|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-TFC (L041050) |
| **МНН:** | тофацитиниб |
| **Торговое название** | ТОФАЦИТИНИБ |
| **Лекарственная форма:** | таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, бляшечный псориаз, язвенный колит, полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CL041050156 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 19 декабря 2022 г |
| **Дата окончания сбора данных** | 24 ноября 2022 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Никольская Мария Викторовна**  Руководитель отдела медицинской документации ДДКР Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, 111, к1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.nikolskaya@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ 2

ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6

ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 10

РЕЗЮМЕ 11

1. ВВЕДЕНИЕ 13

1.1. Химическое название 13

1.2. Международное непатентованное название 13

1.3. Торговое название 13

1.4. Активные ингредиенты 13

1.5. Фармакологическая группа 13

1.6. Код по АТХ 13

1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 13

1.7.1. Общие сведения о заболевании 13

1.7.2. Существующие варианты терапии 16

1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 20

1.8. Ожидаемые показания к применению 22

Список литературы 22

2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 23

2.1. Описание свойств исследуемого препарата 23

2.1.1. Химическая формула 23

2.1.2. Структурная формула 23

2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 24

2.2. Лекарственная форма 24

2.2.1. Название лекарственной формы 24

2.2.2. Описание лекарственной формы 24

2.2.3. Состав лекарственной формы 24

2.2.4. Форма выпуска 27

2.3. Правила хранения и обращения 28

2.3.1. Условия хранения и транспортировки 28

2.3.2. Срок годности 28

2.3.3. Правила по обращению с препаратом 28

Список литературы 28

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 28

Введение и резюме 28

3.1. Доклиническая фармакология 33

3.1.1. Механизм действия 33

3.1.2. Первичная фармакодинамика 33

3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro* 33

3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo* 33

3.1.3. Вторичная фармакодинамика 38

3.1.4. Фармакологическая безопасность 38

3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 39

3.2. Доклиническая фармакокинетика 40

3.2.1. Всасывание 40

3.2.2. Распределение 42

3.2.3. Связывание с белками плазмы 42

3.2.4. Метаболизм 43

3.2.5. Выведение 47

3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 48

3.3. Токсикологические исследования 50

3.3.1. Токсичность при однократном введении 50

3.3.2. Токсичность при многократном введении 51

3.3.3. Генотоксичность 56

3.3.4. Канцерогенность 57

3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 60

3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 60

3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 61

3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 63

3.3.5.4. Ювенильная токсичность 63

3.3.6. Местная переносимость 66

3.3.7. Токсикокинетика 66

3.3.8. Прочие исследования 70

3.3.8.1. Гемотоксичность 70

3.3.8.2. Фототоксичность 70

3.3.8.3. Токсичность примесей 70

Список литературы 71

4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 72

Введение и резюме 72

4.1. Фармакокинетика у человека 75

4.2. Фармакодинамика у человека 86

4.2.1. Фармакодинамические эффекты 86

4.2.2. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 87

4.3. Безопасность и эффективность 87

4.3.1. Клиническая эффективность 94

4.3.1.1. Ревматоидный артрит 94

4.3.1.2. Псориатический артрит 108

4.3.1.3. Анкилозирующий спондилоартрит 114

4.3.1.4. Бляшечный псориаз 117

4.3.1.5. Язвенный колит 118

4.3.1.6. Ювенильный идиопатический артрит 128

4.3.2. Клиническая безопасность 131

4.3.2.1. Степень воздействия на пациентов 131

4.3.2.2. Нежелательные явления 131

4.3.2.3. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и явления, представляющие особый интерес 135

4.3.2.4. Лабораторные отклонения 141

4.3.2.5. Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями 144

4.3.2.6. Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями 145

4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 145

4.3.3.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 145

4.3.3.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 151

Список литературы 152

5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 154

5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 154

5.2. Обсуждение данных клинических исследований 157

5.3. Инструкции для исследователя 162

5.3.1. Показания к применению 162

5.3.1.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 162

5.3.1.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 162

5.3.2. Противопоказания 163

5.3.2.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 163

5.3.2.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 164

5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 164

5.3.3.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 164

5.3.3.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 165

5.3.4. Способ применения и дозы 165

5.3.4.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 165

5.3.4.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 171

5.3.5. Побочное действие 175

5.3.5.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 175

5.3.5.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 179

5.3.6. Передозировка 181

5.3.6.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 181

5.3.6.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 182

5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами 182

5.3.7.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 182

5.3.7.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 184

5.3.8. Особые указания 185

5.3.8.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 185

5.3.8.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 191

5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 197

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 197

# ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ

к версии № 1.0 от 19 декабря 2022 г. Брошюры исследователя по препарату (МНН: тофацитиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг (производитель: АО «ОРТАТ», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Яквинус® (МНН: тофацитиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг (производитель: Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия; владелец РУ: Пфайзер Инк, США).

**Заявляемые показания:**

* ***Ревматоидный артрит***

лечение взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

* ***Псориатический артрит***

лечение взрослых пациентов с активным псориатическим артритом с неадекватным ответом на один или несколько БПВП.

* ***Анкилозирующий спондилоартрит***

лечение взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС) с неадекватным ответом на традиционную терапию.

* ***Бляшечный псориаз***

лечение взрослых с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия.

* ***Язвенный колит***

индукционная или поддерживающая терапия взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна (АЗТ), 6-меркаптопурина (6-МП) или ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО).

* ***Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит***

лечение активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (пЮИА) у пациентов в возрасте 2 лет и старше.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  Филон Ольга Владимировна  Директор Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| АГ | Артериальная гипертензия |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АС | Анкилозирующий спондилоартрит |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| АСК | Ацетилсалициловая кислота |
| БМАРП | Болезньмодифицирующие антиревматические препараты |
| ВАШ | Визуальная аналоговая шкала |
| ВГН | Верхняя граница нормы |
| ВТЭ | Венозная тромбоэмболия |
| ГКС | Глюкокортикостероиды |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЕС | Европейский Союз |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ЖХ-МС/МС | Жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией |
| ИБС | Ишемическая болезнь сердца |
| ИМП | Инструкция по медицинскому применению |
| ЛПВП | Липопротеины высокой плотности |
| ЛПНП | Липопротеины низкой плотности |
| МПД | Максимально переносимая доза |
| мРНК | Матричная рибонуклеиновая кислота |
| НМРК | Немеланомный рак кожи |
| НПВП | Нестероидные противовоспалительные препараты |
| НПКО | Нижний предел количественного определения |
| НР | Нежелательная реакция |
| НЯ | Нежелательное явление |
| РА | Ревматоидный артрит |
| РФ | Ревматоидный фактор |
| сБМАРП | Синтетические болезньмодифицирующие антиревматические препараты |
| сБПВП | Синтетические базисные противовоспалительные препараты |
| СД | Сахарный диабет |
| СКВ | Системная красная волчанка |
| СОЭ | Скорость оседания эритроцитов |
| сЮА | Системный юношеский артрит |
| ТГВ | Тромбоз глубоких вен |
| тсБМАРП | Таргетные синтетические болезньмодифицирующие антиревматические препараты |
| тсБПВП | Таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты |
| ТЭЛА | Тромбоэмболия легочной артерии |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| ЭКГ | Электрокардиограмма |
| ЮИА | Ювенильный идиопатический артрит |
| ЯК | Язвенный колит |
| ACR | Американский колледж ревматологии (American college rheumatology) |
| ACR20 | Достижение 20% улучшения в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии (American college rheumatology) |
| ACR30 | Достижение 30% улучшения в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии (American college rheumatology) |
| ACR50 | Достижение 50% улучшения в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии (American college rheumatology) |
| ACR70 | Достижение 70% улучшения в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии (American college rheumatology) |
| Apo | Аполипопротеин (apolipoprotein) |
| ASAS20 | 20% улучшение по Шкале оценки Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of Spondyloarthritis International Society) |
| AUC | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| AUC(0-24) | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до 24 ч после введения |
| AUC(0-∞) | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до бесконечности |
| BCRP | Белок резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein) |
| Cav | Средняя концентрация |
| CHAQ | Опросник оценки здоровья детей (Children's Health Assessment Questionnaire) |
| CРБ | C-реактивный белок |
| CD | Кластер дифференцировки (cluster of differentiation) |
| CDAI | Индекс клинической активности заболевания (clinical disease activity index) |
| CHO | Яичник китайского хомяка (Chinese Hamster Ovary) |
| CL | Общий плазменный клиренс |
| CLNR | Внепочечный клиренс |
| CLR | Почечный клиренс |
| Cmax | Максимальная концентрация |
| Cmin | Минимальная концентрация |
| Covid-19 | Инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2 |
| CP-690550 | Лабораторный шифр тофацитиниба |
| CP-690550-10 | CP-690550 в форме водной суспензии в носителе, состоящем из 5% метилцеллюлозы и 0,025% Твин-80 |
| CR | Контролируемое высвобождение (controlled release) |
| CYP | Цитохром P450 (cytochrome P450) |
| DAS28-4(СОЭ) | Четыре переменные для 28 суставов по шкале активности заболевания (disease activity score), включая скорость оседания эритроцитов |
| EASI | Индекс площади и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index) |
| EQ-5D | Европейский опросник для оценки качества жизни в 5 категориях (EuroQoL 5-Dimension) |
| F | Биодоступность |
| FACIT-F | Опросник для оценки функционального состояния при лечении хронического заболевания-подшкале усталости (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) |
| FDA | Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) |
| fu | Доля лекарственного средства, не связанная с белками плазмы |
| GLP | Надлежащая лабораторная практика (Good laboratory practice) |
| HAQ-DI | Индекс инвалидизации по опроснику оценки состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) |
| HEK293 | Клетки почки эмбриона человека 293 (Human embryonic kidney 293) |
| HGPRT | Гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза (hypoxanthineguanine phosphoribosyl transferase) |
| HR | Отношение рисков (hazard ratio) |
| IBDQ | Опросник для оценки воспалительных заболеваний кишечника (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) |
| IC50 | Медианная ингибирующая концентрация (median inhibitory concentration) |
| IFN | Интерферон (interferon) |
| Ig | Иммуноглобулин (immunoglobulin) |
| IL | Интерлейкин (interleukin) |
| IRR | Коэффициент инцидентности (incident rate ratio) |
| JAK | Янускиназа (Janus kinase) |
| IR | Немедленное высвобождение (Immediate Release) |
| Ki | Константа ингибирования |
| KLH | Гемоцианин лимфы улитки (keyhole limpet hemocyanin) |
| MACE | Тяжелые нежелательные сердечно-сосудистые явления (major adverse cardiac events) |
| MDCK | Клетки Мадин-Дарби почек собак (Madin-Darby canine kidney) |
| MR | Модифицированное высвобождение (Modified Release) |
| MRT(0-24) | Среднее время удерживания в течение 24 ч |
| mTSS | Модифицированный счет Шарпа (Total Sharp Score) |
| NAPSI | Индекс тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index) |
| NAPSI50 | 50% улучшение по Индексу тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index) |
| NAPSI75 | 75% улучшение по Индексу тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index) |
| NAPSI100 | 100% улучшение по Индексу тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index) |
| NK | Естественный киллер (natural killer) |
| NOAEL | Доза, не оказывающая явного нежелательного действия (no observed adverse effect level) |
| PASI | Улучшение индекса площади и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index) |
| PASI75 | 75% улучшение индекса площади и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index) |
| PBMC | Мононуклеарные клетки периферической крови (peripheral blood mononuclear cells) |
| PGA | Общая оценка врачом (Physician’s Global Assessment) |
| PRL | Пролактин (prolactin) |
| RR | Относительный риск (relative risk) |
| PtGA | Шкала общей оценки пациентом заболевания (Patient Global Assessment of disease) |
| SF-36 | Краткая форма шкалы оценки качества жизни, состоящей из 36 пунктов (Short Form 36 item) |
| SF-36v2 | Краткая форма шкалы оценки качества жизни, состоящей из 36 пунктов версия 2 (Short Form item 36 version 2) |
| STAT | Передатчик сигнала и активатор транскрипции (signal transducers and activators of transcription) |
| SUCRA | Поверхность под кривой совокупного ранжирования (surface under the cumulative ranking) |
| T1/2 | Период полувыведения |
| T1/2β | Терминальный период полувыведения |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| TNF-α | Фактор некроза опухоли-α (tumour necrosis factor-α) |
| TyK2 | Тирозинкиназа 2 (Tyrosine Kinase 2) |
| Vss | Объем распределения в равновесном состоянии |
| WPAI-UC | Опросник нарушения трудоспособности и повседневной деятельности (Work Productivity and Activity Impairment) |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 19-дек-2022 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Тофацитиниб является первым в своем классе ингибитором JAK. Механизм действия тофацитиниба включает ингибирование JAK1, JAK2 и JAK3 с меньшей ингибирующей активностью в отношении TyK2. Ингибирование этих киназ уменьшает высвобождение воспалительных цитокинов, что, в свою очередь, уменьшает активацию и пролиферацию лимфоцитов. Первый ингибитор JAK тофацитиниб (Яквинус®) был одобрен FDA в 2012 г. В России препарат был зарегистрирован в 2013 г. (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и в 2021 г. (таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой).

