению значения ППК препарата Ксельжанс. Одновременное применение препарата Ксельжанс с сильными индукторами CYP (например, рифампицином) может приводить к потере или снижению клинического ответа на лечение. Одновременное применение препарата Ксельжанс и сильных индукторов CYP3A4 не рекомендуется. При одновременном применении препарата Ксельжанс с кетоконазолом и флуконазолом наблюдалось повышение значения C_{\max} препарата Ксельжанс, тогда как при совместном применении с такролимусом, циклоспорином и рифампицином наблюдалось снижение его значения C_{\max} . Совместное применение препарата Ксельжанс с МТТ в дозе 15–25 мг один раз в неделю не влияло на фармакокинетику препарата Ксельжанс у пациентов с РА.

Влияние препарата Ксельжанс на фармакокинетику прочих лекарственных препаратов

Ксельжанс при совместном применении с пероральными контрацептивами, содержащими левоноргестрел и этинилэстрадиол, не изменял их фармакокинетику у здоровых добровольцев женского пола.

У пациентов с РА совместное применение препарата Ксельжанс с МТТ в дозе 15–25 мг один раз в неделю приводило к снижению значений ППК и C_{\max} МТТ на 10 % и 13 %, соответственно. Степень снижения воздействия МТТ не требует изменения индивидуально подобранной дозы этого препарата.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых пациентов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Надлежащие и строго контролируемые исследования применения тофацитиниба у

беременных женщин не проводились. В качестве меры предосторожности применение препарата Ксельжанс во время беременности не рекомендуется.

Женщины, способные к деторождению/контрацепция у женщин

Женщинам, способным к деторождению, следует порекомендовать использовать эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Ксельжанс и в течение по крайней мере 4 недель после приема последней дозы препарата.

Кормление грудью

Способность препарата Ксельжанс проникать в женское грудное молоко не установлена. Риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, исключить нельзя. В качестве меры предосторожности применение препарата Ксельжанс в период кормления грудью не рекомендуется.

Фертильность

Формальные исследования потенциального влияния препарата на репродуктивную функцию человека не проводились. Тофацитиниб нарушал репродуктивную функцию у самок крыс, но не нарушал таковую у самцов (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Препарат Ксельжанс не оказывает влияния на способность управлять автотранспортными средствами и работать с механизмами или влияет на нее в незначительной степени.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Ревматоидный артрит

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были серьезные инфекции (см. раздел 4.4). С точки зрения долгосрочной безопасности для всей популяции наиболее частыми серьезными инфекциями, наблюдавшимися при применении тофацитиниба, были пневмония (1,7 %), опоясывающий герпес (0,6 %), инфекция мочевыводящих путей (0,4 %), воспаление подкожно-жировой клетчатки (0,4 %), дивертикулит (0,3 %) и аппендицит (0,2 %). К оппортунистическим инфекциям, зарегистрированным при применении тофацитиниба, относились ТБ и другие микобактериальные инфекции, криптококкоз, гистоплазмоз, кандидоз пищевода, мультидерматомный опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция, инфекции, вызванные вирусом ВК, и листериоз. У некоторых пациентов наблюдались диссеминированные, а не местные инфекции. Также могут возникать другие серьезные инфекции, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, кокцидиоидомикоз).

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в ходе первых 3 месяцев двойных слепых, плацебо или метотрексат-контролируемых клинических исследований были головная боль (3,9 %), инфекции верхних дыхательных путей (3,8 %), вирусные инфекции верхних дыхательных путей (3,3 %), диарея (2,9 %), тошнота (2,7 %) и артериальная гипертензия (2,2 %).

Процентная доля пациентов, прекративших лечение из-за нежелательных реакций в течение первых 3 месяцев двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований или исследований с применением МТТ в качестве контроля составила 3,8 % для пациентов, принимавших тофацитиниб. Наиболее частыми инфекциями, которые приводили к прекращению терапии в течение первых 3 месяцев в контролируемых клинических исследованиях, были опоясывающий герпес (0,19 %) и пневмония (0,15 %).

Псориазический артрит

В целом профиль безопасности, наблюдаемый у получавших тофацитиниб пациентов с активным ПсА, соответствует профилю безопасности у получавших тофацитиниб

пациентов с РА.

Ниже представлены нежелательные реакции, зарегистрированные в клинический исследованиях у пациентов с РА, псориатическим артритом и сгруппированные в зависимости от системно-органный класса и частоты их проявления следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), *нечасто* (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10\,000$) или *частота неизвестна* (не возможно установить частоту на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто

- пневмония
- грипп
- опоясывающий герпес
- инфекция мочевыводящих путей
- синусит
- бронхит
- назофарингит
- фарингит

Нечасто

- туберкулез
- дивертикулит
- пиелонефрит
- воспаление подкожно-жировой клетчатки
- простой герпес
- вирусный гастроэнтерит
- вирусная инфекция

Редко

- сепсис
- уросепсис
- диссеминированный туберкулез
- некротизирующий фасциит
- бактериемия
- стафилококковая бактериемия
- пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*
- пневмококковая пневмония
- бактериальная пневмония
- энцефалит
- атипичная микобактериальная инфекция
- цитомегаловирусная инфекция
- бактериальный артрит

Очень редко

- туберкулез центральной нервной системы
- менингит криптококковый
- инфекция, вызванная комплексом *Mycobacterium avium*

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (в том числе кисты и полипы)

Нечасто

- рак легких
- немеланомный рак кожи

Редко

- лимфома

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто

- анемия

Нечасто

- лейкопения
- лимфопения
- нейтропения

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна

- реакция гиперчувствительности*
- ангионевротический отек*
- крапивница*

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто

- дислипидемия
- гиперлипидемия
- обезвоживание

Нарушения со стороны психики

Нечасто

- бессонница

Нарушения со стороны нервной системы

Часто

- головная боль

Нечасто

- парестезия

Нарушения со стороны сердца

Нечасто

- инфаркт миокарда

Нарушения со стороны сосудов

Часто

- артериальная гипертензия

Нечасто

- венозная тромбоэмболия**

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто

- кашель

Нечасто

- одышка
- заложенность придаточных пазух носа

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто

- боль в животе
- рвота
- диарея
- тошнота
- гастрит
- диспепсия

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто

- жировой гепатоз
- повышенный уровень печеночных ферментов
- повышенный уровень трансаминаз
- отклонение от нормы биохимических показателей функции печени

- повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто

- сыпь

Нечасто

- эритема
- зуд

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

Часто

- артралгия

Нечасто

- скелетно-мышечная боль
- опухание суставов
- тендинит

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто

- периферический отек

Нечасто

- пирексия
- повышенная утомляемость

Лабораторные и инструментальные данные

Часто

- повышение уровня креатинфосфокиназы в крови

Нечасто

- повышение уровня креатинина в крови
- повышенный уровень холестерина в крови
- повышение уровня липопротеинов низкой плотности
- увеличение массы тела

Травмы, интоксикации и осложнения процедур

Нечасто

- растяжение связок
- растяжение мышцы

* Данные, полученные от спонтанных сообщений.

** Венозная тромбоземболия включает ТЭЛА и ТГВ.

Описание отдельных нежелательных реакций

Венозная тромбоземболия

Ревматоидный артрит

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

В рамках вышеуказанного исследования промежуточного анализа безопасности при

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

Общие инфекции

Ревматоидный артрит

В контролируемых клинических исследованиях фазы 3 частота инфекций в течение 0–3 месяцев лечения в группах монотерапии тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки (всего 616 пациентов) и 10 мг два раза в сутки (всего 642 пациента) составляла 16,2 % (100 пациентов) и 17,9 % (115 пациентов) соответственно по сравнению с 18,9 % (23 пациента) в группе плацебо (всего 122 пациента). В контролируемых клинических исследованиях 3 фазы у пациентов, получавших фоновую терапию БПВП, частота возникновения инфекций в течение 0–3 месяцев в группах применения БПВП в комбинации с тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки (всего 973 пациента) и 10 мг два раза в сутки (всего 969 пациентов) составляла 21,3 % (207 пациентов) и 21,8 % (211 пациентов) соответственно по сравнению с 18,4 % (103 пациента) в группе комбинированного применения плацебо и БПВП (всего 559 пациентов).

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

Общая частота инфекций при приеме препарата Ксельжанс во всей популяции оценки долгосрочной безопасности (всего 4867 пациентов) составила 46,1 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет (43,8 и 47,2 пациента с явлениями для доз 5 мг и 10 мг два раза в сутки соответственно). Для пациентов (всего 1750), получавших монотерапию, частота инфекций составила 48,9 пациента и 41,9 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет при приеме доз 5 мг и 10 мг два раза в сутки соответственно. Для пациентов (всего 3117), получавших терапию базисными противоревматическими препаратами (БПВП), частота инфекций составила 41,0 и 50,3 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет при приеме доз 5 мг и 10 мг два раза в сутки соответственно.

Серьезные инфекции

Ревматоидный артрит

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

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

Во всей популяции оценки долгосрочной безопасности общая частота серьезных инфекций составляла 2,4 и 3,0 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет в группах пациентов, получавших Ксельжанс в дозе 5 мг и 10 мг соответственно. Наиболее частыми серьезными инфекциями были пневмония, опоясывающий герпес, инфекция мочевыводящих путей, панникулит, гастроэнтерит и дивертикулит. Были зарегистрированы случаи оппортунистических инфекций (см. раздел 4.4).

Серьезные инфекции у пациентов пожилого возраста

Из 4271 пациента, включенного в исследования I–VI при РА (см. раздел 5.1), в общей сложности 608 пациентов с РА были в возрасте от 65 лет, включая 85 пациентов в возрасте 75 лет и старше. Частота серьезных инфекций среди пациентов, получавших

Ксельжанс, в возрасте 65 лет и старше была выше, чем среди пациентов младше 65 лет (4,8 на 100 пациенто-лет по сравнению с 2,4 на 100 пациенто-лет соответственно).

В связи с более высокой частотой инфекций среди пожилых лиц в целом, при лечении пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность.

Реактивация вируса

Пациенты получающие тофацитиниб и являющиеся лицами японского или корейского происхождения, пациенты с длительно текущим РА, ранее получившие лечение двумя или несколькими биологическими БПВП или пациенты с АКЛ менее 1000 клеток/мм³ или пациенты, получающие препарат в дозе 10 мг два раза в сутки, могут быть подвержены повышенному риску возникновения опоясывающего герпеса (см. раздел 4.4).