Для изучения тофацитиниба было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства тофацитиниба.

В клинических исследованиях было показано, что абсолютная F тофацитиниба после перорального приема составила около 74%. После перорального приема достижение Cmax тофацитиниба наблюдали через 0,5–1 ч. Эффекта приема пищи в отношении степени абсорбции (AUC) не наблюдали. Тофацитиниб экстенсивно распределяется в ткани. Значение T1/2β составляло около 3 ч. При использовании 2 раза в день равновесное состояние достигалось в течение 24–48 ч с несущественной кумуляцией. Тофацитиниб не ингибирует CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, обладает низким потенциалом в отношении ингибирования P-гликопротеина, OCT-2, OATP1B1 и OATP1B3, и не является субстратом BCRP.

Клиническая эффективность тофацитиниба подтверждена в 2 исследованиях фазы II и 7 исследованиях III и IIIb–IV фаз, и в ходе одного пострегистрационного исследования у пациентов с РА, в 3 исследованиях III фазы у пациентов с псориатическим артритом, и в 3 исследованиях III фазы у пациентов с ЯК. Исследования являлись рандомизированными двойными слепыми плацебо контролируемыми, в ряде исследований использовали также препарат активного контроля (адалимумаб). В исследованиях фаз II и III, и в открытых неконтролируемых расширенных исследованиях длительностью до 114 мес. приняли участие 4040 пациентов (общая экспозиция 16113 пациенто-лет).

Наиболее частыми серьезными НР в исследованиях с участием пациентов с РА были серьезные инфекции. Более высокую частоту тяжелых инфекций у пациентов с РА отмечали для таблеток с пролонгированным высвобождением с дозировкой 11 мг, принимаемых один раз в день, чем для таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с дозировкой 5 мг, принимаемых 2 раза в день. Для тофацитиниба характерным является увеличение заболеваемости опоясывающим лишаем. У пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, получавших тофацитиниб, наблюдали увеличение частоты риска нефатального инфаркта миокарда, новообразований, исключая НМРК, особенно рака легких и лимфомы, и смертности, которая в основном была связана с сердечно-сосудистыми событиями, инфекциями и злокачественными новообразованиями по сравнению с ингибиторами TNF-α.

В ходе пострегистрационных исследований установили, что примерно у трети пациентов с РА можно прекратить прием тофацитиниба без риска обострения. Низкий уровень РФ является прогностическим фактором для возможности сохранения низкой активности заболевания после прекращения приема тофацитиниба. Однако после достижения ремиссии или низкой активности заболевания стратегия снижения дозы предпочтительнее немедленной отмены тофацитиниба. Возобновление исходного режима в случаях обострения может восстановить контроль над РА. В пострегистрационный период также выявлено положительное влияние применения тофацитиниба у пациентов с другими заболеваниями, среди которых атопический дерматит, СКВ и COVID-19.

DT-TFC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг – воспроизведенный препарат тофацитиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке, референтному препарату эверолимуса Яквинус® (владелец РУ - Пфайзер Инк, США), имея отличия в качественном и количественном составе пленочной оболочки таблетки и типе целлюлозы микрокристаллической, входящей в состав ядра таблетки. Для оказательства эквивалентности препарата DT-TFC были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Яквинус® (владелец РУ - Пфайзер Инк, США) в дозировке 10 мг (в 2-х модельных средах с pH 4,5 и 6,8, а также в среде по НД - 0,1 М раствор хлороводородной кислоты). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-TFC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Яквинус®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата висмодегиба позволит снизить цену современной терапии для пациентов с такими заболеваниями, как ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, бляшечный псориаз, язвенный колит, полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит.

# ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

3-((3R,4R)-4-метил-3-( метил (7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино) пиперидин-1-ил) -3-оксопропаннитрил [1]

## 1.2. Международное непатентованное название

Тофацитиниб

## 1.3. Торговое название

Торговое название – ТОФАЦИТИНИБ.

Внутреннее название - DT-TFC.

Код продукта - L041050.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество – тофацитиниб.

## 1.5. Фармакологическая группа

Иммунодепрессанты. Селективные иммунодепрессанты.

## 1.6. Код по АТХ

L04AA29

## 1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета. Гетерогенность патогенетических механизмов РА находит свое отражение в существовании широкого спектра фенотипов и эндотипов заболевания, что позволяет рассматривать его не как «одну болезнь», а как клинико-иммунологический синдром. РА является частым и одним из наиболее тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии. Распространенность РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2%. По данным официальной статистики, в 2017 году в России зарегистрировано более 300 тыс. пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования, РА страдает около 0,6% от общей популяции. Соотношение женщин к мужчинам – 3:1. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст – 40–55 лет. РА вызывает стойкую потерю трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3–5 лет от начала болезни и приводит к существенному сокращению продолжительности их жизни, как за счет высокой частоты коморбидных заболеваний, в первую очередь инфекционных осложнений, так и характерных для РА внесуставных (системных) проявлений и осложнений, связанных с системным иммуновоспалительным процессом - ревматоидный васкулит, амилоидоз и др. При отсутствии эффективной терапии продолжительность жизни у больных РА ниже на 3 года у женщин и на 7 лет у мужчин, в первую очередь за счет высокого риска развития коморбидных заболеваний – кардиоваскулярной патологии, остеопороза, тяжелых инфекций, интерстициального заболевания легких, онкологических заболеваний. У многих пациентов с РА жизненный прогноз столь же неблагоприятен, как и при лимфогранулематозе, сахарном диабете (СД) 2 типа, трехсосудистом поражении коронарных артерий и инсульте. РА вызывает стойкую потерю трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3–5 лет от начала болезни, а через 20 лет треть пациентов становятся полными инвалидами [2].

Псориатический артрит (псориаз артопатический) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое может наблюдаться у больных с псориазом. При псориатическом артрите главным образом наблюдается воспаление периферических суставов (артрит), пальцев кистей и стоп (дактилит), энтезисов (энтезит), а также может наблюдаться воспаление в аксиальных структурах – телах позвонков (спондилит) и илиосакральных сочленениях (сакроилиит). Псориатический артрит выявляется у 19,7% больных псориазом и у 24,6% – с умеренной и высокой тяжестью псориаза. Псориатический артрит может развиться в любом возрасте, часто страдает трудоспособная часть населения. У 70% больных псориаз появляется раньше поражения опорно-двигательного аппарата, у 20% – одновременно, у 15–20% больных –псориатический артрит возникает до первых клинических проявлений псориаза. Корреляция между тяжестью псориаза и псориатического артрита отсутствует, однако в когортных наблюдениях отмечена высокая частота случаев псориатического артрита у больных с распространенным псориазом. При псориатическом артрите воспалительный процесс затрагивает не только скелетно-мышечные структуры (суставы, позвоночник, энтезы), но и кожу, ногти (псориаз), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (воспалительные заболевания кишечника) и орган зрения (увеит, иридоциклит). В дополнение к этому пациенты с псориатическим артритом характеризуются более высоким риском развития ожирения, инсулин-резистентности, СД 2 типа, метаболического синдрома, артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, ряда нервно-психических расстройств и фибромиалгии по сравнению с общей популяцией [3].

Анкилозирующий спондилит или спондилоартрит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Прогрессирование заболевания в первую очередь связано с пролиферацией костной ткани (в противоположность эрозированию при ревматоидном артрите), что проявляется ростом синдесмофитов (и/или энтезофитов) и процессом анкилозирования позвоночника и суставов. Распространенность АС зависит в основном от частоты HLA-B27 в конкретной популяции, и составляет среди взрослых от 0,02% до 2,0%. Так, среди жителей экваториальных стран, его распространенность составляет практически 0%, а в приарктических популяциях Скандинавии, Чукотки, Аляски достигает 1,5–2%. Среди жителей средних широт и европеоидной расы, распространенность АС колеблется в пределах 0,1–0,3%. По последним эпидемиологическим данным в России распространенность болезни составляет 0,1–0,2%. Эти цифры значительно отличаются от официальных статистических данных, согласно которым в России в 2009 г. было зарегистрировано 39,4 тысяч больных АС (0,034%) при ежегодном выявлении 4–6 тыс. новых случаев. Пик заболеваемости АС приходится на возрастной интервал 25–35 лет. Болезнь дебютирует в 10–20% случаев до 18-летнего возраста, в возрасте старше 50 лет заболевает не более 5–7% больных. Мужчины в 3–6 раз чаще болеют, чем женщины. Однако в последние годы с развитием учения о спондилоартритах, это соотношение все больше приближается к соотношению 2:1 и даже, при ранних формах - к 1:1. Исходы у больных АС обычно благоприятнее, чем при РА, хотя частота инвалидизации примерно одинаковая. У существенной части пациентов заболевание носит хронический характер и постепенно прогрессирует, приводя к выраженной функциональной недостаточности и инвалидизации вследствие поражения осевого скелета и, не в последнюю очередь, тазобедренных суставов (коксит). Продолжительность жизни пациентов АС практически не отличается от продолжительности жизни в популяции в целом, за исключением больных, у которых имеется тяжелое течение болезни или развиваются осложнения со стороны внутренних органов – сердца, почек и другие [4].

Псориаз – хроническое заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата. Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и по литературным данным встречается у 1–2% населения стран. По данным официальной государственной статистики в Российской Федерации распространенность псориаза в 2018 году составляет 242,4 случая заболевания на 100 тыс. населения; заболеваемость – 66,5 на 100 тыс. населения. Псориатический артрит (псориаз артропатический) может развиваться одновременно с псориатическими высыпаниями на коже или предшествовать им. В дальнейшем может наблюдаться синхронность в развитии обострений поражения кожи и суставов. Суставной процесс сопровождается покраснением кожи над пораженными суставами, отечностью, болезненностью, ограничением их подвижности, наличием утренней скованности. Могут наблюдаться деформации суставов, анкилозы, энтезиты (воспаление сухожилий в области их прикрепления к костям), дактилиты, спондилит. Клинико-анатомический вариант поражения суставов устанавливается по преобладанию того или иного симптомокомплекса в клинической картине заболевания. При псориазе очень часто поражаются ногти. У пациентов с псориазом отмечается повышенный риск развития коморбидных заболеваний: ишемической болезни сердца, болезни Крона, СД 2 типа, депрессии. Также среди пациентов с псориазом умеренного и тяжелого течения наблюдается повышенная распространенность метаболического синдрома, который сочетает висцеральное ожирение, инсулинорезистентость, дислипидемию и АГ [5].

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100000 человек, распространенность достигает 505 на 100000 человек. Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены. Распространенность ЯК выше в северных широтах и в западных регионах. Заболеваемость и распространенность ЯК в Азии ниже, однако в настоящее время увеличивается. Европеоиды страдают заболеванием чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас. Пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй пик заболеваемости описан в возрасте 60–70 лет. Заболеваемость приблизительно одинакова у мужчин и женщин [6].

Юношеский артрит с системным началом (системный ювенильный идиопатический артрит [сЮИА]; системный юношеский артрит [сЮА]) – это артрит одного и более суставов, который сопровождается (или, которому предшествует) подтвержденной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3 дней в течение минимум 2 недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков: кратковременная (летучая) эритематозная сыпь; генерализованная лимфаденопатия; гепатомегалия и (или) спленомегалия; серозит (перикардит, и/или плеврит, и/или перитонит). Истинная распространенность сЮА не известна. В Европе она составляет 0,3–0,8 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет. Доля сЮА в структуре юношеского артрита составляет от 5% до 15% в Северной Америке и Европе, 50% – в Японии. В Регистре Министерства здравоохранения Российской Федерации зарегистрировано 963 ребенка с сЮА, что составляет 5,5% в структуре юношеского артрита. сЮА развивается у детей в возрасте от 0 до 18 лет. Пик заболеваемости приходится на возраст 1–5 лет. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Сезонность не прослеживается [7].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

При лечении всех пациентов с РА рекомендуется достигать ремиссии или низкойактивности (альтернативная цель) заболевания (уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5). Лечение РА рекомендуется основывать на стратегии «Лечения до достижения цели» («Treat to target»): активное назначение противовоспалительной терапии, включающей синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) (синтетические болезньмодифицирующие антиревматические препараты [сБМАРП]), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП) (таргетные синтетические болезньмодифицирующие антиревматические препараты [тсБМАРП]), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС), контроль над состоянием пациента с момента постановки диагноза частый (каждые 3 мес. до достижения ремиссии, каждые 6 мес. после достижения ремиссии) и объективный (с применением количественных методов), изменение схемы лечения при отсутствии приемлемого эффекта терапии (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 3) [2].

Препараты, относящиеся к сБПВП (аналоги фолиевой кислоты, кишечные противовоспалительные препараты аминосалициловая кислота и аналогичные препараты, селективные иммунодепрессанты, противомалярийные препараты) рекомендуется назначать всем пациентам с РА (включая пациентов с высокой вероятностью развития РА) с момента постановки диагноза (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1). Метотрексат рекомендуется всем пациентам с диагнозом РА, как препарат «первой линии» терапии (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1). При отсутствии противопоказаний терапию ГИБП (ингибиторы фактора некроза опухоли-α [factor necrosis tumor-α, TNF-α], ингибиторы интерлейкина [interleukin, IL], моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) или тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: барицитиниб, тофацитиниб, упадацитиниб) рекомендуется назначать пациентам с РА при наличии факторов риска неблагоприятного прогноза (раннее развитие эрозий суставов, очень высокие титры ревматоидного фактора [РФ] и антител к циклическому цитруллинированному пептиду [АЦЦП], высокая клиническая и лабораторная активность) и/или недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности в течение не менее 3 мес.) и/или плохой переносимости метотрексата (включая подкожную форму препарата) и/или комбинированной терапии метотрексатом с сБПВП (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1) [2].

Цель терапии псориатического артрита – достижение ремиссии или уменьшение основных клинических проявлений заболевания до минимальных, замедление или предупреждение рентгенологической прогрессии, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов. Для лечения больных псориатическим артритом применяются НПВП и противоревматические препараты, ГКС системного действия (вводимые внутрисуставно), антиметаболиты (метотрексат) и иммунодепрессанты (сульфасалазин, лефлуномид, циклоспорин), селективные иммунодепрессанты (апремиласт, тофацитиниб), ингибиторы TNF-α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт) и ингибиторы IL (устекинумаб, секукинумаб, иксекизумаб). У пациентов с преимущественным поражением энтезисов и/или при наличии спондилита эффект от приема НПВП оценивают через 4–12 недель. При наличии ответа на терапию прием НПВП продолжают, при отсутствии – используют другие лекарственные препараты (селективные иммунодепрессанты или ингибиторы TNF-α или ингибиторы IL в соответствии с рекомендациями). Длительное непрерывное использование НПВП обеспечивает лучший контроль симптомов заболевания, чем прием в режиме «по требованию». В комбинации с НПВП и противоревматическими препаратами или без них могут применяться препараты для местного применения при суставной и мышечной боли [3].

При прогрессировании псориатического артрита назначаются антиметаболиты (метотрексат) или иммунодепрессанты – лефлуномид, циклоспорин, сульфасалазин, апремиласт, тофацитиниб. Пациентам с псориатическим артритом в случае недостаточной эффективности ранее проводившейся терапии антиметаболитами (метотрексат) или иммунодепрессантами (лефлуномид, сульфасалазин, циклоспорин, апремиласт, тофацитиниб), в том числе с периферическим артритом (полиартрит или моно/олигоартрит) с факторами неблагоприятного прогноза, такими как эрозии, дактилит, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ)/содержания C-реактивного белка (CРБ) в крови, в сочетании с функциональными нарушениями; острыми множественными дактилитами (вовлечение 3 пальцев и более) с функциональными нарушениями, не достигших ремиссии или минимальной активности заболевания на фоне лечения метотрексатом или иммунодепрессантами, внутрисуставным введением ГКС системного действия в течение ≥ 3–6 мес.; множественными энтезитами с функциональными нарушениями при отсутствии эффекта от НПВП в сочетании с внутрисуставным введением ГКС системного действия в течение 4–12 недель; активным спондилитом с функциональными нарушениями, при отсутствии эффекта от НПВП в течение 4–12 недель показана терапия ингибиторами TNF-α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаба пэгол) или ингибиторами IL (устекинумаб, секукинумаб, иксекизумаб) [3].

Основными целями лекарственной терапии АС являются: уменьшение (купирование) воспаления, улучшение самочувствия, увеличение функциональных возможностей и замедление (предотвращение) структурных повреждений. К лекарственным средствам, которые активно используются и рекомендованы при АС относятся: НПВП; анальгетики; ГКС; сБПВП; ингибиторы TNF-α или ингибиторы IL-17 (уровень достоверности доказательств – A, уровень убедительности рекомендаций – I a) [4].

Для лечения ограниченных высыпаний рекомендуются препараты ГКС, применяемые в дерматологии, содержащие гидрокортизон, алклометазон, триамцинолон, мометазон, метилпреднизолона ацепонат, бетаметазон, флуоцинолона ацетонид, флутиказон или клобетазол. Пациентам с распространенными высыпаниями (псориазом средней и тяжелой степени тяжести) рекомендуется применение других системных методов терапии (включая циклоспорин, ацитретин, метотрексат и ПУВА-терапию [облучение ультрафиолетовым излучением длиной волны 320–400 нм с применением фотосенсибилизирующих препаратов: сочетанное применение фотосенсибилизаторов группы фурокумаринов и длинноволнового ультрафиолетового излучения 320–400 нм). При отсутствии клинического эффекта от указанной системной терапии либо в случаях непереносимости или наличия противопоказаний к их применению пациентам рекомендуются селективные иммунодепрессанты (ингибитор фосфодиэстеразы-4 апремиласт, блокатор JAK тофацитиниб), а также иммунодепрессанты, являющиеся генно-инженерными биологическими препаратами по способу производства, – ингибиторы TNF-α, ингибиторы IL [5].

Лечебные мероприятия при ЯК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации. Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК. Целью терапии является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала терапии), профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса, и/или развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения. Поскольку полное излечение пациентов ЯК достигается только путем удаления толстой кишки (колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный пациент должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии. ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии [6].

Пациентам с легкой и среднетяжелой атакой проктита рекомендовано местное лечение (уровень убедительности рекомендаций – C, уровень достоверности доказательств – 5) месалазином или при неэффективности – местное лечение ГКС (уровень убедительности рекомендаций – C, уровень достоверности доказательств – 2). При неэффективности местного лечения рекомендовано подключить пероральные формы месалазина в терапевтической дозе согласно инструкции по применению (ИМП) для достижения ремиссии (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 2). При отсутствии эффекта от пероральных форм месалазина рекомендуется назначение ГКС для достижения ремиссии (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств – 5). В случае рецидива, требующего повторного назначения ГКС, рекомендуется комбинация ГКС с азатиоприном или меркаптопурином для достижения ремиссии (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1). При тяжелом язвенном проктите рекомендуется внутривенное введение ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону 1-2 мг/кг массы тела в сутки, в комбинации с местной терапией месалазином (суппозитории, ректальная пена) или ГКС (ректальная пена будесонида 2 мг в сутки, суппозитории с преднизолоном 10 мг (*ex tempore*) 10 мг 2 раза в сутки) для достижения ремиссии (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств – 5) [6].

При среднетяжелой атаке левостороннего или тотального язвенного колита рекомендуется назначение перорального месалазина в максимальной терапевтической дозе в соответствии с ИМП в комбинации с месалазином в клизмах 4 г/сут для достижения ремиссии (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1). При неэффективности ацетилсалициловой кислоты (АСК) и отсутствии системных признаков воспаления рекомендуется назначение топических ГКС (будесонид, таблетки кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой) (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 2). При неэффективности АСК и при наличии системного воспаления рекомендуется назначение системных ГКС для достижения терапевтического эффекта (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1). При отсутствии эффекта от ГКС в течение 2 недель рекомендуется проведение биологической терапии для достижения ремиссии (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб, тофацитиниб или устекинумаб), начиная с индукционного курса, в дозах, соответствующих инструкции по применению (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 2). При первичной неэффективности ингибиторов TNF-α смена терапии на ведолизумаб, тофацитиниб или устекинумаб для достижения ремиссии (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств – 5). При потере ответа на терапию ингибиторами TNF-α (рецидив ЯК на фоне ранее достигнутой ремиссии) оптимизация терапии в виде увеличения дозы препарата (10 мг/кг инфликсимаба каждые 8 недель, 100 мг голимумаба каждые 4 недели, 80 мг адалимумаба каждые 2 недели) или сокращения интервалов между введениями (инфликсимаб до 4-6 недель, адалимумаб каждую неделю), или назначение препаратов другого механизма действия: ведолизумаба, тофацитиниба или устекинумаба для достижения терапевтического эффекта (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 2). При потере ответа на тофацитиниб в стандартной дозе 10 мг в день оптимизация терапии до 20 мг в день (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств – 4). При рецидиве, возникшем на фоне поддерживающей терапии аналогами пурина, назначение биологической терапии (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб или устекинумаб), а также тофацитиниба (с отменой аналогов пурина согласно ИМП) (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 2) [6].

При тяжелой атаке левостороннего или тотального язвенного колита в качестве первой линии терапии рекомендуется внутривенная терапия ГКС для достижения ремиссии (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1). Если состояние больного в течение 3 дней ухудшается, ставится вопрос о «терапии спасения» или о колэктомии. «Терапия спасения» проводится двумя основными препаратами на фоне сохраняющегося лечения ГКС: инфликсимабом (в дозе 5 мг/кг в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6 неделе) или циклоспорином внутривенно (2–4 мг/кг в течение 7 дней с мониторированием показателей функции почек и определением концентрации препарата в крови). При невозможности назначения инфликсимаба допустимо назначение тофацитиниба с учетом скорости достижения эффекта в соответствии с инструкцией по применению [6].