Лабораторные исследования

Лимфоциты

В контролируемых клинических исследованиях РА подтвержденное снижение АКЛ до уровня ниже 500 клеток/мм³ имело место у 0,3 % пациентов, а снижение АКЛ до уровня в диапазоне от 500 до 750 клеток/мм³ имело место у 1,9 % пациентов, получавших препарат в дозе 5 мг два раза в сутки и 10 мг два раза в сутки в совокупности.

В популяции оценки долгосрочной безопасности при РА подтвержденное снижение АКЛ до уровня ниже 500 клеток/мм³ имело место у 1,3 % пациентов, и снижение АКЛ до уровня в диапазоне от 500 до 750 клеток/мм³ имело место у 8,4 % пациентов, получавших препарат в дозе 5 мг и 10 мг два раза в сутки в совокупности.

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

Нейтрофилы

В контролируемых клинических исследованиях РА подтвержденное снижение АКН до уровня ниже 1000 клеток/мм³ имело место у 0,08 % пациентов, получавших препарат в дозе 5 мг два раза в сутки и 10 мг два раза в сутки в совокупности. Подтвержденных случаев снижения АКН до уровня ниже 500 клеток/мм³ ни в одной из групп зарегистрировано не было. Какой-либо четкой зависимости между развитием нейтропении и появлением серьезных инфекций выявлено не было.

В популяции оценки долгосрочной безопасности при РА характер и частота случаев подтвержденного снижения АКН оставались аналогичными тем, которые отмечались в контролируемых клинических исследованиях (см. раздел 4.4).

Анализ для определения уровней печеночных ферментов

Подтвержденное повышение уровней печеночных ферментов, превышающее более чем в 3 раза верхнюю границу нормы (в 3 раза выше ВГН), наблюдалось часто у пациентов с РА. У этих пациентов с повышением уровня печеночных ферментов такие изменения режима лечения, как снижение дозы сопутствующего БПВП, прерывание приема препарата Ксельжанс или снижение дозы препарата Ксельжанс приводили к снижению или нормализации уровня печеночных ферментов.

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

В исследовании 3 фазы с проведением монотерапии в связи с РА (0–24 месяца) (исследование VI, см. раздел 5.1) повышения уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдались у 7,1 %, 3,0 % и 3,0 % пациентов, получавших МТТ, а также тофацитиниб в дозе 5 мг и 10 мг два раза в сутки соответственно. В этом исследовании повышения уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдались у 3,3 %, 1,6 % и 1,5 % пациентов, получавших МТТ и тофацитиниб в дозах 5 мг и 10 мг два раза в сутки соответственно.

В контролируемой части исследований 3 фазы с фоновой терапией БПВП в связи с РА (0–3 месяца) (исследования II–V, см. раздел 5.1) повышения уровня АЛТ более чем в

3 раза выше ВГН наблюдались у 0,9 %, 1,24 % и 1,14 % пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг и 10 мг два раза в сутки соответственно. В этих исследованиях повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 0,72 %, 0,5 % и 0,31 % пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки соответственно.

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

В долгосрочных продленных исследованиях терапии при РА на фоне применения БПВП повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 1,8 % и 1,6 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг и 10 мг два раза в сутки соответственно. Повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у < 1,0 % пациентов в группах терапии тофацитинибом при обеих дозах, 5 мг и 10 мг два раза в сутки.

Липиды

В контролируемых двойных слепых клинических исследованиях РА повышения показателей липидов (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды) первый раз оценивались через один месяц после начала приема препарата Ксельжанс. Повышения уровня липидов были выявлены в этой временной точке и оставались стабильными в дальнейшем.

Изменения липидных параметров от исходного уровня и до конца исследования (6–24 месяца) в контролируемых клинических исследованиях РА обобщены ниже:

- средний уровень холестерина ЛПНП увеличился на 15 % в группе пациентов, получавших Ксельжанс в дозе 5 мг два раза в сутки, и на 20 % в группе пациентов, получавших Ксельжанс в дозе 10 мг два раза в сутки, к месяцу 12, а к месяцу 24 увеличился на 16 % в группе пациентов, получавших Ксельжанс в дозе 5 мг два раза в сутки, и на 19 % в группе пациентов, получавших Ксельжанс в дозе 10 мг два раза в сутки;
- средний уровень холестерина ЛПВП увеличился на 17 % в группе пациентов, получавших Ксельжанс в дозе 5 мг два раза в сутки, и на 18 % в группе пациентов, получавших Ксельжанс в дозе 10 мг два раза в сутки, к месяцу 12, а к месяцу 24 увеличился на 19 % в группе пациентов, получавших Ксельжанс в дозе 5 мг два раза в сутки, и на 20 % в группе пациентов, получавших Ксельжанс в дозе 10 мг два раза в сутки.

После прекращения лечения препаратом Ксельжанс уровень липидов возвращался к исходному.

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

В контролируемом клиническом исследовании РА повышение уровней холестерина ЛПНП и АpoВ возвращалось к исходному уровню после терапии статинами.

В популяции оценки долгосрочной безопасности при РА повышения параметров липидов были аналогичны таковым в контролируемых клинических исследованиях.

Инфаркт миокарда

Ревматоидный артрит

В большом (N=4362) рандомизированном постмаркетинговом исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше с минимум одним

дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, частота нефатального инфаркта миокарда с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) для тофацитиниба 5 мг два раза в сутки, тофацитиниба 10 мг два раза в сутки и ингибиторов ФНО составила 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) и 0,16 (0,07, 0,31) в расчете на пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет, соответственно. Сообщалось о небольшом количестве летальных инфарктов миокарда, частота которых была аналогична у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибиторами ФНО (см. разделы 4.4 и 5.1). Исследование потребовало наблюдения не менее 1500 пациентов в течение 3 лет.

Злокачественные новообразования, за исключением НМРК

Ревматоидный артрит

В крупном (N=4362) постмаркетинговом рандомизированном исследовании безопасности с участием пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше с по крайней мере одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, показатели заболеваемости (95% ДИ) рака легких для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитиниба 10 мг два раза в сутки и ингибиторов ФНО составляли 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) и 0,13 (0,05, 0,26) рассчитанных на пациентов с событиями на 100 пациенто-лет, соответственно (см. разделы 4.4 и 5.1). Исследование потребовало наблюдения не менее 1500 пациентов в течение 3 лет.

Частота встречаемости лимфомы (95% ДИ) для тофацитиниба 5 мг два раза в сутки, тофацитиниба 10 мг два раза в сутки и ингибиторов ФНО составляла 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) и 0,02 (0,00, 0,10) пациентов с событиями на 100 пациенто-лет, соответственно (см. разделы 4.4 и 5.1).

Дети

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит и ювенильный ПсА

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

Инфекции

В двойной слепой части опорного исследования фазы 3 (исследование ЮИА-I) инфекция была наиболее частой нежелательной реакцией (44,3 %). Инфекции, как правило, были легкой или средней степени тяжести. В интегрированной популяции по безопасности у 7 пациентов были серьезные инфекции во время лечения тофацитинибом в течение отчетного периода (до 28 дней после последней дозы исследуемого препарата), что составляет 1,92 пациента с событиями на 100 пациенто-лет: пневмония, эпидуральная эмпиема (при синусите и поднадкостничном абсцессе), пилонидальная киста, аппендицит, пиелонефрит, вызванный эширихиями, абсцесс конечности и ИМП.

В интегрированной популяции по безопасности у 3 пациентов были несерьезные события опоясывающего герпеса в пределах окна отчетности, что соответствует уровню заболеваемости 0,82 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет. Еще у одного пациента возникло серьезное явление опоясывающего герпеса за пределами окна сообщения.

Реакции со стороны печени

Для включения в исследование пациенты, участвовавшие в опорном исследовании ЮИА, должны были иметь уровни АСТ и АЛТ менее чем в 1,5 раза выше верхнего

предела нормы. В интегрированной популяции по безопасности было 2 пациента с повышением АЛТ в ≥ 3 раза выше ВГН при 2 визитах подряд. Ни одно из явлений не соответствовало критериям закона Хая. Оба пациента получали фоновую терапию метотрексатом, и каждое явление разрешалось после прекращения приема метотрексата и окончательного прекращения приема тофацитиниба.

Лабораторные тесты

Изменения в лабораторных тестах у пациентов с ЮИА в программе клинической разработки соответствовали изменениям, наблюдаемым у взрослых пациентов с РА. Для включения в исследование пациенты, участвовавшие в опорном исследовании ЮИА, должны были иметь количество тромбоцитов ≥ 100000 клеток/мм³, поэтому нет информации о пациентах с ЮИА с количеством тромбоцитов <100000 клеток/мм³ до начала лечения тофацитинибом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

В случае передозировки рекомендуется наблюдать пациента на предмет возникновения признаков и симптомов нежелательных реакций. Специфического антидота для лечения передозировки препарата Ксельжанс нет. Следует применять симптоматическую и поддерживающую терапию.

Данные о фармакокинетике препарата при однократном приеме в дозе до 100 мг включительно у здоровых добровольцев указывают на то, что более 95 % принятой дозы выводится в течение 24 часов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты селективные. Тофацитиниб.

Код АТХ L04AA29

Механизм действия

Тофацитиниб является сильным селективным ингибитором киназ семейства янус-киназ (JAK). В ферментативных анализах тофацитиниб ингибирует JAK1, JAK2, JAK3 и в меньшей степени Tyk2. Напротив, тофацитиниб обладает высокой селективностью по отношению к другим киназам в геноме человека. В клетках человека тофацитиниб избирательно ингибирует передачу сигналов от гетеродимерных рецепторов цитокинов, связанных с JAK3 и/или JAK1, обладая функциональной селективностью к рецепторам, которые передают сигналы через пары киназ JAK2. Ингибирование тофацитинибом киназ JAK1 и JAK3 ослабляет передачу сигналов интерлейкинами (ИЛ-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) и интерферонами типа I и типа II, что приводит к модулированию иммунного и воспалительного ответов.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с РА лечение тофацитинибом в течение периода до 6 месяцев сопровождалось дозозависимым снижением количества циркулирующих натуральных киллеров CD16/56+ (NK-клеток), при этом расчетное максимальное снижение

регистрировалось приблизительно через 8–10 недель после начала терапии. Эти изменения обычно исчезали в течение 2–6 недель после прекращения лечения. Применение тофацитиниба сопровождалось дозозависимым увеличением количества В-клеток. Изменения количества циркулирующих Т-лимфоцитов и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+ и CD8+) были незначительными и непостоянными.