У пациентов с неустановленным диагнозом сЮА на этапе обследования рекомендуется назначение только НПВП (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств –5). Рекомендуется назначение ГКС при опасных для жизни системных проявлениях (стойкая фебрильная или гектическая лихорадка и/или кардит, и /или пневмонит, и/или серозит) (уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5). Рекомендуется внутрисуставное введение ГКС (при наличии активного моноолигоартрита) в качестве сопутствующей терапии (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2). Пациентам с активным артритом рекомендуется назначение метотрексата (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2). Рекомендуется переключение на лефлуномид при развитии непереносимости метотрексата на любом этапе лечения. Рекомендуется для индукции ремиссии назначение тоцилизумаба или канакинумаба (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1). Рекомендуется для индукции ремиссии при неэффективности монотерапии тоцилизумабом или канакинумабом или в сочетании с метотрексатом или с лефлуномидом переключение на ритуксимаб (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств – 4). Рекомендуется для индукции ремиссии переключение на ингибиторы TNF-α при парциальной неэффективности тоцилизумаба, канакинумаба, ритуксимаба в сочетании с метотрексатом или лефлуномида (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 2) [7].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Тофацитиниб является мощным селективным ингибитором янускиназы (Janus kinase, JAK), который преимущественно ингибирует JAK1 и JAK3. Первый ингибитор JAK тофацитиниб (Яквинус®) был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2012 г. [8]. В России препарат был зарегистрирован в 2013 г. (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и в 2021 г. (таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой).

В Европейском Союзе (ЕС) пероральный прием тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день показан для лечения активного РА средней или тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов с неадекватным ответом, или непереносимостью одного или нескольких болезньмодифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП). В нескольких клинических исследованиях длительностью ≤ 24 мес. показали, что монотерапия тофацитинибом (в качестве терапии первой или второй линии) и комбинированная терапия с сБМАРП (в качестве терапии вторичной или третьей линии) была эффективна в снижении признаков и симптомов заболевания, и улучшения качества жизни, связанного со здоровьем (health-related quality of life, HR-QOL), с преимуществами, сохраняющимися в течение длительной терапии (≤ 96 мес). Монотерапия тофацитинибом ингибировала прогрессирование структурных повреждений у ранее не получавших метотрексат пациентов в течение ≤ 24 мес. лечения, благоприятные эффекты также наблюдались у пациентов, получавших комбинацию тофацитиниба и метотрексата в качестве терапии второй линии в течение 12 мес. В целом пациенты хорошо переносили лечение тофацитинибом в течение ≤ 114 мес., большинство нежелательных явлений (НЯ) были легкой или средней степени тяжести. Профиль переносимости тофацитиниба в целом был аналогичен таковому у биологических БМАРП, у пациентов, получавших тофацитиниб, наиболее частые НЯ относились к инфекциям и инвазиям. Однако заболеваемость опоясывающим лишаем была выше у пациентов, получавших тофацитиниб, чем в общей популяции больных РА, хотя инфекции были клинически управляемыми. Тофацитиниб, добавленный к фоновой терапии метотрексатом, не уступал адалимумабу с точки зрения эффективности, и обе комбинации имели в целом сходный профиль переносимости. Хотя для более определенной оценки положения тофацитиниба относительно биологических БМАРП и других тсБМАРП необходимы дополнительные сравнительные исследования, современные данные указывают на то, что пероральный прием тофацитиниба является полезным вариантом в лечении больных РА [9].

Тофацитиниб является первым ингибитором JAK, одобренным в дозе 5 мг 2 раза в день в ЕС и США для лечения активного псориатического артрита, в этих странах препарат в комбинации с метотрексатом показан пациентам с неадекватным ответом или непереносимостью предшествующей терапии БМАРП. В 2 хорошо спланированных исследованиях фазы III (OPAL Broaden и OPAL Beyond) у пациентов с псориатическим артритом с или без предшествующей терапии ингибиторами TNF-α показали, что тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки (при одновременном применении с метотрексатом) или другой одобренный традиционный сБМАРП значительно снизили выраженность основных клинических признаков/симптомов и инвалидность, обусловленную псориатическим артритом, через 3 мес. лечения, а также уменьшили выраженность кожных проявлений псориаза, энтезита, дактилита, улучшили физическую функцию и снизили степень усталости. Согласно промежуточным данным, улучшение клинических признаков/симптомов сохранялось до 30 мес. в длительном расширенном исследовании OPAL Balance с минимальным рентгенологическим прогрессированием, наблюдаемым после 12 мес. терапии в исследовании OPAL Broaden. Для тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день показали приемлемый профиль переносимости с низкой частотой серьезных инфекций, злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых событий и перфорации ЖКТ в течение 36 мес. Изменения лабораторных показателей в целом оставались стабильными в течение 36 мес. лечения. Хотя для более точной оценки эффективности необходимы дальнейшие исследования, имеющиеся в настоящее время доказательства указывают на то, что тофацитиниб расширяет возможности лечения, доступные для лечения псориатического артрита у пациентов с неадекватным ответом или непереносимостью предшествующей терапии БМАРП [10].

Тофацитиниб является первым препаратом из класса ингибиторов JAK, доступным для лечения ЯК. Эффективность препарата с быстрым началом действия даже в случаях тяжелого колита, пероральный прием, а также возможность использования препарата с перерывами, без проявления иммуногенности, обуславливает целесообразность пересмотра существующих парадигм лечения ЯК [11].

DT-TFC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг – воспроизведенный препарат тофацитиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке, референтному препарату эверолимуса Яквинус® (владелец РУ - Пфайзер Инк, США), имея отличия в качественном и количественном составе пленочной оболочки таблетки и типе целлюлозы микрокристаллической, входящей в состав ядра таблетки. Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-TFC в дозировке 10 мг в сравнении с референтным препаратом Яквинус® в дозировке 10 мг, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-TFC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Яквинус®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (Пфайзер Инк, США).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата тофацитиниба позволит снизить цену современной терапии РА, псориатического артрита и ЯК.

## 1.8. Ожидаемые показания к применению

* ***Ревматоидный артрит***

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

* ***Псориатический артрит***

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

* ***Анкилозирующий спондилоартрит***

Тофацитиниб показан для лечения взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС) с неадекватным ответом на традиционную терапию.

* ***Бляшечный псориаз***

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

* ***Язвенный колит***

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

* ***Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит***

Тофацитиниб показан для активного пЮИА у пациентов в возрасте 2 лет и старше.

## Список литературы

1. PubChem. Tofacitinib [Electronic resource]. URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9926791 (accessed: 03.08.2022).

2. Ассоциация ревматологов России. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации [Electronic resource]. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250\_2 (accessed: 03.08.2022).

3. Общероссийская общественная организация “Российское общество дерматовенерологов и косметологов.” Псориаз артропатический. Псориатический артрит. Клинические рекомендации [Electronic resource]. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/562\_2 (accessed: 03.08.2022).

4. Анкилозирующий спондилит. Клинические рекомендации. [Electronic resource] // medi.ru. URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/ankiloziruyuschij-spondilit\_13858/ (accessed: 26.10.2022).

5. Псориаз. Клинические рекомендации [Electronic resource]. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/234\_1.

6. Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. Язвенный колит. Клинические рекомендации [Electronic resource]. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193\_1 (accessed: 03.08.2022).

7. Юношеский артрит с системным началом. Клинические рекомендации [Electronic resource]. URL: https://aspirre-russia.ru/upload/medialibrary/ddb/%D0%9A%D0%A0%20%D1%81%D0%AE%D0%98%D0%90\_%D0%90%D0%94%D0%A0.pdf.

8. Tofacitinib Tablets: Indications, Side Effects, Warnings [Electronic resource] // Drugs.com. URL: https://www.drugs.com/cdi/tofacitinib-tablets.html (accessed: 19.09.2022).

9. Dhillon S. Tofacitinib: A review in rheumatoid arthritis // Drugs. 2017. Vol. 77, № 18. P. 1987–2001.

10. Paik J., Deeks E.D. Tofacitinib: A review in psoriatic arthritis // Drugs. 2019. Vol. 79, № 6. P. 655–663.

11. Fernández-Clotet A., Castro-Poceiro J., Panés J. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis // Expert Rev. Clin. Immunol. Taylor & Francis, 2018. Vol. 14, № 11. P. 881–892.

# 2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

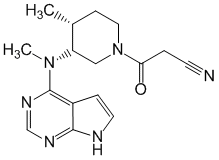
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

C16H20N6O

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2‑1.** Структурная формула тофацитиниба



**Молекулярная масса:** 312,37 г/моль.

### 

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Тофацитиниб представляет собой желтую пену, тофацитиниба моноцитрат – белые кристаллы с температурой плавления 199-206°C. Растворимость тофацитиниба в воде составляет 155,1 мг/л при 25°C. Коэффициент распределения «октанол-вода» равен 1,808.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-TFC планируется выпускать в дозировках 5 и 10 мг.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2‑1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-TFC во всех дозировках.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Компонент** | **Для дозировки** | |
| **5 мг** | **10 мг** |
| *Действующее вещество:* | | |
| Тофацитиниба цитрата в пересчете на тофацитиниб | 8,078 мг 5,00 мг | 16,155 мг 10,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 200 | 122,615 мг | 245,230 мг |
| Лактозы моногидрат | 61,307 мг | 122,615 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 6,000 мг | 12,000 мг |
| Магния стеарат | 2,000 мг | 4,000 мг |
| **Масса таблетки без оболочки:** | **200,00 мг** | **400,00 мг** |
| *Пленочная оболочка:* | | |
| Опадрай II 85F48105, белый Готовое пленочное покрытие [поливиниловый спирт – 46,9 %; макрогол 3350\* – 23,6 %; тальк – 17,4 %; титана диоксид – 12,1 %] | 6,00 мг | 12,00 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой** | **206,00 мг** | **412,00 мг** |

Препарат DT-TFC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке, референтному препарату эверолимуса Яквинус® (владелец РУ - Пфайзер Инк, США), имея отличия в качественном и количественном составе пленочной оболочки таблетки и типе целлюлозы микрокристаллической, входящей в состав ядра таблетки.

В планируемом клиническом исследовании биоэквивалентности будет использоваться дозировка 10 мг. Сопоставление составов DT-TFC (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Яквинус® (Пфайзер Инк, США), представлено ниже (Таблица 2‑2).

**Таблица 2‑2.** Сопоставление составов препарата DT-TFC (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Яквинус® (Пфайзер Инк, США) в дозировке 10 мг.

| **Компонент** | **Дозировка 10 мг** | |
| --- | --- | --- |
| **DT-TFC** | **Яквинус®** |
| *Действующее вещество:* | | |
| Тофацитиниба цитрат (в пересчете на тофацитиниб) | 16,155 мг 10,00 мг | 16,155 мг 10,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая\*\* | 245,230 мг | 245,230 мг |
| Лактозы моногидрат | 122,615 мг | 122,615 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 12,000 мг | 12,000 мг |
| Магния стеарат | 4,000 мг | 4,000 мг |
| **Масса таблетки без оболочки:** | **400,00 мг** | **400,00 мг** |
| *Пленочная оболочка:* | | |
| Опадрай II 85F48105, белый Готовое пленочное покрытие [поливиниловый спирт – 46,9 %; макрогол 3350\* – 23,6 %; тальк – 17,4 %; титана диоксид – 12,1 %] | 12,00 мг | - |
| Опадрай голубой [гипромеллоза – 40,0 %; титана диоксид – 22,7 %; лактозы моногидрат – 21,0 %; макрогол – 8,0 %; триацетин – 6,0 %; алюминиевый лак на основе индигокармина – 2,0 %; алюминиевый лак на основе бриллиантового голубого – 0,3 %] | - | 12,00 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой** | **412,00 мг** | **412,00 мг** |
| **Примечание:**  \* макрогол с молекулярной массой 3350.  \*\* В состав препарата DT-TFC входит целлюлоза микрокристаллическая тип 200;  В состав препарата Яквинус® входит целлюлоза микрокристаллическая (PH102). | | |

Для доказательства эквивалентности препарата DT-TFC (АО «Р-фарм», Россия) были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Яквинус® (Пфайзер Инк, США) в дозировке 10 мг. Исследование проводили с использованием прибора типа «Вращающаяся корзинка» в условиях скорости вращения 100 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 900 мл.