После долгосрочного лечения (медианная продолжительность лечения тофацитинибом приблизительно 5 лет) медианное снижение количества CD4+ и CD8+ клеток составило 28 % и 27 % соответственно по сравнению с исходным уровнем. В отличие от наблюдавшегося снижения после кратковременного применения препарата количество натуральных киллеров CD16/56+ продемонстрировало медианное увеличение на 73 % по сравнению с исходным уровнем. Дальнейшего увеличения количества В-лимфоцитов CD19+ после долгосрочного лечения тофацитинибом не наблюдалось. После временного прекращения терапии эти изменения количеств лимфоцитов указанных субпопуляций возвращались к исходному уровню. Данных о связи между серьезными или оппортунистическими инфекциями либо опоясывающим герпесом и снижением количества лимфоцитов указанных подгрупп отсутствуют (см. раздел 4.2).

Изменения общих уровней IgG, IgM и IgA в сыворотке крови в течение 6-месячного применения тофацитиниба у пациентов с РА были небольшими, не зависели от дозы и были аналогичны изменениям, наблюдавшимся при приеме плацебо, что указывает на отсутствие системного подавления гуморального иммунного ответа.

После лечения тофацитинибом у пациентов с РА наблюдалось быстрое снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, которое сохранялось на протяжении периода приема препарата. Изменения уровня СРБ, наблюдавшиеся в ходе лечения тофацитинибом, полностью не исчезали в течение 2 недель после отмены препарата, что свидетельствует о более длительном фармакодинамическом действии препарата относительно его периода полувыведения.

Исследования вакцинации

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с РА, начинавших терапию тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки или плацебо, количество пациентов с иммунным ответом на вакцину против гриппа было сопоставимым в обеих группах: тофацитиниба (57 %) и плацебо (62 %). При применении пневмококковой полисахаридной вакцины количество пациентов с иммунным ответом на вакцину было следующим: 32 % пациентов, получавших тофацитиниб и МТТ; 62 % пациентов, получавших тофацитиниб в виде монотерапии; 62 % пациентов, получавших МТТ в виде монотерапии; 77 % пациентов, получавших плацебо. Клиническая значимость этого наблюдения неизвестна, однако аналогичные результаты были получены в отдельном исследовании вакцинации при применении вакцин против гриппа и пневмококковой полисахаридной вакцины у пациентов, получавших долгосрочную терапию тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки.

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

клеточный иммунные ответы на вакцину (см. раздел 4.4).

Клиническая эффективность и безопасность

Ревматоидный артрит

Эффективность и безопасность таблеток тофацитиниба, покрытых пленочной оболочкой, оценивались в 6 рандомизированных двойных слепых контролируемых многоцентровых исследованиях на пациентах старше 18 лет с активным РА, диагностированным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR). В таблице 5 представлена информация, касающаяся дизайна исследования и характеристик популяции.

Таблица 5. Клинические исследования 3 фазы с применением тофацитиниба в дозах 5 мг и 10 мг два раза в сутки у пациентов с РА

Исследования	Исследование I (ORAL Solo)	Исследование II (ORAL Sync)	Исследование III (ORAL Standard)	Исследование IV (ORAL Scan)	Исследование V (ORAL Step)	Исследование VI (ORAL Start)	Исследование VII (ORAL Strategy)
Популяция	БПВП-НО	БПВП-НО	МТТ-НО	МТТ-НО	иФНО-НО	Ранее не получавшие МТТ ^а	МТТ-НО
Контроль	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	МТТ	МТТ АДА
Базисная терапия	Нет ^б	сБПВП	МТТ	МТТ	МТТ	Нет ^б	3 параллельные группы: <ul style="list-style-type: none"> • монотерапия тофацитинибом • тофацитиниб + МТТ • АДА + МТТ
Основные характеристики	Монотерапия	Различные сБПВП	Активный контроль (АДА)	Рентгенография	иФНО-НО	Монотерапия, активный препарат сравнения (МТТ), Рентгенография	Тофацитиниб в комбинации с МТТ и без МТТ по сравнению с АДА в комбинации с МТТ
Количество получавших лечение пациентов	610	792	717	797	399	956	1 146
Общая длительность исследования	6 мес.	1 год	1 год	2 года	6 мес.	2 года	1 год

Исследования	Исследование I (ORAL Solo)	Исследование II (ORAL Sync)	Исследование III (ORAL Standard)	Исследование IV (ORAL Scan)	Исследование V (ORAL Step)	Исследование VI (ORAL Start)	Исследование VII (ORAL Strategy)
Составные первичные конечные точки оценки эффективности ^b	Месяц 3 ACR20 HAQ-DI DAS28-4 (COЭ) < 2,6	Месяц 6 ACR20 DAS28-4 (COЭ) < 2,6 Месяц 3 HAQ-DI	Месяц 6 ACR20 DAS28-4 (COЭ) < 2,6 Месяц 3 HAQ-DI	Месяц 6 ACR20 mTSS DAS28-4 (COЭ) < 2,6 Месяц 3 HAQ-DI	Месяц 3 ACR20 HAQ-DI DAS28-4 (COЭ) < 2,6	Месяц 6 mTSS ACR70	Месяц 6 ACR50
Время обязательного перехода с плацебо на тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг два раза в сутки	Месяц 3	Месяц 6 (пациентов, получавших плацебо, с улучшением по количеству отекающих и болезненных при пальпации суставов < 20 %, переводили на терапию тофацитинибом в месяц 3)			Месяц 3	НП	НП

^a ≤ 3 трех доз еженедельно (пациенты, ранее не получавшие МТТ).

^b Разрешалось применение противомаларийных средств.

^c Использовались следующие составные первичные конечные точки: среднее изменение балла по шкале mTSS от исходного уровня; процент пациентов с ответами ACR20 или ACR70, среднее изменение балла по опроснику HAQ-DI от исходного уровня; доля пациентов с баллом по шкале DAS28-4(COЭ) < 2,6 (ремиссия).

mTSS — балл по модифицированной шкале Шарпа (modified Total Sharp Score); ACR20(70) — улучшение ≥ 20 % (≥ 70 %) по критериям Американской коллегии ревматологов; DAS28 — показатель активности заболевания (Disease Activity Score), определяемый путем оценки 28 суставов; COЭ — скорость оседания эритроцитов, HAQ-DI — опросник для оценки состояния здоровья с определением индекса инвалидности (Health Assessment Questionnaire Disability Index); БПВП — базисный противоревматический препарат; НО — недостаточный ответ; сБПВП — синтетический базисный противоревматический препарат; иФНО — ингибитор фактора некроза опухоли; НП — неприменимо; АДА — адалимумаб; МТТ — метотрексат.

Клинический ответ

Ответ по критериям ACR

Процентные доли пациентов, получавших тофацитиниб, у которых были достигнуты ответы ACR20, ACR50 и ACR70 в исследованиях ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start и ORAL Strategy, указаны в таблице 5. Во всех исследованиях у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки, наблюдались статистически значимые значения частоты ответов ACR20, ACR50 и ACR70 в месяц 3 и месяц 6 в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (или в сравнении с пациентами, получавшими МТТ, в исследовании ORAL Start).

В ходе исследования ORAL Strategy ответ в группе тофацитиниба 5 мг два раза в сутки

в комбинации с МТТ был численно схожим с ответом в группе адалимумаба 40 мг в комбинации с МТТ, и оба они были численно выше, чем ответ в группе тофацитиниба 5 мг два раза в сутки.

Эффект от лечения пациентов был аналогичен вне зависимости от статуса по ревматоидному фактору, возраста, пола, расовой принадлежности или течения заболевания. Время до возникновения ответа было коротким (в исследованиях ORAL Solo, ORAL Sync и ORAL Step ответ появлялся уже на 2-й неделе), и степень выраженности ответа продолжала повышаться во время лечения. Как и общий ответ по критериям ACR среди пациентов, получавших Ксельжанс в дозе 5 или 10 мг два раза в сутки, каждый компонент ответов по критериям ACR непрерывно улучшался с момента начала лечения, включая: количество болезненных при пальпации и отечных суставов, общая оценка состояния врачом и пациентом, показатели индекса инвалидности, оценка выраженности боли и уровень СРБ, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо в комбинации с МТТ или другие БПВП во всех исследованиях.

Таблица 6. Доля (%) пациентов с ответом по критериям ACR

ORAL Solo: пациенты с недостаточным ответом на БПВП				
Конечная точка	Время	Плацебо N = 122	Монотерапия тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки N = 241	Монотерапия тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки N = 243
ACR20	Месяц 3	26	60***	65***
	Месяц 6	НП	69	71
ACR50	Месяц 3	12	31***	37***
	Месяц 6	НП	42	47
ACR70	Месяц 3	6	15*	20***
	Месяц 6	НП	22	29
ORAL Sync: пациенты с недостаточным ответом на БПВП				
Конечная точка	Время	Плацебо + БПВП N = 158	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки в комбинации с БПВП N = 312	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки в комбинации с БПВП N = 315
ACR20	Месяц 3	27	56***	63***
	Месяц 6	31	53***	57***
	Месяц 1 2	НП	51	56
ACR50	Месяц 3	9	27***	33***
	Месяц 6	13	34***	36***
	Месяц 1 2	НП	33	42
ACR70	Месяц 3	2	8**	14***
	Месяц 6	3	13***	16***
	Месяц 1 2	НП	19	25

ORAL Standard: пациенты с недостаточным ответом на МТТ					
Конечная точка	Время	Плацебо	Тофацитиниб два раза в сутки + МТТ		Адалимумаб 40 мг 1 р./2 нед. + МТТ
		N = 105	5 мг N = 19 8	10 мг N = 197	N = 199
ACR20	Месяц 3	26	59***	57***	56***
	Месяц 6	28	51***	51***	46**
	Месяц 1 2	НП	48	49	48
ACR50	Месяц 3	7	33***	27***	24***
	Месяц 6	12	36***	34***	27**
	Месяц 1 2	НП	36	36	33
ACR70	Месяц 3	2	12**	15***	9*
	Месяц 6	2	19***	21***	9*
	Месяц 1 2	НП	22	23	17
ORAL Scan: пациенты с недостаточным ответом на МТТ					
Конечная точка	Время	Плацебо + МТТ N = 156	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки + МТТ N = 316		Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки + МТТ N = 309
ACR20	Месяц 3	27	55***		66***
	Месяц 6	25	50***		62***
	Месяц 1 2	НП	47		55
	Месяц 2 4	НП	40		50
ACR50	Месяц 3	8	28***		36***
	Месяц 6	8	32***		44***
	Месяц 1 2	НП	32		39
	Месяц 2 4	НП	28		40
ACR70	Месяц 3	3	10**		17***
	Месяц 6	1	14***		22***
	Месяц 1 2	НП	18		27
	Месяц 2 4	НП	17		26
ORAL Step: пациенты с недостаточным ответом на ингибиторы ФНО					
Конечная точка	Время	Плацебо + МТТ N = 132	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки + МТТ N = 133		Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки + МТТ N = 134
ACR20	Месяц 3	24	41*		48***
	Месяц 6	НП	51		54