Для испытания использовали три среды растворения: 0,1 М раствор хлороводородной кислоты (среда по НД), ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Анализ проб в точках 10, 15, 20, 30, 45 мин выполняли методом ВЭЖК.

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата, наблюдалось высвобождение более 85 % действующего вещества во всех средах растворения в течение 15 минут, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки (в соответствии с требованиями Методических указаний Минздравсоцразвития «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»).

Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены ниже (Таблица 2‑3, Рисунок 2‑2, Рисунок 2‑3, Рисунок 2‑4).

**Таблица 2‑3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-TFC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг в сравнении с препаратом Яквинус®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество высвободившегося действующего**  **вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-TFC** **(серия 011122)** | **Яквинус®**  **(серия FJ4524)** |
| 0,1 М хлороводородная кислота (среда НД) | 10 | 97,0 | 95,6 |
| 15 | 101,0 | 97,0 |
| 20 | 101,0 | 98,5 |
| 30 | 100,6 | 100,8 |
| 45 | 100,8 | 101,3 |
| ***фактор подобия f2*** | | **эквивалентно без математической оценки** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 10 | 99,2 | 94,3 |
| 15 | 100,5 | 96,0 |
| 20 | 100,1 | 98,1 |
| 30 | 100,7 | 100,6 |
| 45 | 99,3 | 100,8 |
| ***фактор подобия f2*** | | **эквивалентно без математической оценки** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 10 | 95,8 | 92,5 |
| 15 | 97,4 | 95,0 |
| 20 | 100,2 | 96,6 |
| 30 | 100,9 | 99,5 |
| 45 | 101,3 | 100,8 |
| ***фактор подобия f2*** | | **эквивалентно без математической оценки** | |

**Рисунок 2‑2.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-TFC и Яквинус® в дозировке 10 мг в 0,1 М хлороводородной кислоте.

**Рисунок 2‑3.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-TFC и Яквинус® в дозировке 10 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2‑4.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-TFC и Яквинус® в дозировке 10 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

Таким образом, по результатам проведения ТСКР препаратов DT-TFC (АО «Р-фарм», Россия) и Яквинус® (Пфайзер Инк, США) в дозировке 10 мг показана эквивалентность растворения для всех 3-х сред растворения, что подтверждает эквивалентную кинетику растворения препаратов и позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов.

### 2.2.4. Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг.

По 56 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

На банку наклеена самоклеящаяся этикетка.

Каждая банка помещена в пачку из картона коробочного.

## 2.3. Правила хранения и обращения

### 2.3.1. Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 25ºС.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

## Список литературы

1. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения по теме: «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «ТОФАЦИТИНИБ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг» с препаратом «Яквинус® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг» от 18 ноября 2022 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Доклинических исследований препарата DT-TFC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг (АО «Р-Фарм», Россия), не проводилось. Так как препарат DT-TFC (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат тофацитиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Яквинус®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг (Пфайзер Инк., США), которому DT-TFC полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственным формам и дозировкам, имея отличия в качественном и количественном составе пленочной оболочки таблетки и типе целлюлозы микрокристаллической, входящей в состав ядра таблетки. В связи с этим, ниже приводятся данные доклинических исследований оригинального препарата тофацитиниба.

Для тофацитиниба доступны результаты исследований первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики, фармакологической безопасности и фармакодинамических взаимодействий.

Тофацитиниб является первым в своем классе ингибитором JAK. Механизм действия тофацитиниба включает ингибирование JAK1, JAK2 и JAK3 с меньшей ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы 2 (Tyrosine Kinase, TyK2). Ингибирование этих киназ уменьшает высвобождение воспалительных цитокинов, что, в свою очередь, уменьшает активацию и пролиферацию лимфоцитов [1]. В ходе наноиндентирования установили, что тофацитиниб увеличивал плотность кортикального слоя и трабекулярной части кости в модели адъювантного артрита у крыс. Однако в ходе микрокомпьютерной томографии и испытания на трехточечный изгиб определили, что тофацитиниб не препятствовал эффектам артрита в отношении плотности кортикального слоя и трабекулярной части кости, и механических свойств костной ткани [2]. На крысах в модели адъювантного артрита установили, что пероральное введение тофацитиниба в дозе 6,2 мг/кг один раз в день с 16 по 23 день после индукции патологии приводило к выраженному снижению отека, воспаления и опосредованной остеокластами резорбции костной ткани. Данные эффекты коррелировали с уменьшением числа клеток кластера дифференцировки (cluster of differentiation, CD) 68/ED-1, CD3 и содержания лиганда рецептора-активатора ядерного фактора кВ RANKL в тканях лап; уровни IL -6 (транскрипт и белок) быстро уменьшались в тканях лапы в течение 4 ч после первого введения, тогда как уровень RANKL снижался. Тофацитиниб не влиял на дифференцировку или функцию остеокластов человека, но снижал продукцию Т-лимфоцитами RANKL зависимым от концентрации образом [3]. На крысах с адъювантным артритом установили, что тофацитиниб, вводимый внутрижелудочно в дозе 6,2 мг/кг с 7 по 29 дни после индукции заболевания, заметно улучшал клиническое состояние. Уменьшение выраженности воспаления суставов и снижение уровня CРБ в сыворотке крови коррелировали с клиническими проявлениями у крыс, получавших терапию. Тофацитиниб значительно снижал количество CD4+интерферон (interferon, IFN)-γ+ Т-клеток и уровень матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) IL-1 в селезенке крыс [4].

Тофацитиниб не оказывал неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую, дыхательную, почечную функции или функции ЖКТ в отдельных исследованиях фармакологической безопасности. При пероральном введении тофацитиниба мышам наблюдали снижение спонтанной активности при высоких (100 мг/кг) дозах, свидетельствующих о потенциальной нейротоксичности. Однако это наблюдение коррелировало с признаками общей токсичности, и стимулирования или ингибирования судорог не наблюдали [1].

На крысах с адъювантным артритом установили аддитивный эффект тофацитиниба и дексаметазона, вводимых подкожно в дозе 1,5 и 0,225 мг/кг соответственно, с фактором взаимодействия, составившим 0,76 [5]. В исследовании *in vitro* различия в зависимости от пола и вида были обнаружены во взаимодействиях дексаметазона и тофацитиниба с синергическим эффектом для лимфоцитов мужчин, и аддитивным и антагонистическим эффектом для лимфоцитов женщин и самок крыс [6].

В фармакокинетических исследованиях тофацитиниба у крыс, кроликов, собак и обезьян продемонстрировали быстрое всасывание после перорального введения с коротким периодом полувыведения (T1/2), находившимся в интервале от 0,6 до 2,8 ч для всех видов. Тофацитиниб связывался с белками в минимальной или умеренной степени у мышей (67%), крыс (85%), собак (80%), обезьян (65%) и человека (62%). После перорального введения крысам тофацитиниб выводился как через почки (~50%), так и с фекалиями (~ 50%). У кроликов и обезьян тофацитиниб после перорального приема в основном выводился с мочой (~ 56%) и в меньшей степени с фекалиями (~30%). Основными ферментами, участвующими в метаболизме тофацитиниба в микросомах печени человека *in vitro*, были изоформы цитохрома P450 (cytochrome P450, CYP) 3A4/3A5 и CYP2C19 [12]. На крысах установили, что низкая биодоступность (F) тофацитиниба в первую очередь обусловлена эффектами первого прохождения через печень и кишечник [7]. На крысах установили, что предварительное внутрижелудочное введение нарингенина в дозе 150 мг/кг/сут в течение 2 недель до однократного внутрижелудочного введения тофацитиниба в дозе 5 мг/кг приводило к статистически значимому повышению площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до 24 ч после введения (AUC(0-24)) тофацитиниба с 1222,81 ± 222,07 до 2016,27 ± 481,62 нг\*ч/мл (p < 0,05). По сравнению с контрольной группой, время достижения максимальной концентрации (Tmax) тофацитиниба было увеличено с 0,75 ± 0,29 до 3,00 ± 0,00 ч (p < 0,05), а среднее время удерживания в течение 24 ч (MRT(0-24))тофацитиниба увеличилось с 4,90 ± 0,51 до 6,57 ± 0,66 ч (p < 0,05), но общий плазменный клиренс (CL) тофацитиниба у животных, предварительно получавших нарингенин, был статистически значимо снижен с 4,10 ± 0,72 до 2,42 ± 0,70 л/ч/кг (p < 0,05) [8]. Более высокая площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и более медленный внепочечный клиренс (CLNR) тофацитиниба после внутривенного и перорального введения крысам объяснялись неконкурентным ингибированием вориконазолом метаболизма тофацитиниба, осуществляющегося с участием CYP3A1/2 и CYP2C11 [9].

Исследования общей токсичности были проведены на крысах (однократная доза, 2-недельные, 6-недельные и 6-месячные токсикологические исследования при пероральном введении) и яванских макаках (однократная доза, 2-недельные, 1-месячные и 39-недельные токсикологические исследования при пероральном введении). В 6-месячном исследовании токсичности при пероральном введении на крысах, в котором животным вводили тофацитиниб в дозе 1, 10 или 100 мг/кг/сут, или носитель, органами-мишенями являлись: лимфатические узлы (лимфоцитарное истощение и атрофия), тимус (лимфоцитарное истощение и атрофия), селезенка (лимфоцитарное истощение и атрофия), костный мозг (снижение клеточности), надпочечники (вакуолизация коры), ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка), печень (увеличение активности ферментов печени и гипертрофия) и легкие (гистиоцитоз, возможной причиной которого была иммуносупрессия), кроме того, определили изменения показателей клинического анализа крови (снижение количества лейкоцитов и эритроцитов). В целом, чем дольше была продолжительность токсикологических исследований на крысах, тем тяжелее были признаки токсичности (например, в более коротких исследованиях показали лимфоидное истощение, а в исследовании хронической токсичности – атрофию органов лимфатической системы). На основании 6-месячного исследования токсичности при пероральном введении у крыс с атрофией органов лимфатической системы, с эффектами в отношении ЖКТ и гистиоцитозом легких, доза, не оказывающая явного нежелательного действия (no observed adverse effect level, NOAEL), соответствовала низкой исследуемой дозе (1 мг/кг/сут), с которой ассоциировалась AUC(0-24), равная 765 и 742 нг\*ч/мл для самцов и самок соответственно [1].

В 39-недельном исследовании токсичности при пероральном введении у обезьян, в котором животным вводили тофацитиниб в дозе 0, 0,25, 1 и 5 мг/кг два раза в сутки (суточная доза составила 0,5, 2 и 10 мг/кг соответственно), признаки токсичности включали тяжелую иммуносупрессию, приводящую к инфекциям, и снижение иммунологического надзора, что привело к развитию лимфом у 3 животных при дозе 10 мг/кг/сут и гематологическим изменениям (снижению количества лейкоцитов, лимфоцитов, эритроцитов, гематокрита и уровня гемоглобина). Органами-мишенями токсичности являлись селезенка (вирусные включения и лимфоцитарная гиперплазия), тимус (лимфоцитарная гиперплазия), лимфатические узлы (лимфоцитарная гиперплазия), костный мозг (эритроидная гиперплазия) и желудок (вирусные включения, воспаление-вторичные инфекции). В более коротких исследованиях на обезьянах зарегистрировали общее лимфоцитарное истощение в органах лимфатической системы, а в длительных введение тофацитиниба приводило к лимфоцитарной гиперплазии. Лимфомы были положительными по кодируемому малой рибонуклеиновой кислотой (РНК) 1 вирусу Эпштейна-Барра, и по ядерному антигену вируса Эпштейна-Барра (Epstein Barr Nuclear Antigen, EBNA)-2, что указывает на то, что эти лимфомы были связаны с лимфокриптовирусной инфекцией. NOAEL определили соответствующей средней дозе (2 мг/кг/сут или 1 мг/кг два раза в день). Заключение было сделано на основании того, что наблюдаемые данные в отношении гематологических показателей и лимфатической системы являлись ожидаемыми фармакологическими эффектами. Эти результаты наблюдались при низких и средних дозах, но не считались дозолимитирующими. Дозолимитирующая токсичность была сочтена тяжелой иммуносупрессией, приводящей к развитию лимфом у обезьян при введении в высокой дозе 10 мг/кг/сут (5 мг/кг два раза в день) или 2 мг/кг/сут (1 мг/кг два раза в день), NOAEL ассоциировалась с AUC(0-24), равными 397 и 652 нг\*ч/мл для самцов, и самок соответственно [1].

Исследования ювенильной токсичности при пероральном введении были проведены на крысах (1 мес.) и яванских макаках (39 недель). Крысам перорально вводили тофацитиниб в дозах 1, 10 и 100 мг/кг/сут или носитель. В этих исследованиях изучали влияние тофацитиниба только на органы иммунной системы. Новых данных или более тяжелых признаков токсичности у молодых животных по сравнению с таковой у взрослых крыс не наблюдали. Мишенями токсичности были показатели клинического анализа крови (снижение количества лейкоцитов, эритроцитов и лимфоцитов), тимус (лимфоидное истощение), селезенка (уменьшение количества лимфоцитов) и лимфатические узлы (лимфоидное истощение). Токсикокинетической оценки в этом исследовании не проводили [1].

В 39-недельном исследовании на неполовозрелых обезьянах животным перорально вводили тофацитиниб в дозе 0,5, 2 и 10 мг/кг/сут, разделенной на 2 введения (те же дозы, что и в исследовании хронической токсичности на взрослых обезьянах) или носитель. При этом оценивались основные системы органов, но стандартных гистопатологических исследований не проводили. Это считалось приемлемым для целей данного исследования. В ходе исследования не наблюдали ни развития лимфом, ни преждевременной гибели или влияния лекарственного средства на сердечно-сосудистую систему (в том числе изменений на электрокардиограмме [ЭКГ]). По сравнению с результатами исследования хронической токсичности на взрослых обезьянах, потенциально новой находкой в исследовании на неполовозрелых обезьянах было увеличение очагов инфильтрации воспалительными клетками в сердце при высоких дозах. Мишенями являлись: показатели клинического анализа крови (снижение количества лейкоцитов, эритроцитов и лимфоцитов), селезенка (лимфоцитарная гиперплазия), костный мозг (лимфоидные фолликулы), лимфатические узлы (лимфоцитарная гиперплазия) и сердце (очаги инфильтрации воспалительными клетками). Поскольку эти наблюдения были аналогичны тем, которые отмечали в исследовании хронической токсичности у взрослых обезьян, и эти результаты со стороны крови и лимфатической системы являются ожидаемыми фармакологическими эффектами, которые не считаются дозолимитирующими, дозолимитирующая токсичность была определена на основании наличия очагов инфильтрации воспалительными клетками в сердце. Следовательно, NOAEL определили равной 2 мг/кг/сут (1 мг/кг два раза в день), что ассоциировалось с AUC(0-24), составившей 424 нг\*ч/мл [1].

Стандартная батарея генетической токсикологии для тофацитиниба включала тест на обратные мутации бактерий, анализ хромосомных аберраций *in vitro* на лимфоцитах человека и микроядерный анализ на крысах *in vivo*. В тесте обратных мутаций бактерий и микроядерном анализе *in vivo* на крысах результаты оценки тофацитиниба были отрицательными. Однако для тофацитиниба показали статистически значимое увеличение хромосомных аберраций в культивируемых лимфоцитах человека в 3-часовом тесте с метаболической активацией, но без метаболической активации результат оценки был отрицательным. Положительный ответ отмечали при концентрации ≥ 1700 мкг/мл, что соответствовало супрессии митотической активности на 48%. Дополнительно были проведены следующие тесты: анализ прямых мутаций в Х-сцепленном гене гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (hypoxanthineguanine phosphoribosyl transferase, HGPRT) в клетках яичника китайского хомяка (Chinese Hamster Ovary, CHO) *in vitro* для оценки мутации в генах млекопитающих и анализ внепланового синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в гепатоцитах крыс *in vivo*, результаты которых были отрицательными. На основании совокупности доказательств заключили, что тофацитиниб не обладает генотоксическим потенциалом [1].

Канцерогенный потенциал тофацитиниба оценивали в 2-летнем исследовании на крысах и в 6-месячном исследовании на трансгенных мышах rasH2. В исследовании на крысах результаты были специфичны для пола и включали увеличение частоты аденом интерстициальных клеток в яичках у самцов, доброкачественных тимом у самок и злокачественных гиберном у самок. Тофацитиниб не обладал канцерогенными свойствами на трансгенных мышах rasH2. Повышение частоты развития лимфом наблюдали в ходе 39-недельного общего токсикологического исследования на взрослых яванских макаках [1].

Проведена батарея исследований репродуктивной токсичности тофацитиниба для оценки влияния на фертильность самцов и самок крыс, эмбриофетальное развитие крыс и кроликов, и пери- и постнатальное развитие крыс. В исследовании влияния на женскую фертильность тофацитиниб повышал постимплантационные потери и снижал частоту наступления беременности из-за уменьшения количества желтых тел, мест имплантации, повышения частоты ранней резорбции, и потерь в пре- и постимплантационный период [1].

Оценка фертильности самцов была неадекватной. Самцам вводили тофацитиниб в течение 63 дней, затем введение было остановлено, и самцы не подвергались воздействию препарата в течение 1 мес. Из-за короткого T1/2 (от 0,6 до 2,8 ч) элиминация лекарственного средства происходила быстро. Спаривание самцов проводили через 1 мес. после введения, когда экспозиция тофацитинибом уже отсутствовала. Неблагоприятных последствий для спаривания или беременности у самок, не получавших тофацитиниб, не наблюдали. Продолжительность введения на момент спаривания была недостаточной для воздействия тофацитинибом на полный цикл сперматогенеза [1].

Тофацитиниб обладал тератогенными свойствами как у крыс, так и у кроликов. Следовательно, лекарственное средство относится к категории C для применения при беременности. У крыс отмечали увеличение постимплантационных потерь, состоящих из ранних и поздних резорбций, и, как следствие, снижение числа жизнеспособных плодов, наблюдали уменьшение массы матки. Тератогенные эффекты включали анасарку, мембранозный дефект межжелудочковой перегородки и многочисленные пороки развития скелета. У кроликов тератологические находки включали торакогастрошизис, омфалоцеле, микростомию, микрофтальмию, мембранозую межжелудочковую перегородку, отсутствие желчного пузыря и множественные пороки развития скелета [1].

Тофацитиниб не влиял на развитие потомства, стандартные показатели оценки развития, рост, половое или поведенческое развитие в исследовании пери- и постнатальной токсичности у крыс. Тофацитиниб обнаружили в грудном молоке лактирующих крыс [1].

Тофацитиниб не обладал фототоксичностью и не вызывал кожной сенсибилизации.

## 3.1. Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Тофацитиниб (лабораторный шифр CP-690550) представляет собой ингибитор тирозинкиназ семейства JAK, действие которого более специфично для активности киназ JAK1, JAK2 и JAK3, чем для TyK2. На основании накопленных знаний о местоположении в клетке и действиях тирозинкиназ семейства JAK, выяснили, что CP-699550 способен влиять на развитие и функцию миелоидных и эритроидных клеток, прерывая сигнальный путь от цитокинового рецептора к передатчику сигнала и активатору транскрипции (signal transducers and activators of transcription, STAT) за счет ингибирования внутриклеточной активности JAK, связанной с рецепторами цитокинов. В ходе исследований подтверждено, что ингибирование активности JAK тофацитинибом снижает клеточный ответ на передачу цитокиновых сигналов (IL-2, -4, -6, -10, -15 и -21), что приводит к снижению синтеза и секреции дополнительных цитокинов и других медиаторов воспаления [1].

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

#### 3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro*

Ингибирование активности JAK тофацитинибом снижало клеточный ответ на цитокиновые сигналы (IL-2, -4, -6, -10, -15 и -21 с медианной ингибирующей концентрацией [median inhibitory concentration, IC50] ≤ 500 нмоль/л для клеточных форм, то есть гомо- или гетеродимеров JAK), что приводило к снижению синтеза и секреции дополнительных цитокинов и других медиаторов воспаления [1].

Для тофацитиниба показали селективность с IC50 3,2, 4,1 и 1,6 нмоль/л для JAK1, 2 и 3 соответственно. Сродство к TyK2 было ниже, IC50 составила 34 нмоль/л. Все остальные протестированные киназы имели IC50 > 1 мкмоль/л. В клеточных моделях тофацитиниб подтвердил свою селективность в отношении JAK1/3 и в меньшей степени в отношении JAK2 [10].

#### 3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo*

В ходе исследования 160531 изучили эффекты тофацитиниба в модели адъювантного артрита у молодых самок крыс. Артрит у животных индуцировали 3-кратным введением в основание хвоста 50 мкл суспензии инактивированных нагреванием *Mycobacterium butyrium* (15 мг/мл) в сквалановом масле. На 15 день после иммунизации у крыс определяли массу тела, объем лап и рандомизировали на 2 группы по 7–8 особей в каждой, так что объем лап животных в каждой группе существенно не отличался. Животные из первой группы получали перорально тофацитиниб в дозе 6,2 мг/кг один раз в день с 16 по 22 день исследования, а крысы из второй группы – носитель. Крыс умерщвляли через 4 ч после введения лекарственного средства или носителя на 16, 20 или 23 дни, или через 24 ч после введения лекарственного средства или носителя на 17 день. После умерщвления проводили гистологический анализ образцов тканей левых задних лап с окраской гематоксилин-эозином для общей оценки и толуидиновым синим для оценки изменений хрящевой ткани. С использованием иммуногистохимической окраски определяли T-лимфоциты CD3+ и макрофаги ED-1/CD68. Выраженность резорбции костной ткани определяли по 6-балльной шкале от 0 при отсутствии до 5 баллов при тяжелых изменениях. Степень повреждения хрящевой ткани определяли также по 6-балльной шкале от 0 при нормальном строении до 5 баллов при выраженных изменениях [1].