ACR50	Месяц 3	8	26***	28***
	Месяц 6	НП	37	30
ACR70	Месяц 3	2	14***	10*
	Месяц 6	НП	16	16
ORAL Start: Ранее не получавшие МТТ				
Конечная точка	Время	МТТ N = 184	Монотерапия тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки N = 370	Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки монотерапия N = 394
ACR20	Месяц 3	52	69***	77***
	Месяц 6	51	71***	75***
	Месяц 1 2	51	67**	71***
	Месяц 2 4	42	63***	64***
ACR50	Месяц 3	20	40***	49***
	Месяц 6	27	46***	56***
	Месяц 1 2	33	49**	55***
	Месяц 2 4	28	48***	49***
ACR70	Месяц 3	5	20***	26***
	Месяц 6	12	25***	37***
	Месяц 1 2	15	28**	38***
	Месяц 2 4	15	34***	37***
ORAL Strategy: пациенты с недостаточным ответом на МТТ				
Конечная точка	Время	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки N = 384	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки + МТТ N = 376	Адалимумаб + МТТ N = 386
ACR20	Месяц 3	62,50	70,48†	69,17
	Месяц 6	62,84	73,14†	70,98
	Месяц 1 2	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Месяц 3	31,51	40,96†	37,31
	Месяц 6	38,28	46,01†	43,78
	Месяц 1 2	39,31	47,61†	45,85

ACR70	Месяц 3	13,54	19,41‡	14,51
	Месяц 6	18,23	25,00‡	20,73
	Месяц 1 2	21,09	28,99‡	25,91

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$

*** $p < 0,0001$ в сравнении с плацебо (в сравнении с МТТ для исследования ORAL Start)

‡ $p < 0,05$ — тофацитиниб 5 мг+МТТ в сравнении с тофацитинибом 5 мг для исследования ORAL Strategy (номинальные р-значения без поправки по методу множественных сравнений)

1 р./2 нед. — один раз в две недели; N — количество включенных в анализ пациентов; ACR20/50/70 — улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов $\geq 20, 50, 70\%$; НП — неприменимо; МТТ — метотрексат.

Ответ по шкале DAS28-4 (СОЭ)

В исследованиях фазы 3 средний показатель активности заболевания (DAS28-4[СОЭ]) у пациентов на исходном уровне составил 6,1–6,7 баллов. В месяце 3 у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг и 10 мг два раза в сутки, наблюдалось существенное снижение показателя DAS28-4(СОЭ) относительно исходного уровня (среднее улучшение) на 1,8–2,0 и 1,9–2,2 балла соответственно по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (0,7–1,1). Доля пациентов, достигших клинической ремиссии по показателю DAS28 (DAS28-4(СОЭ) $< 2,6$) в исследованиях ORAL Step, ORAL Sync и ORAL Standard, указана в таблице 7.

Таблица 7. Количество (%) пациентов, у которых в месяцы 3 и 6 была достигнута ремиссия, определяемая как балл DAS28-4(СОЭ) < 2,6

	Временная точка	N	%
ORAL Step: пациенты с недостаточным ответом на ингибиторы ФНО			
Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки + МТТ	Месяц 3	133	6
Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки + МТТ	Месяц 3	134	8*
Плацебо + МТТ	Месяц 3	132	2
ORAL Sync: пациенты с недостаточным ответом на БПВП			
Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки	Месяц 6	312	8*
Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки	Месяц 6	315	11***
Плацебо	Месяц 6	158	3
ORAL Standard: пациенты с недостаточным ответом на МТТ			
Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки + МТТ	Месяц 6	198	6*
Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки + МТТ	Месяц 6	197	11***
Адалimumаб 40 мг п/к 1 р./2 нед. + МТТ	Месяц 6	199	6*
Плацебо + МТТ	Месяц 6	105	1

* $p < 0,05$; *** $p < 0,0001$ в сравнении с плацебо; п/к — подкожно; 1 р./2 нед. — один раз в две недели; N — количество включенных в анализ пациентов; DAS28 — показатель активности заболевания, определяемый путем оценки 28 суставов; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Рентгенологическое подтверждение ответа

В исследованиях ORAL Scan и ORAL Start сдерживание прогрессирования структурных поражений суставов оценивали по рентгенологическим данным и выражали как среднее изменение относительно исходного уровня балла по шкале mTSS и ее компонентам, балльной оценки эрозии и балльной оценки сужения суставной щели (ССЩ) в месяцы 6 и 12.

В исследовании ORAL Scan применение тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки с фоновой терапией МТТ привело к существенно более выраженному сдерживанию прогрессирования структурных повреждений по сравнению с плацебо в комбинации с МТТ при оценке в месяцы 6 и 12. При режиме дозирования 5 мг два раза в сутки тофацитиниб в комбинации с МТТ оказывал аналогичное влияние на среднее прогрессирование структурных поражений (статистически не значимое). Результаты анализа балльной оценки эрозии и ССЩ соответствовали общим результатам.

В группе плацебо в комбинации с МТТ у 78 % пациентов не отмечалось прогрессирования заболевания по данным рентгенологического исследования (изменения балла по шкале mTSS на 0,5 или менее) при оценке в месяц 6 по сравнению с 89 % и 87 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг два раза в сутки (в комбинации с МТТ) соответственно (оба результата были значимыми в сравнении с комбинацией плацебо и МТТ).

В исследовании ORAL Start монотерапия тофацитинибом приводила к существенно более выраженному сдерживанию прогрессирования структурных повреждений в сравнении с МТТ при оценке в месяц 6 и месяц 12, как показано в таблице 8. Этот

эффект также сохранялся к месяцу 24. Результаты анализов балльной оценки эрозии и ССЦ соответствовали общим результатам.

В группе МТТ у 70 % пациентов не отмечалось прогрессирования заболевания по результатам рентгенологического исследования при оценке в месяц 6 по сравнению с 83 % и 90 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг два раза в сутки соответственно. Оба результата были значимыми в сравнении с МТТ.

Таблица 8. Рентгенологические изменения в месяцы 6 и 12

	ORAL Scan: пациенты с недостаточным ответом на МТТ				
	Плацебо + МТТ Т N = 139 Среднее значение (CO)^а	Тофацитини б, 5 мг два раза в сутки + МТТ N = 277 Среднее значение (CO)^а	Тофацитин иб 5 мг два раза в сутки + МТТ Средняя разница в сравнении с плацебо^б (ДИ)	Тофацитин иб 10 мг два раза в сутки + МТТ N = 290 Среднее значение (CO)^а	Тофацитин иб 10 мг два раза в сутки + МТТ Средняя разница в сравнении с плацебо^б (ДИ)
mTSS ^в Исходный уровень Месяц 6 Месяц 12	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: Ранее не получавшие МТТ				
	МТТ N = 168 Среднее значение (CO)^а	Тофацитини б 5 мг два раза в сутки N = 344 Среднее значение (CO)^а	Тофацитин иб 5 мг два раза в сутки Средняя разница в сравнении с МТТ^г (ДИ)	Тофацитин иб 10 мг два раза в сутки N = 368 Среднее значение (CO)^а	Тофацитин иб 10 мг два раза в сутки Средняя разница в сравнении с МТТ^г (ДИ)
mTSS ^в Исходный уровень Месяц 6 Месяц 12	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)

^а CO — стандартное отклонение.

^б Разница между средними значениями для тофацитиниба и плацебо, рассчитанными по методу наименьших квадратов (95 % ДИ — 95 % доверительный интервал).

^в Данные за 6-й и 12-й месяц представляют собой среднее изменение относительно исходного уровня.

^г Разница между средними значениями для тофацитиниба и МТТ, рассчитанными по методу наименьших квадратов (95 % ДИ — 95 % доверительный интервал).

Ответ со стороны функционального статуса и результаты, связанные с состоянием здоровья

Было показано, что тофацитиниб в виде монотерапии или в комбинации с МТТ улучшал функциональное состояние, измеряемое с помощью опросника HAQ-DI. У пациентов, получавших тофацитиниб в дозах 5 или 10 мг два раза в сутки, было продемонстрировано существенное улучшение функционального состояния относительно исходного уровня по сравнению с плацебо в месяце 3 (исследования ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard и ORAL Step) и месяце 6 (исследования ORAL Sync и ORAL Standard). В исследованиях ORAL Solo и ORAL Sync у пациентов, получавших тофацитиниб в дозах 5 или 10 мг два раза в сутки, наблюдалось существенно более выраженное улучшение функционального статуса по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, начиная уже с недели 2. Изменения индекса HAQ-DI от исходного уровня в исследованиях ORAL Standard, ORAL Step и ORAL Sync представлены в таблице 9.

Таблица 9. Среднее изменение индекса HAQ-DI относительно исходного уровня, рассчитанное по МНК, в месяц 3

	Плацебо + МТТ	Тофацитиниб 5 мг два раза в сутки + МТТ	Тофацитиниб 10 мг два раза в сутки + МТТ	Адалимумаб 40 мг 1 р./2 нед. + МТТ
ORAL Standard: пациенты с недостаточным ответом на МТТ				
	N = 96	N = 185	N = 183	N = 188
	-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: пациенты с недостаточным ответом на ингибиторы ФНО				
	N = 118	N = 117	N = 125	НП
	-0,18	-0,43***	-0,46***	НП
	Плацебо + БПВП	Тофацитиниб 5 мг два раза в сутки + БПВП	Тофацитиниб 10 мг два раза в сутки + БПВП	
ORAL Sync: пациенты с недостаточным ответом на БПВП				
	N = 147	N = 292	N = 292	НП
	-0,21	-0,46***	-0,56***	НП

*** $p < 0,0001$, тофацитиниб в сравнении с плацебо + МТТ; МНК — метод наименьших квадратов; N — количество пациентов; 1 р./2 нед. — один раз в две недели; НП — неприменимо; HAQ-DI — опросник для оценки состояния здоровья с определением индекса инвалидности

Оценка связанного со здоровьем качества жизни пациентов выполнялась с помощью Краткого опросника оценки общего состояния здоровья (SF-36). У пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки, отмечалось существенно более выраженное улучшение относительно исходного уровня по сравнению с плацебо по всем 8 разделам опросника, а также по суммарному баллу физического компонента и суммарному баллу психического компонента в месяце 3 в исследованиях ORAL Solo, ORAL Scan и ORAL Step. В исследовании ORAL Scan среднее улучшение по опроснику SF-36 у пациентов, получавших тофацитиниб, сохранялось до 12 месяцев.