На 16 день через 4 ч после введения тофацитиниба или носителя отсутствие повреждений хряща голеностопного сустава (0 баллов) зарегистрировали у 71 и 43% животных из групп тофацитиниба и носителя соответственно. У других животных из группы носителя степень повреждения составила 5, 4, 4 и 1 балл, а у двух других крыс из группы тофацитиниба – 4 балла в каждом случае. На 17 день исследования отсутствие повреждения хрящевой ткани наблюдали у 60% животных из каждой группы, у других крыс из группы тофацитиниба степень повреждения составила 3 и 4 балла, а у других животных из группы носителя – 3, 1 и 1 балл. На 20 день повреждения хрящевой ткани отсутствовали у 57 и 71% животных из групп носителя и тофацитиниба соответственно, а у остальных крыс выраженность повреждения составила 4, 4 и 4 в группе носителя, и 3 и 1 в группе тофацитиниба. При оценке повреждения хрящевой ткани суставов пальцев через 4 ч после введения исследуемого лекарственного средства или носителя на 16 день, а также на 17, 20 и 23 дни ни у одного из животных изменений не выявили. При оценке степени резорбции костной ткани через 4 ч после введения исследуемого лекарственного средства или носителя на 16 день у 1 и 2 крыс из групп носителя или тофацитиниба изменений не выявили, у других животных из группы носителя степень изменений составила 5, 4, 3, 3, 4 и 3 балла, а у других крыс из группы тофацитиниба – 4, 4, 5, 5 и 2 балла. На 17 день исследования изменения отсутствовали у 1 крысы из каждой группы, выраженность изменений у других животных из группы носителя равнялась 3, 3, 2 и 2 балла, а у других крыс из группы тофацитиниба – 4, 3, 4 и 3 балла. На 20 день отсутствие изменений определили у 2 животных из группы носителя и у 3 крыс из группы тофацитиниба. У других животных из группы носителя выраженность изменений составила 4, 5, 5, 1 и 4 балла, а у других крыс из группы исследуемого лекарственного средства – 1, 4, 4 и 2 балла. На 23 день у всех животных из группы носителя (контрольная группа) зарегистрировали изменения, выраженность изменений составила 5, 3, 4 и 3 балла. У 4 крыс группы тофацитиниба изменений не обнаружили, а у 1 животного степень изменений равнялась 1 баллу [1].

Исследователи пришли к выводу, что в связи с наличием некоторых недостатков дизайна и статистической обработки результатов данного исследования (в том числе, отсутствие возможности определения, были ли изменения хряща до введения лекарственного средства/плацебо, короткие сроки исследования для данной модели артрита, а также отсутствие учета вариабельности и определения статистической значимости), полученных результатов недостаточно для подтверждения отсутствия или положительного влияния тофацитиниба на повреждение хрящевой ткани [1].

В исследовании 160243 изучили эффекты тофацитиниба в отношении повреждения хрящевой ткани в модели коллаген-индуцированного артрита у самцов мышей линии DBA/1J (возраст 8–12 недель). Артрит индуцировали введением 50 мкг полученного от цыплят коллагена 2 типа в полном адъюванте Фрейнда в основание хвоста в день 0. Бустер-дозу мыши получали на 21 день при инъекции 50 мкг полученного от цыплят коллагена 2 типа в неполном адъюванте Фрейнда в основание хвоста. В эксперименте использовали также мышей, не получавших иммунизацию, для определения исходных показателей. На 45 день для каждой лапы мышей определяли выраженность признаков артрита по 3-балльной шкале, по которой 1 балл соответствовал покраснению или отеку пальцев лапы, 2 балла – выраженному отеку всей лапы или деформации, а 3 балла – анкилозу суставов. Максимальный показатель для каждого животного составлял 12 баллов. Затем мышей рандомизировали на 2 группы таким образом, что тяжесть артрита у животных из исследуемых групп существенно не отличалась. Мышам из опытной группы вводили перорально CP-690550-10 (тофацитиниб в форме водной суспензии в носителе, состоящем из 5% метилцеллюлозы и 0,025% Твин-80) в дозе 50 мг/кг 2 раза в день (суточная доза 100 мг/кг) с 48 по 55 дни исследования. Животные из контрольной группы 2 раза в день получали носитель. Мышей умерщвляли через 4 или 12 ч после введения лекарственного средства или носителя на 48 день, или через 4 ч после введения тофацитиниба или носителя на 49 день или 55 день с отбором образцов тканей лап для гистопатологической оценки суставов. Окраску толуидиновым синим использовали для оценки изменений хрящевой ткани. Иммуногистохимическим методом определяли фенотип клеточных инфильтратов (F4/80, СВ3). Степень повреждения хрящевой ткани определяли по 6-балльной шкале от 0 при нормальном строении до 5 баллов при выраженных изменениях. При анализе результатов (Таблица 3‑1) также отметили, что определение эффекта тофацитиниба в отношении хряща затруднено, поскольку невозможно отличить, было ли у животного повреждение хряща до лечения тофацитинибом, и оно снижалось под действием тофацитиниба, или хрящ животных не был поврежден [1].

Таблица 3‑1. Эффекты тофацитиниба в модели коллаген-ассоциированного артрита у мышей.

| **Временная точка** | **Количество животных без изменений хряща** | | **Индивидуальные оценки изменений хряща** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Носитель** | **CP-690550** | **Носитель** | **CP-690550** |
| Правый лучезапястный сустав | | | | |
| Через 4 ч после введения на 48 день (исходно) | 3 из 8 (38%) | 2 из 8 (25%) | 0, 0, 0, 4, 3, 4, 2,4 | 0, 0, 1, 4, 5, 3, 2, 3 |
| Через 12 ч после введения на 48 день (день 1 лечения) | 2 из 8 (25%) | 1 из 8 (12%) | 0, 0, 3, 1, 5, 3, 3, 3 | 0, 4, 5, 4, 4, 4, 2, 2 |
| Через 4 ч после введения на 49 день (день 2 лечения) | 4 из 8 (50%) | 4 из 8 (50%) | 0, 0, 0, 0, 3, 5, 5, 4 | 0, 0, 0, 0, 4, 5, 5, 3 |
| Через 4 ч после введения на 55 день (день 8 лечения) | 2 из 8 (25%) | 4 из 8 (50%) | 0, 0, 5, 4, 3, 5, 5, 3 | 0, 0, 0, 0, 5, 2, 5, 5 |
| Левый лучезапястный сустав | | | | |
| Через 4 ч после введения на 48 день (исходно) | 2 из 8 (25%) | 5 из 8 (62%) | 0, 0, 3, 1, 4, 4, 3, 2 | 0, 0, 0, 0, 0, 2, 3, 5 |
| Через 12 ч после введения на 48 день (день 1 лечения) | 2 из 8 (25%) | 3 из 8 (38%) | 0, 0, 3, 4, 5, 5, 4, 3 | 0, 0, 0, 2, 4, 4, 2, 4 |
| Через 4 ч после введения на 49 день (день 2 лечения) | 4 из 8 (50%) | 3 из 8 (38%) | 0, 0, 0, 0, 3, 3, 2, 4 | 0, 0, 0, 5, 5, 2, 4, 3 |
| Через 4 ч после введения на 55 день (день 8 лечения) | 2 из 8 (25%) | 2 из 8 (25%) | 0, 0, 4, 3, 4, 5, 5, 3 | 0, 0, 4, 4, 2, 5, 3, 2 |
| Правый голеностопный сустав | | | | |
| Через 4 ч после введения на 48 день (исходно) | 4 из 8 (50%) | 6 из 8 (75%) | 0, 0, 0, 0, 3, 4, 3, 3 | 0, 0, 0, 0, 0, 0, 3, 3 |
| Через 12 ч после введения на 48 день (день 1 лечения) | 4 из 8 (50%) | 3 из 8 (38%) | 0, 0, 0, 0, 2, 1, 4, 3 | 0, 0, 0, 2, 3, 2, 1, 2 |
| Через 4 ч после введения на 49 день (день 2 лечения) | 4 из 8 (50%) | 4 из 8 (50%) | 0, 0, 0, 0, 4, 3, 4, 3 | 0, 0, 0, 0, 2, 2, 4, 3 |
| Через 4 ч после введения на 55 день (день 8 лечения) | 2 из 8 (25%) | 5 из 8 (62%) | 0, 0, 3, 5, 2, 2, 4, 2 | 0, 0, 0, 0, 0, 2, 4, 2 |
| Левый голеностопный сустав | | | | |
| Через 4 ч после введения на 48 день (исходно) | 5 из 8 (62%) | 3 из 8 (38%) | 0, 0, 0, 0, 0, 1, 4, 4 | 0, 0, 0, 3, 4, 3, 2, 3 |
| Через 12 ч после введения на 48 день (день 1 лечения) | 4 из 8 (50%) | 5 из 8 (62%) | 0, 0, 0, 0, 3, 4, 1, 2 | 0, 0, 0, 0, 0, 2, 4, 2 |
| Через 4 ч после введения на 49 день (день 2 лечения) | 3 из 8 (38%) | 3 из 8 (38%) | 0, 0, 0, 4, 4, 4, 3, 3 | 0, 0, 0, 2, 2, 2, 4, 3 |
| Через 4 ч после введения на 55 день (день 8 лечения) | 3 из 8 (38%) | 3 из 8 (38%) | 0, 0, 0, 3, 3, 3, 2, 3 | 0, 0, 0, 3, 3, 3, 4, 5 |

На крысах линии Вистар (n = 50, возраст 8 недель, масса тела около 200 г) в модели адъювантного артрита изучили эффекты тофацитиниба. Животных разделили на 3 группы: группу животных, у которых не индуцировали артрит (n = 20), группу животных с индуцированным артритом, получавших носитель (n = 20), и группу животных с артритом, терапию которых проводили тофацитинибом внутрижелудочно в дозе 10 мг/кг 2 раза в неделю. Лечение начинали через 4 дня после индукции артрита и продолжали до 22 дня после индукции артрита. В ходе наноиндентирования установили, что тофацитиниб увеличивал плотность кортикального слоя и трабекулярной части кости. Однако в ходе микрокомпьютерной томографии и испытания на трехточечный изгиб определили, что тофацитиниб не препятствует эффектам артрита в отношении плотности кортикального слоя и трабекулярной части кости, и механических свойств костной ткани [2].

На самках крыс линии Левис в модели адъювантного артрита установили, что пероральное введение тафацитиниба в дозе 6,2 мг/кг один раз в день с 16 по 23 день после индукции патологии приводило к выраженному снижению отека, воспаления и опосредованной остеокластами резорбции костной ткани. Данные эффекты коррелировали с уменьшением числа клеток CD68/ED-1, CD3 и содержания лиганда рецептора-активатора ядерного фактора кВ RANKL в тканях лап; уровни IL-6 (транскрипт и белок) быстро уменьшались в тканях лапы в течение 4 ч после первого введения, тогда как уровень RANKL снижался. Тофацитиниб не влиял на дифференцировку или функцию остеокластов человека, но снижал продукцию Т-лимфоцитами RANKL зависимым от концентрации образом [3].

На крысах (возраст 7–8 недель) с адъювантным артритом установили, что тофацитиниб, вводимый внутрижелудочно в дозе 6,2 мг/кг с 7 по 29 дни после индукции заболевания, заметно улучшал клиническое состояние по сравнению с состоянием у крыс из контрольной группы, не получавших лечения. Уменьшение выраженности воспаления суставов и снижение уровня CРБ в сыворотке крови коррелировали с клиническими проявлениями у крыс, получавших терапию. Тофацитиниб значительно снижал количество CD4+ IFN-γ+ Т-клеток и уровень мРНК IL-1 в селезенке крыс [4].

### 3.1.3. Вторичная фармакодинамика

Было показано, что ингибирование сигнального пути JAK2 ответственно за гематологические изменения (снижение количества ретикулоцитов на 33% после 2-дневного перорального введения в дозе 5 мг/кг, что соответствует дозе, примерно в 6 раз выше используемой у человека) у обезьян, получавших эритропоэтин [10].

В ходе исследований вторичной фармакодинамики оценивали связывание и активность тофацитиниба в отношении ряда рецепторов, ионных каналов и ферментов. Значительного связывания и активности тофацитиниба в отношении этих соединений не выявили. Эффекты тофацитиниба были высокоселективными для семейства JAK, тофацитиниб не влиял на активность киназ других классов. В ходе скрининга обнаружили несколько рецепторов и ферментов, в отношении которых СР-690550 обладал значительной активностью (ингибирование на > 50%): рецептор мелатонина 3 (Melatonin 3 receptor, MT3) с константой ингибирования (Ki), равной 5,2 мкмоль/л, рецептор фактора роста сосудистого эндотелия 1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1) с Ki, равной 3,7 мкмоль/л, кальмодулинзависимая протеинкиназа 2α (calmodulin dependent protein kinase 2α, CaMK2α) с Ki, равной 12 мкмоль/л, и киназа Lyn A с Ki, равной 2,3 мкмоль/л [1].