Улучшение показателя повышенной утомляемости оценивали по шкале «Функциональная оценка терапии хронических заболеваний: повышенная утомляемость» (FACIT-F) в месяце 3 во всех исследованиях. Во всех 5 исследованиях у

пациентов, получающих тофацитиниб в дозах 5 или 10 мг два раза в сутки, наблюдались более благоприятные результаты в отношении повышенной утомляемости по сравнению с исходным уровнем, чем при приеме плацебо. В исследованиях ORAL Standard и ORAL Scan среднее улучшение по опроснику FACIT-F у пациентов, получавших тофацитиниб, сохранялось до 12 месяцев.

Оценка улучшения сна выполнялась с помощью кратких шкал «Индекс нарушений сна I и II» опросника «Исследование медицинских результатов для сна» (MOS-Sleep) на 3-м месяце во всех исследованиях. У пациентов, получавших тофацитиниб в дозах 5 или 10 мг два раза в сутки, наблюдалось существенно более выраженное улучшение относительно исходного уровня по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в исследованиях ORAL Sync, ORAL Standard и ORAL Scan. В исследованиях ORAL Standard и ORAL Scan среднее улучшение по обеим шкалам у пациентов, получавших тофацитиниб, сохранялось до 12 месяцев.

Продолжительность клинических ответов

Продолжительность эффекта лечения оценивалась на основании частоты ответов ACR20, ACR50, ACR70 в исследованиях длительностью до двух лет. Изменения средних значений балла по опроснику HAQ-DI и индекса DAS28-4(COЭ) сохранялись в обеих группах лечения тофацитинибом до окончания исследований.

Также представляются доказательства сохранения эффективности лечения тофацитинибом в течение периода до 7 лет на основании данных, полученных в одном продолжающемся и одном завершённом открытом долгосрочном исследовании последующего наблюдения.

Данные долгосрочных контролируемых исследований по безопасности

Исследование ORAL Surveillance (A3921133) представляло собой большое (N = 4362) рандомизированное пострегистрационное исследование с активным контролем по наблюдению за безопасностью пациентов с ревматоидным артритом в возрасте от 50 лет и старше, имеющих как минимум один дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (факторы риска ССЗ: курильщик сигарет в настоящее время; диагностированная артериальная гипертензия; сахарный диабет; преждевременная ишемическая болезнь сердца в семейном анамнезе; ишемическая болезнь сердца в анамнезе, включая наличие в анамнезе процедуры реваскуляризации, аортокоронарного шунтирования, инфаркта миокарда, остановки сердца, нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома; а также наличие внесуставных заболеваний, связанных с РА, например узелков, синдрома Шегрена, анемии хронических заболеваний, легочных проявлений). Пациенты должны были получать стабильную дозу метотрексата перед началом исследования; коррекция дозы разрешалась во время исследования.

Была проведена рандомизация пациентов в группы открытого применения тофацитиниба 10 мг два раза в сутки, тофацитиниба 5 мг два раза в сутки или ингибитора ФНО (либо этанерцепта 50 мг один раз в неделю, либо адалимумаба 40 мг один раз в две недели) в соотношении 1 : 1 : 1. Составные первичные конечные точки включают подтвержденные случаи злокачественных новообразований (кроме НМРК) и подтвержденные БНССЯ; совокупная частота возникновения и статистическая оценка конечных точек являются данными, подлежащими маскировке кодов лечения. В данном исследовании план зависит от наступления событий, а также требуется вести наблюдение как минимум за 1500 пациентов в течение 3 лет. Терапия тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки в исследовании была прекращена, а пациентов перевели на применение дозы 5 мг два раза в сутки в связи с дозозависимым проявлением событий венозной тромбоземболии (ВТЭ). Для пациентов в группе лечения тофацитинибом 10 мг два раза в сутки данные, собранные до и после переключения дозы, были проанализированы в их первоначально рандомизированной группе лечения.

Исследование не соответствовало критерию не меньшей эффективности для первичного сравнения комбинированных доз тофацитиниба и ингибитора ФНО, поскольку верхний предел 95% ДИ для ОВ превышал предварительно указанный критерий не меньшей эффективности 1,8 для установленного БНССЯ и выявленных злокачественных новообразований, за исключением НМРК.

Ниже представлены окончательные результаты для БНССЯ, инфаркта миокарда, злокачественных новообразований, за исключением НМРК, рака легких и лимфомы для каждой рандомизированной группы лечения. Результаты промежуточного анализа безопасности (2019 г.) представлены для ВТЭ, серьезных инфекций и смертности.

БНССЯ (включая инфаркт миокарда)

У пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдалось увеличение числа нефатальных инфарктов миокарда по сравнению с ингибиторами ФНО.

Таблица 10. Заболеваемость и соотношение рисков БНССЯ и инфаркта миокарда

	Тофацитиниб 5 мг два раза в сутки	Тофацитиниб 10 мг два раза в сутки ^а	Все тофацитиниб ^б	ФНО ингибитор (ФНОi)
МАСЕ^с				
IR (95% CI) на 100 PY	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 ФНОi	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94)	
Смертельный MI^с				
IR (95% ДИ) per 100 PY	0.00 (0.00, 0.07)	0.06 (0.01, 0.18)	0.03 (0.01, 0.09)	0.06 (0.01, 0.17)
ОВ (95% ДИ) vs ФНОi	0.00 (0.00, Inf)	1.03 (0.21, 5.11)	0.50 (0.10, 2.49)	
Несмертельный MI^б				
IR (95% ДИ) на 100 PY	0.37 (0.22, 0.57)	0.33 (0.19, 0.53)	0.35 (0.24, 0.48)	0.16 (0.07, 0.31)
ОВ (95% ДИ) vs ФНОi	2.32 (1.02, 5.30)	2.08 (0.89, 4.86)	2.20 (1.02, 4.75)	

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

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

^с На основании событий, произошедших во время лечения или в течение 60 дней после прекращения лечения.

Сокращения: БНССЯ — большие неблагоприятные сердечно-сосудистые явления, MI — инфаркт миокарда, ФНО — фактор некроза опухоли, IR — частота возникновения, ОВ — отношение вреда, ДИ — доверительный интервал, PY — пациент-лет, Inf — бесконечность

Следующие прогностические факторы для развития ИМ (летального и нефатального) были определены с использованием многофакторной модели Кокса с обратным отбором : возраст ≥ 65 лет, мужчина, курение в настоящее время или в прошлом, диабет и ишемическая болезнь сердца в анамнезе (которая включает инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца, стабильную стенокардию или вмешательства на коронарной артерии) (см. разделы 4.4 и 4.8).

Злокачественные новообразования

У пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось увеличение злокачественных новообразований, за исключением НМРК, особенно рака легких и лимфомы.

Таблица 11. Заболеваемость и соотношение рисков злокачественных новообразований, исключая НМРК^а

	Тофацитиниб 5 мг два раза в сутки	Тофацитиниб 10 мг два раза в сутки ^б	Все тофацитиниб ^б	ФНО ингибитор (ФНОi)
Злокачественные новообразования, исключая NMSC				
IR (95% ДИ) на 100 PY	1.13 (0.87, 1.45)	1.13 (0.86, 1.45)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)
ОВ (95% ДИ) на ФНОi	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09)	
Рак легких				

IR (95% ДИ) на 100 PY	0.23 (0.12, 0.40)	0.32 (0.18, 0.51)	0.28 (0.19, 0.39)	0.13 (0.05, 0.26)
OB (95% ДИ) vs ФНОi	1.84 (0.74, 4.62)	2.50 (1.04, 6.02)	2.17 (0.95, 4.93)	
Лимфома				
IR (95% ДИ) на 100 PY	0.07 (0.02, 0.18)	0.11 (0.04, 0.24)	0.09 (0.04, 0.17)	0.02 (0.00, 0.10)
OB (95% ДИ) vs ФНОi	3.99 (0.45, 35.70)	6.24 (0.75, 51.86)	5.09 (0.65, 39.78)	

^a На основании явлений, произошедших во время лечения или после прекращения лечения до конца исследования.

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

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

Сокращения: НМРК — немеланомный рак кожи, ФНО — фактор некроза опухоли, IR — уровень заболеваемости, OB — отношение вреда, ДИ — доверительный интервал, PY — пациент-лет

Следующие прогностические факторы для развития злокачественных новообразований, за исключением НМРК, были определены с использованием многофакторной модели Кокса с обратным отбором : возраст ≥ 65 лет и курение в настоящее время или в прошлом (см. разделы 4.4 и 4.8).

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

При промежуточном анализе исследования A3921133 отмечена повышенная и дозозависимая частота возникновения ВТЭ у пациентов, получающих тофацитиниб, по сравнению с пациентами, получающими ингибиторы ФНО (см. раздел 4.8). Большинство этих явлений были серьезными ; некоторые случаи ТЭЛА привели к смерти. Частота возникновения ТЭЛА (95 % ДИ) в группах, получавших тофацитиниб 10 мг два раза в сутки, 5 мг два раза в сутки и ингибиторы ФНО, составила 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) и 0,09 (0,02–0,26) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно. По сравнению с ингибиторами ФНО ОР для ТЭЛА составило 5,96 (1,75–20,33) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и 2,99 (0,81–11,06) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки. Частота возникновения ТГВ (95 % ДИ) в группах, получавших тофацитиниб 10 мг два раза в сутки, 5 мг два раза в сутки и ингибиторы ФНО, составила 0,38 (0,20–0,67), 0,30 (0,14–0,55) и 0,18 (0,07–0,39) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно. По сравнению с ингибиторами ФНО ОР для ТГВ составило 2,13 (0,80–5,69) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и 1,66 (0,60–4,57) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки.

Смертность

При промежуточном анализе исследования A3921133 отмечена повышенная смертность в течение 28 дней с момента последнего получения терапии среди пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО. Частота возникновения (95 % ДИ) составила 0,89 (0,59–1,29) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки, 0,57 (0,34–0,89) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки и 0,27 (0,12–0,51) при применении ингибиторов ФНО; при этом ОР (95 % ДИ) составило 3,28 (1,55–6,95) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и 2,11 (0,96–4,67) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки в сравнении с ингибиторами ФНО. Смертность была обусловлена в основном сердечно-сосудистыми явлениями, инфекциями и злокачественными новообразованиями.

Для смертности от сердечно-сосудистых явлений в течение 28 дней с момента последнего получения терапии значения частоты (95 % ДИ) на 100 пациенто-лет составили 0,45 (0,24–0,75) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки, 0,24 (0,10–0,47) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки и 0,21 (0,08–0,43) при применении ингибиторов ФНО; при этом отношение частоты возникновения (ОЧВ) (95 % ДИ) составило 2,12 (0,80–6,20) для тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и 1,14 (0,36–3,70) для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки в сравнении с ингибиторами ФНО.

Для инфекций с летальным исходом в течение 28 дней с момента последнего получения терапии значения частоты возникновения на 100 пациенто-лет (95 % ДИ)

составили 0,22 (0,09–0,46), 0,18 (0,07–0,39) и 0,06 (0,01–0,22) для тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки, тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки и ингибиторов ФНО соответственно; при этом ОЧВ (95 % ДИ) составило 3,70 (0,71–36,5) для тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и 3,00 (0,54–30,4) для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки в сравнении с ингибиторами ФНО.

Серьезные инфекции

В промежуточном анализе, для нелетальных серьезных инфекций значения частоты возникновения (95 % ДИ) на 100 пациенто-лет составили 3,51 (2,93–4,16), 3,35 (2,78–4,01) и 2,79 (2,28–3,39) при применении тофацитиниба 10 мг два раза в сутки, 5 мг два раза в сутки и ингибиторов ФНО соответственно. Риск серьезных инфекций (с летальным исходом и нелетальных) был еще более повышен у пациентов старше 65 лет по сравнению с более молодыми пациентами в исследовании A3921133.

Псориатический артрит

Эффективность и безопасность тофацитиниба (в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой) оценивали в ходе 2 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы 3 у взрослых пациентов с активным ПсА (≥ 3 отечных и ≥ 3 болезненных при пальпации суставов). Требовалось, чтобы у пациентов на момент скринингового визита был активный бляшечный псориаз. В обоих исследованиях первичными конечными точками были частота ответа ACR20 и изменение оценки по опроснику HAQ-DI относительно исходного уровня в месяце 3.

В исследовании ПсА-I (OPAL BROADEN) была проведена оценка 422 пациентов, у которых ранее наблюдался недостаточный ответ (в связи с отсутствием эффективности или непереносимостью) на сБПВП (для 92,7 % пациентов это был МТТ); у 32,7 % пациентов в этом исследовании ранее наблюдался недостаточный ответ на > 1 сБПВП или 1 сБПВП в комбинации с таргетным синтетическим БПВП (тсБПВП). В исследовании OPAL BROADEN не допускалась предыдущая терапия ингибитором ФНО. Требовалось, чтобы все пациенты одновременно принимали 1 сБПВП; 83,9 % пациентов одновременно получали МТТ, 9,5 % — сульфасалазин, а 5,7 % — лефлуномид. Медиана продолжительности заболевания ПсА составляла 3,8 года. На исходном уровне у 79,9 % и 56,2 % пациентов наблюдались энтезит и дактилит соответственно. Пациенты, рандомизированные в группу тофацитиниба, получали препарат в дозе 5 мг два раза в сутки или 10 мг два раза в сутки в течение 12 месяцев. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, были переведены с маскировкой кодов лечения в месяце 3 на получение тофацитиниба либо в дозе 5 мг два раза в сутки, либо в дозе 10 мг два раза в сутки и получали лечение до месяца 12. Пациенты, рандомизированные в группу адалимумаба (группу активного контроля), получали препарат в дозе 40 мг подкожно один раз в 2 недели в течение 12 месяцев.

В исследовании ПсА-II (OPAL BEYOND) была проведена оценка 394 пациентов, которые прекратили применение ингибитора ФНО в связи с отсутствием эффективности или непереносимостью; у 36,0 % ранее наблюдался недостаточный ответ на > 1 биологический БПВП. Требовалось, чтобы все пациенты одновременно принимали 1 сБПВП; 71,6 % пациентов одновременно получали МТТ, 15,7 % — сульфасалазин, а 8,6 % — лефлуномид. Медиана продолжительности заболевания ПсА составляла 7,5 года. На исходном уровне у 80,7 % и 49,2 % пациентов наблюдались энтезит и дактилит соответственно. Пациенты, рандомизированные в группу тофацитиниба, получали препарат в дозе 5 мг два раза в сутки или 10 мг два раза в сутки в течение 6 месяцев. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, были переведены с маскировкой кодов лечения в месяце 3 на получение тофацитиниба либо в дозе 5 мг два раза в сутки, либо в дозе 10 мг два раза в сутки и получали лечение до месяца 6.

Признаки и симптомы

Терапия тофацитинибом привела в месяце 3 к существенному улучшению некоторых

признаков и симптомов ПсА по оценке согласно критериям ответа ACR20 в сравнении с плацебо. Результаты оценки эффективности по важным конечным точкам приведены в таблице 12.

Таблица 12. Доля (%) пациентов с ПсА, у которых был достигнут клинический ответ и среднее изменение относительно исходного уровня, в исследованиях OPAL BROADEN и OPAL BEYOND

Группа терапии	Пациенты с недостаточным ответом на стандартный синтетический БПВП ^а (ранее не получавшие иФНО)			Пациенты с недостаточным ответом на иФНО ^б	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^в	
	Плацебо	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки	Адалимумаб 40 мг п/к 1 р./2 нед.	Плацебо	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Месяц 3	33	50 % ^{г,*}	52 % [*]	24 %	50 % ^{г,***}
Месяц 6	%	59 %	64 %	НП	60 %
Месяц 12	НП НП	68 %	60 %	—	—
ACR50					
Месяц 3	10	28 % ^{д,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{д,*}
Месяц 6	%	38 %	42 %	НП	38 %
Месяц 12	НП НП	45 %	41 %	—	—
ACR70					
Месяц 3	5 %	17 % ^{д,*}	19 % [*]	10 %	17 %
Месяц 6	НП	18 %	30 %	НП	21 %
Месяц 12	НП	23 %	29 %	—	—
Δ LEI ^с					
Месяц 3	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
Месяц 6	НП	-1,3	-1,3	НП	-1,5
Месяц 12	НП	-1,7	-1,6	—	—
Δ DSS ^с					
Месяц 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
Месяц 6	НП	-5,2	-5,4	НП	-6,0
Месяц 12	НП	-7,4	-6,1	—	—

PASI75 ^ж					
Месяц 3	15	43 % ^{г,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
Месяц 6	%	46 %	55 %	НП	34 %
Месяц 12	НП НП	56 %	56 %	—	—

* Номинальное значение $p \leq 0,05$; ** Номинальное значение $p < 0,001$; *** Номинальное значение $p < 0,0001$ для активной терапии в сравнении с плацебо в месяце 3.

Сокращения: ППТ — площадь поверхности тела; ΔLEI — изменение относительно исходного уровня согласно Лидскому индексу энтезопатий (Leeds Enthesitis Index); ΔDSS — изменение относительно исходного уровня по шкале тяжести дактилита (Dactylitis Severity Score); ACR20/50/70 — улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов $\geq 20, 50, 70$ %; сБПВП — синтетический базисный противоревматический препарат; N — количество рандомизированных и получавших лечение пациентов; НП — неприменимо, поскольку данные о терапии плацебо недоступны после 3 месяцев в связи с переходом на применение тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки или 10 мг два раза в сутки; п/к 1 р./2 нед. — подкожно один раз в 2 недели; иФНО — ингибитор фактора некроза опухоли; PASI — индекс распространенности и степени тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index); PASI75 — улучшение показателя PASI ≥ 75 %.

^а Недостаточный ответ по крайней мере на 1 сБПВП из-за непереносимости и/или отсутствия эффективности.

^б Недостаточный ответ по крайней мере на 1 иФНО из-за непереносимости и/или отсутствия эффективности.

^в Продолжительность исследования OPAL BEYOND составляла 6 месяцев.

^г Достигнута статистическая значимость во всем мире при $p \leq 0,05$ согласно заранее определенной процедуре пошагового тестирования.

^д Достигнута статистическая значимость в группе показателей ACR (ACR50 и ACR70) при $p \leq 0,05$ согласно заранее определенной процедуре пошагового тестирования.

^е Для пациентов с баллом > 0 на исходном уровне.

^ж Для пациентов с ППТ ≥ 3 % и PASI > 0 на исходном уровне.

В месяце 3 показатели ответа ACR20 были существенно выше среди пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 р./сут., включая как пациентов, ранее не получавших ингибиторы ФНО, так и пациентов с недостаточным ответом на ингибитор ФНО, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. При анализе возраста, пола, расовой принадлежности, активности заболевания на исходном уровне и подтипа ПсА различия в ответе на тофацитиниб не выявлены. Количество пациентов с мутилирующим артритом или поражением осевого скелета было слишком мало для проведения обоснованной оценки. Статистически значимые показатели ответа ACR20 наблюдались при применении тофацитиниба в дозе 5 мг 2 р./сут. в обоих исследованиях уже на неделе 2 (при первой оценке после оценки исходного состояния) в сравнении с применением плацебо.

В исследовании OPAL BROADEN ответ по показателю минимальной активности заболевания (МАЗ) был достигнут у 26,2 %, 25,5 % и 6,7 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 р./сут., адалимумаб и плацебо соответственно (разница между терапией тофацитинибом в дозе 5 мг 2 р./сут. и плацебо — 19,5 % [95 % ДИ: 9,9; 29,1]) в месяце 3. В исследовании OPAL BEYOND ответ по показателю МАЗ был достигнут у 22,9 % и 14,5 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 р./сут. и плацебо соответственно; однако для тофацитиниба в дозе 5 мг 2 р./сут. не была достигнута номинальная статистическая значимость (разница между терапией тофацитинибом и плацебо — 8,4 % [95 % ДИ: -1,0; 17,8] в месяце 3).

Рентгенологическое подтверждение ответа

В исследовании OPAL BROADEN прогрессирование структурных поражений суставов оценивали по рентгенологическим данным, используя шкалу Шарпа в модификации Ван дер Хейде (mTSS). Долю пациентов с прогрессированием заболевания по результатам рентгенологического исследования (увеличение оценки mTSS относительно исходного уровня более чем на 0,5 балла) оценивали в месяце 12. Через 12 месяцев у 96 % и 98 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки и адалимумаб в дозе 40 мг подкожно один раз в 2 недели соответственно, не наблюдалось рентгенологического прогрессирования (увеличение оценки mTSS относительно исходного уровня не более чем на 0,5 балла).

Функциональный статус и связанное со здоровьем качество жизни

Улучшение механической функции суставов оценивали с помощью опросника HAQ-DI. В месяце 3 у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, наблюдалось более выраженное улучшение ($p \leq 0,05$) функционального статуса относительно исходного уровня по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (см. таблицу 13).

Таблица 13. Изменение оценки по HAQ-DI относительно исходного уровня в исследованиях ПсА OPAL BROADEN и OPAL BEYOND

Группа терапии	Среднее изменение оценки по HAQ-DI, рассчитанное по методу наименьших квадратов, относительно значения на исходном уровне				
	Пациенты с недостаточным ответом на стандартный синтетический БПВП ^а (ранее не получавшие иФНО)			Пациенты с недостаточным ответом на иФНО ^б	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Плацебо	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки	Адалимумаб 40 мг п/к 1 р./2 нед.	Плацебо	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки
N	104	107	106	131	129
Месяц 3	-0,18	-0,35 ^{в,*}	-0,38 [*]	-0,14	0,39 ^{в,***}
Месяц 6	НП	-0,45	-0,43	НП	-0,44
Месяц 12	НП	-0,54	-0,45	НП	НП

* Номинальное значение $p \leq 0,05$; *** Номинальное значение $p < 0,0001$ для активной терапии в сравнении с плацебо на 3-м месяце.

Сокращения: БПВП — базисный противоревматический препарат; HAQ-DI — опросник для оценки состояния здоровья с определением индекса инвалидности; N — общее количество пациентов, включенных в статистический анализ; п/к 1 р./2 нед. — подкожно один раз в 2 недели; и ФНО — ингибитор фактора некроза опухоли.

^а Недостаточный ответ по крайней мере на один синтетический БПВП (сБПВП) из-за непереносимости и/или отсутствия эффективности.

^б Недостаточный ответ по крайней мере на один ингибитор ФНО (иФНО) из-за непереносимости и/или отсутствия эффективности.

^в Достигнута статистическая значимость во всем мире при $p \leq 0,05$ согласно заранее определенной процедуре пошагового тестирования.

Частота ответа согласно оценке по HAQ-DI (ответ определяется как уменьшение оценки относительно исходного уровня на $\geq 0,35$ балла) в месяце 3 в исследованиях OPAL BROADEN и OPAL BEYOND составила 53 % и 50 % соответственно у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, 31 % и 28 % соответственно у пациентов, получавших плацебо, и 53 % у пациентов, получавших

адалимумаб в дозе 40 мг подкожно один раз в 2 недели (только исследование OPAL BROADEN).

Связанное со здоровьем качество жизни пациентов оценивали с помощью опросника SF-36v2, а повышенную утомляемость оценивали по шкале FACIT-F. У пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, отмечено более выраженное улучшение относительно исходного уровня по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, по показателям раздела физического статуса SF-36v2, суммарному баллу физического компонента SF-36v2 и баллам по шкале FACIT-F в месяце 3 в исследованиях OPAL BROADEN и OPAL BEYOND (номинальное значение $p \leq 0,05$). Улучшения относительно исходного уровня по показателям SF-36v2 и FACIT-F сохранялись до месяца 6 (OPAL BROADEN и OPAL BEYOND) и месяца 12 включительно (OPAL BROADEN).

У пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, на неделе 2 (при первой оценке после оценки исходного состояния) и до месяца 3 отмечалось более выраженное улучшение оценки артритической боли (измеряемой по визуальной аналоговой шкале от 0 до 100) относительно исходного уровня по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в исследованиях OPAL BROADEN и OPAL BEYOND (номинальное значение $p \leq 0,05$).

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отсрочило выполнение обязательства о предоставлении результатов исследований применения тофацитиниба в одной или нескольких субпопуляциях пациентов детского возраста при ювенильном идиопатическом артрите и язвенном колите (сведения о применении у детей см. в разделе 4.2).

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит и ювенильный ПсА

Программа фазы 3 тофацитиниба для лечения ЮИА состояла из одного завершеного исследования фазы 3 (исследование ЮИА-I [A3921104]) и одного продолжающегося долгосрочного исследования (ДСИ) (A3921145). В эти исследования были включены следующие подгруппы ЮИА: пациенты с RF+ или RF- полиартритом, распространенным олигоартритом, системным ЮИА с активным артритом и отсутствием текущих системных симптомов (обозначенный как данный по полиартикулярному ЮИА) и две отдельные подгруппы пациентов с ювенильным ПсА и энтезит-ассоциированным артритом (ЭАА). Однако популяция, по которой оценивали эффективность полиартикулярного ЮИА, включает только подгруппы с RF+ или RF- полиартритом или распространенным олигоартритом. Результаты, полученные в подгруппе пациентов с системным ЮИА с активным артритом и отсутствием текущих системных симптомов, были неубедительными. Пациенты с ювенильным ПсА включены в отдельную подгруппу по эффективности. Пациенты с ЭАА не включены в анализ эффективности.

Все подходящие пациенты в исследовании ЮИА-I получали в открытом доступе таблетки тофацитиниба 5 мг, покрытые пленочной оболочкой, два раза в сутки или эквивалент раствора тофацитиниба для перорального приема в пересчете на массу два раза в сутки в течение 18 недель (подготовительная фаза). Пациенты, у которых в конце открытой фазы был достигнут по крайней мере ответ ACR30 при ЮИА, были рандомизированы (1:1) либо в активную группу таблеток тофацитиниба 5 мг, покрытых пленочной оболочкой или перорального раствора тофацитиниба, либо плацебо в ходе 26-недельной двойной слепой плацебо-контролируемой фазы. Пациенты, которые не достигли ответа ACR30 при ЮИА в конце открытой подготовительной фазы или испытали единичный эпизод обострения болезни в любое время, были исключены из исследования. В открытую подготовительную фазу были включены в общей сложности 225 пациентов. Из них 173 (76,9 %) пациента соответствовали критериям для рандомизации в двойную слепую фазу в активную группу для приема таблеток

тофацитиниба 5 мг, покрытых пленочной оболочкой или эквивалента перорального раствора тофацитиниба в пересчете на массу два раза в сутки (n = 88), либо в группу плацебо (n = 85). 58 (65,9 %) пациентов в группе тофацитиниба и 58 (68,2 %) пациентов в группе плацебо принимали метотрексат во время двойной слепой фазы, что было разрешено, но необязательно в соответствии с протоколом.

133 пациента с полиартикулярным ЮИА [RF+ или RF- полиартрит и распространенный олигоартрит] и 15 пациентов с ювенильным ПсА были рандомизированы в двойную слепую фазу исследования и включены в анализ эффективности, представленный ниже.

Признаки и симптомы

В исследовании ЮИА-I у значительно меньшей доли пациентов с полиартикулярным ЮИА, получавших таблетки тофацитиниба 5 мг, покрытые пленочной оболочкой, два раза в сутки или эквивалент раствора тофацитиниба для перорального приема в пересчете на массу два раза в сутки, наблюдалось обострение заболевания на 44 неделе по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. У значительно большей доли пациентов с полиартикулярным ЮИА, получавших таблетки тофацитиниба 5 мг, покрытые пленочной оболочкой, или раствор тофацитиниба для перорального приема, был достигнут ответ к ACR30, 50 и 70 ЮИА по сравнению с пациентами, получавшими плацебо на 44 неделе (таблица 14).

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

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

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

Таблица 14: Первичные и вторичные конечные точки эффективности у пациентов с полиартикулярным ЮИА на неделе 44 * в исследовании ЮИА-I (все значения p <0,05)

Первичная конечная точка (с контролем ошибки I рода)	Группа лечения	Частота встречаемости	Разница по сравнению с плацебо (95% ДИ) (%)
Частота обострений заболеваний	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки (N=67)	28%	-24.7 (-40.8, -8.5)
	Плацебо (N=66)	53%	

Вторичные конечные точки с контролем ошибки I рода)	Группа лечения	Скорость отклика	Разница по сравнению с плацебо (95%ДИ) (%)
ACR30 при ЮИА	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки	72%	24.7 (8.50, 40.8)
	Плацебо (N=66)	47%	
ACR50 при ЮИА	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки (N = 67)	67%	20.2 (3.72, 36.7)
	Плацебо (N=66)	47%	
ACR70 при ЮИА	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки (N = 67)	55%	17.4 (0.65, 34.0)
	Плацебо (N=66)	38%	
Вторичная конечная точка (с контролем ошибки I рода)	Группа лечения	LS среднее значение, рассчитанное МНК (СО)	Разница по сравнению с приемом плацебо (95% ДИ)

Изменение индекса нарушения жизнедеятельности СНАQ относительно исходного уровня двойной слепой фазы	Тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки (N=67; n=46)	-0.11 (0.04)	-0.11 (-0.22, -0.01)
	Плацебо (N=66; n=31)	0.00 (0.04)	

ACR — Американский колледж ревматологии; СНАQ — опросникоценки здоровья детей (childhood health assessment questionnaire); ДИ — доверительный интервал; LS — наименьшие квадраты; n — количество пациентов с наблюдениями во время визита; N — общее количество пациентов; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; СО — стандартная ошибка.

* 26-недельная двойная слепая фаза длится с 18 по 44 неделю в день рандомизации и после него.

Конечные точки с контролем ошибки I рода анализировали в следующем порядке: вспышка заболевания, ЮИА АCR50, ЮИА АCR30, ЮИА АCR70, индекс инвалидности по СНАQ.

В двойной слепой фазе каждый из компонентов АCR-ответа ЮИА показал большее улучшение по сравнению с исходным открытым уровнем (день 1) на 24-й неделе и 44-й неделе у пациентов с полиартикулярным ЮИА, получавших пероральный раствор тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки или в перерасчете на массу тела два раза в сутки по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в исследовании ЮИА-I.

Функциональный статус и связанное со здоровьем качество жизни

Изменения физических функций в исследовании ЮИА-I измерялись индексом инвалидизации по СНАQ. Среднее изменение по сравнению с двойным слепым исходным уровнем индекса инвалидизации по СНАQ у пациентов с полиартикулярным ЮИА было значительно ниже для таблеток тофацитиниба 5 мг, покрытых пленочной оболочкой, два раза в сутки или эквивалента перорального раствора тофацитиниба в перерасчете на массу два раза в сутки по сравнению с плацебо на неделе 44 (таблица 12). Среднее отклонение по сравнению с двойным слепым исходным уровнем результатов индекса инвалидизации по СНАQ было благоприятным для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо для подтипов RF+ полиартрита, RF- полиартрита, расширенного олигоартрита и ювенильного ПсА ЮИА и соответствовало таковым для всей исследуемой популяции.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетический профиль тофацитиниба характеризуется быстрым всасыванием (максимальные концентрации в плазме крови достигаются в течение 0,5–1 часа), быстрым выведением (период полувыведения около 3 часов) и пропорциональным дозе увеличением системного воздействия. Равновесные концентрации при приеме препарата в режиме два раза в сутки достигаются через 24–48 часов с незначительной кумуляцией.

Абсорбция

Тофацитиниб хорошо всасывается, его биодоступность при пероральном приеме составляет 74 %. Одновременный прием тофацитиниба с пищей с высоким содержанием жиров не приводил к каким-либо изменениям значения ППК, в то время как значение Смах снижалось на 32 %. Прием тофацитиниба не зависит от приема пищи.

Распределение

Циркулирующий в кровотоке тофацитиниб связывается с белками плазмы крови приблизительно на 40 %. Тофацитиниб связывается главным образом с альбумином и, по-видимому, не связывается с α 1-кислым гликопротеином. Тофацитиниб распределяется равномерно в эритроцитах и плазме крови.

Биотрансформация и элиминация

Тофацитиниб приблизительно на 70 % метаболизируется в печени, и 30 % вещества выводятся почками в виде исходного препарата. Метаболизм тофацитиниба осуществляется главным образом CYP3A4 с незначительным участием фермента CYP2C19. В исследовании с применением препарата с радиоактивной меткой у человека более 65 % от общего количества циркулирующей радиоактивности приходилось на тофацитиниб в неизменном виде, а оставшиеся 35 % приходились на 8 метаболитов, на долю каждого из которых приходилось менее 8 % от общей радиоактивности. Доказательств стереопревращения препарата в образцах, полученных у человека, выявлено не было. Фармакологическое действие тофацитиниба обусловлено действием исходного соединения. Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что тофацитиниб является субстратом для белка множественной лекарственной устойчивости (MDR1), но не для белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP), полипептидного переносчика органических анионов (OATP1B1/1B3) или переносчиков органических катионов 1 и 2 типа (OCT1/2), и в клинически значимых концентрациях не является ингибитором MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, переносчиков органических анионов 1 и 3 типа (OAT1/3) или белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP).

Особые группы пациентов

Пациенты с ревматоидным артритом (РА)

Активность ферментов семейства CYP снижена у пациентов с РА по причине хронического воспаления. У пациентов с РА клиренс тофацитиниба при пероральном приеме не изменяется с течением времени, что указывает на то, что лечение тофацитинибом не приводит к нормализации активности ферментов семейства CYP.

Популяционный фармакокинетический анализ данных, полученных у пациентов с РА, показал, что системное воздействие (ППК) тофацитиниба при экстремальных значениях массы тела (40 кг, 140 кг) было аналогично (в пределах 5 %) таковому у пациентов с массой тела 70 кг. У пожилых пациентов в возрасте 80 лет, согласно оценкам, значение ППК было менее чем на 5 % выше по сравнению с пациентами со средним возрастом 55 лет. У женщин значение ППК, по оценкам, было на 7 % ниже, чем у мужчин. Имеющиеся данные также показали, что какие-либо существенные различия в значениях ППК тофацитиниба между пациентами европеоидной, негроидной и монголоидной рас отсутствуют. Наблюдалась приблизительно линейная зависимость между массой тела и объемом распределения, приводящая к более высокой максимальной концентрации (C_{max}) и более низкой минимальной (C_{min}) концентрации у пациентов с меньшей массой тела. Тем не менее, это различие не считается клинически значимым. Согласно оценкам, вариабельность значений ППК тофацитиниба у разных пациентов (коэффициент вариации в %) составляет приблизительно 27 %.

Результаты популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с псориатическим артритом сопоставимы с результатами, полученными у пациентов с РА.

Нарушение функции почек

У субъектов с легким (клиренс креатинина 50–80 мл/мин), умеренным (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) и тяжелым (клиренс креатинина < 30 мл/мин) нарушением функции почек значение ППК было на 37 %, 43 % и 123 % выше, чем у субъектов с нормальной функцией почек. У субъектов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) вклад диализа в общий клиренс тофацитиниба был относительно небольшим. После приема одной дозы 10 мг среднее значение ППК у субъектов с ТСПН на основании концентраций, измеренных в день без выполнения диализа, было приблизительно на 40 % (90 % доверительный интервал: 1,5–95 %) выше, чем у субъектов с нормальной функцией почек.

Применение тофацитиниба не изучалось у пациентов с исходными значениями

клиренса креатинина (рассчитанными с помощью формулы Кокрофта — Голта) менее 40 мл/мин (см. раздел 4.2).

Нарушение функции печени

У субъектов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд — Пью) и средней (класс В по классификации Чайлд — Пью) степени тяжести, значения ППК были выше на 3 % и 65 % по сравнению с субъектами с нормальной функцией печени.

Применение тофацитиниба не изучалось у субъектов с тяжелым (класс С по классификации Чайлд — Пью) нарушением функции печени (см разделы 4.2 и 4.4) или у пациентов с положительным результатом анализа на вирусный гепатит В или С при скрининге.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Тофацитиниб не является ингибитором или индуктором ферментов CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4) и не является ингибитором ферментов UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7). Тофацитиниб не является ингибитором MDR1, OATP1B1/1B3, OAT2, OAT1/3 или MRP в клинически значимых концентрациях.

Дети

Фармакокинетика у детей с ювенильным идиопатическим артритом

Популяционный фармакокинетический анализ, основанный на результатах как таблеток тофацитиниба 5 мг, покрытых пленочной оболочкой, два раза в сутки, так и эквивалента перорального раствора тофацитиниба на основе веса два раза в сутки, показал, что клиренс тофацитиниба и объем распределения уменьшались с уменьшением массы тела у пациентов с ЮИА. Имеющиеся данные указывают на отсутствие клинически значимых различий в экспозиции тофацитиниба (AUC) в зависимости от возраста, расы, пола, типа пациента или исходной тяжести заболевания. Различие между субъектами (% коэффициент вариации) в (AUC) оценивается примерно в 24 %.

Сравнение ФК таблеток с пролонгированным высвобождением и таблеток с пленочным покрытием

Таблетки тофацитиниба с пролонгированным высвобождением 11 мг один раз в сутки продемонстрировали ФК эквивалентность (AUC и C_{max}) таблеткам тофацитиниба 5 мг, покрытым пленочной оболочкой, два раза в сутки.

5.3. Данные доклинической безопасности

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

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

Канцерогенный потенциал тофацитиниба оценивался в 6-месячном исследовании канцерогенности на трансгенных мышах линии gasH2 и в 2-годичном исследовании канцерогенности на крысах. Тофацитиниб не обладал канцерогенным действием у мышей при уровнях воздействия, превышающих максимум в 38 или 19 раз уровень клинического воздействия при дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки. У крыс были выявлены доброкачественные опухоли яичек, происходящие из интерстициальных клеток (клетки Лейдига); эти опухоли у крыс не связаны с риском развития опухолей из клеток Лейдига у человека. У самок крыс были выявлены гиберномы (злокачественные опухоли бурой жировой ткани) при уровне воздействия, превышающем не меньше чем в 83 раза или 41 раз уровень клинического воздействия при дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки. У самок крыс были выявлены доброкачественные тимомы при уровне воздействия, превышающем в 187 раз или 94 раза уровень клинического воздействия при дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки.

Было показано, что тофацитиниб обладает тератогенным действием у крыс и кроликов и влияет на фертильность самок крыс (пониженная частота беременности, снижение количества желтых тел, мест имплантаций и жизнеспособных зародышей, а также увеличение числа ранних резорбций), а также воздействует на роды и пери- и постнатальное развитие у крыс. Тофацитиниб не влиял на фертильность самцов, подвижность сперматозоидов и их концентрацию в сперме. Тофацитиниб выделялся с молоком кормящих крыс в концентрациях, приблизительно 2-кратно превышающих концентрации в сыворотке крови, в период от 1 до 8 часов после введения дозы.

В исследованиях на молодых животных не было обнаружено связанных с тофацитинибом результатов, которые указывают на более высокую чувствительность педиатрических популяций по сравнению со взрослыми. В исследовании фертильности молодых крыс не было обнаружено никаких доказательств токсичности для развития, влияния на половое созревание и никаких доказательств репродуктивной токсичности (спаривания и фертильности) после полового созревания. В исследованиях молодых крыс в течение 1 месяца и молодых обезьян в течение 39 недель наблюдались связанные с тофацитинибом эффекты на иммунные и гематологические параметры, соответствующие ингибированию JAK1/3 и JAK2. Эти эффекты были обратимыми и соответствовали эффектам, наблюдаемым у взрослых животных при аналогичном воздействии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, магния стеарат

оболочка: опадрай II белый 33G28523 (гипромеллоза 2910 6 cP (E 464), титана диоксид (E 171), лактозы моногидрат, макрогол (ПЭГ 3350), триацетин (глицерола триацетат)).

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °C.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой.

По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

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

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Пфайзер Эйч Си Пи Корпорэйшн

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

Тел: 212-573-2323

Факс: 212-573-1895

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан
Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, Медеуский район, пр. Назарбаева, д. 100/4

г. тел.: +7 (727) 250 09 16

факс: +7 (727) 250 42 09

электронная почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:

РК-ЛС-5№023758

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 24 июля 2018

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>