Следует отметить, что активность VEGFR1 опосредована передачей сигналов тирозинкиназой и необходима для поддержания целостности сосудов. В ходе исследований острой токсичности в начальной ранней фазе разработки при введении в дозе до 2000 мг/кг регистрировали внутреннее кровоизлияние в ЖКТ и легких, которое, вероятно, явилось причиной гибели. В ходе 6-месячного исследования на крысах при значительно более низких дозах ≤ 100 мг/кг наблюдали нечастые и не дозозависимые случаи кровоизлияния, ассоциированные с атрофией лимфоидных органов (лимфатические узлы, тимус), а также печени и легких. В отчетах эти случаи регистрировали как необъяснимые находки, которые могли быть связаны с ослаблением целостности сосудистой стенки, обусловленным истощением клеток, аноксией и атрофией органов в результате ингибирования тофацитинибом активности VEGFR1 [1].

### 3.1.4. Фармакологическая безопасность

В ходе исследований фармакологической безопасности оценивали острые эффекты тофацитиниба в отношении сердечно-сосудистой системы (*in vitro* и *in vivo*), центральной нервной системы (ЦНС), дыхательной системы, почек и ЖКТ [1].

Наблюдали дозозависимое ингибирование тока ионов в специфических калиевых каналах сердца человека, но при использовании в концентрациях, которые могут наблюдаться после введения в рассматриваемых дозах (30 мкмоль/л или 9372 нг/мл), фармакологически значимое потенциально неблагоприятное ингибирование тока ионов < 4% маловероятно. При использовании в дозах до 10 мкмоль/л (3120 нг/мл) на эффект не влияли электрофизиологические характеристики волокон Пуркинье сердца. Исследования влияния на параметры ЭКГ на обезьянах были включены в долгосрочные токсикологические исследования, но в исследовании на взрослых обезьянах было предоставлено недостаточно информации для адекватного анализа влияния на показатели сердечно-сосудистой системы и параметры ЭКГ. У молодых обезьян (возраст около 1–2 лет) СР-690550 не влиял на сердечно-сосудистую систему и параметры ЭКГ при использовании в дозах 1, 10 и 100 мг/кг/сут. Однако в обоих исследованиях показали, что частота сердечных сокращений (ЧСС) была существенно повышена и обычно составляла 200–250 ударов в минуту у всех животных, включая обезьян из контрольной группы, что, вероятно, было связано со стрессом, обусловленным процедурами исследования и неадекватной адаптацией, что ограничивало возможность точной оценки влияния на QT интервал. Отсутствие значимого влияния тофацитиниба на функцию сердечно-сосудистой системы при введении в терапевтических и сверхтерапевтических дозах (до 100 мг) было подтверждено в исследовании влияния на интервал QT у человека [1].

Тофацитиниб индуцировал небольшое ингибирование тока hERG, но не оказывал влияния на волокна Пуркинье правого предсердия у собак и морских свинок. Для тофацитиниба показали неспецифический миорелаксантный эффект в отношении изолированной аорты крысы с IC50, равной 3 мкмоль/л. *In vivo* тофацитиниб вызывал повышение артериального давления (АД) и ЧСС, а также снижение температуры тела у крыс при экспозиции, соответствующей примерно в 62 раза более высокой Cmax у человека и временное увеличение ЧСС у обезьян при экспозиции, соответствующей в 60 раз более высокой Cmax у человека. Изменений на ЭКГ не наблюдали [10].

У мышей тофацитиниб вызывал снижение двигательной активности при экспозиции, соответствующей примерно 90-кратной Cmax у человека и смерть, судороги, урежение дыхания, утрату рефлексов при экспозиции, соответствующей приблизительно в 280 раз более высокой Cmax у человека. Про- и противосудорожный эффекты не продемонстрировали [10].

В ходе нейроповеденческого исследования у мышей выявили снижение спонтанной активности и признаков общей токсичности при введении в дозах ≥ 100 мг/кг, тофацитиниб не усиливал и не подавлял судорожную активность при внутрибрюшинном введении в дозах до 32 мг/кг. Не выявили существенного влияния СР-690550 на показатели, характеризующие состояние дыхательной системы, функцию почек или время транзита по ЖКТ при однократном введении в дозе до 100 мг/кг [1].

Тофацитиниб ингибировал опорожнение желудка у крыс и увеличивал экскрецию калия и, в меньшей степени, снижал экскрецию хлоридов и объема мочи [10].

### 3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

На самцах крыс линии Левис (возраст 5–6 недель, масса тела 120 г) с адъювантным артритом установили аддитивный эффект тофацитиниба и дексаметазона, вводимых подкожно в дозе 1,5 и 0,225 мг/кг соответственно, с фактором взаимодействия, составившим 0,76 [5].

В исследовании *in vitro* изучили эффекты тофацитиниба и дексаметазона на пролиферацию лимфоцитов периферической крови самцов и самок крыс или человека, стимулированную конканавалином A. Дексаметазон подавлял пролиферацию лимфоцитов в большей степени, чем тофацитиниб, выраженность эффекта зависела от вида и пола. Для дексаметазона показали более выраженное ингибирование пролиферации лимфоцитов крыс по сравнению с показателем для лимфоцитов человека. Антипролиферативное действие тофацитиниба было сопоставимо для лимфоцитов крыс и человека, за исключением более высокой IC50 у самцов крыс. Различия в зависимости от пола и вида были обнаружены во взаимодействиях дексаметазона и тофацитиниба с синергическим эффектом для лимфоцитов мужчин, и аддитивным и антагонистическим эффектом для лимфоцитов женщин и самок крыс [6].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

### 3.2.1. Всасывание

Ранние исследования проводились на видах животных, которые планировались для проведения токсикологических исследований для подтверждения безопасности тофацитиниба (на крысах и обезьянах). Эти исследования проводились одновременно с разработкой методологии определения тофацитиниба в сыворотке крови, плазме крови и моче. Самой изменчивой характеристикой являлась биодоступность (F) тофацитиниба у крыс. Поскольку в основных токсикологических исследованиях концентрации тофацитиниба в крови были определены и рассчитана экспозиция, неопределенность F у крыс не являлась серьезной проблемой, как это было бы, если бы концентрации тофацитиниба в крови были неизвестны [1].

В ходе проведенных исследований рассчитаны фармакокинетические показатели тофацитиниба при однократном внутривенном введении (Таблица 3‑2) [1].

**Таблица 3‑2.** Фармакокинетические показатели тофацитиниба после однократного внутривенного введения крысам, собакам и обезьянам.

| **Вид** | **Пол** | **Носитель** | **Доза, мг/кг** | **CL, мл/мин/кг** | **Vss, л/кг** | **T1/2β, ч** | **AUC(0-∞), нг\*ч/мл** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы | самцы | 70% вода, 20 кремофор, 10% этанол или глицеролформаль | 3 или 10 | 62 ± 14 | 2,6 ± 1,3 | 0,6 ± 0,1 | 840 ± 184\* |
| самцы | 25% сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина | 5 | 29 ± 11 | 1,6 ± 0,3 | 2,8 ± 0,8 | 3200 ± 1170 |
| самки | 42 ± 20 | 1,4 ± 0,2 | 1,8 ± 1,3 | 2730 ± 2200 |
| Собаки | самцы и самки | 60% 0,1 М раствор меглумина, 40% глицеролформаль | 3 | 19 ± 10 | 1,8 ± 0,8 | 1,2 ± 0,1 | 3250 ± 1610 |
| Обезьяны | самцы | глицеролформаль | 3 | 18 ± 4 | 1,7 ± 0,2 | 2,1 ± 0,4 | 2850 ± 543 |
| **Примечание:**  CL – общий плазменный клиренс; Vss – объем распределения в равновесном состоянии; T1/2β – терминальный период полувыведения; AUC(0-∞) – площадь под фармакокинетической кривой от начального момента времени до бесконечности; значения AUC(0-∞)для крыс, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг/кг, были нормализованы до дозы 3 мг/кг; данные представлены в виде среднее значение ± стандартное отклонение. | | | | | | | |

Кроме того, были рассчитаны фармакокинетические показатели после однократного перорального введения тофацитиниба (Таблица 3‑3) [1].

**Таблица 3‑3.** Фармакокинетические показатели тофацитиниба после однократного перорального введения крысам, кроликам, собакам и обезьянам.

| **Вид** | **Пол** | **Доза, мг/кг** | **Носитель** | **Cmax, нг/мл или нг экв/мл** | **Tmax, ч** | **AUC(0-∞), нг\*ч/мл или нг экв/мл** | **T1/2β, ч** | **F, %** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы | самцы | 10 | 0,5% метилцеллюлоза | 261 ± 90 | 0,5 ± 0,3 | 462 ± 143 | н/о | 16,5a |
| самки | 670 ± 514 | 0,5 ± 0,4 | 1138 ± 427 | н/о | 12,3b |
| самцы | 30 | 619 ± 473 | 0,25 ± 0,0 | 940 ± 478 | н/о | 11,2a |
| самцы | 100 | 4390 ± 2490 | 0,9 ± 0,8 | 12000 ± 6460 | н/о | 42,9a |
| самцы | 10 | Вода | 2400 ± 948 | 0,3 ± 0,1 | 2770 ± 837 | 2,0 ± 1,5 | 43,3b |
| самки | 3670 ± 1430 | 0,3 ± 0,0 | 7030 ± 1780 | 1,5 ± 0,2 | 129b |
| самцы | 10c | 0,5% раствор метилцеллюлозы | 796 ± 133 | 0,5 ± 0,0 | 1210 ± 303 | н/о | н/о |
| самки | 2390 ± 187 | 0,5 ± 0,0 | 4690 ± 194 | н/о | н/о |
| Кролики | самки | 30c | 16800 ± 1750 | 0,9 ± 0,3 | н/о | 2,4 ± 0,4 | н/о |
| Собаки | самцы и самки |  | 1020 ± 255 | 0,5 ± 0,4 | 2330 ± 423 | н/о | 43,0 |
| Обезьяны | самцы и самки | 5 | 791 ± 157 | 1,1 ± 0,9 | 2280 ± 338 | н/о | 48,0 |
| самцы | 5c | 513 | 1,5 | 1240 | 1,4 | н/о |
| самки | 783 | 1 | 1820 | 1,2 | н/о |
| **Примечание:**  Cmax – максимальная концентрация в плазме крови; Tmax – время достижения максимальной концентрации в плазме крови; AUC(0-∞) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до бесконечности; T1/2β – терминальный период полувыведения; F – биодоступность; н/о – не определяли; a – рассчитано, исходя из значений, полученных после внутривенного введения в дозе 3 мг/кг самцам; b – рассчитано, исходя из значений, полученных после внутривенного введения в дозе 5 мг/кг; c – получено в исследовании с использованием тофацитиниба, меченого радиоактивным атомом углерода 14C-CP-690550 (кристаллической цитратной соли, данные отражают фармакокинетические параметры исходного соединения (CP-690550)). | | | | | | | | |

Средняя F при пероральном введении крысам была низкой, и составляла 17% у самцов и 12% у самок. Собак использовали в ранних фармакокинетических исследованиях для того, чтобы провести аллометрическое масштабирование, позволяющее прогнозировать фармакокинетику у человека. При пероральном введении тофацитиниба в 0,5% растворе метилцеллюлозы собакам F составила 43%, что намного выше, чем для крыс при введении в том же носителе. У обезьян F составила около 48%. В связи с определенной сопоставимостью F у собак и обезьян значения F у крыс были переоценены. После внутривенного введения тофацитиниба в дозе 5 мг/кг у самцов и самок крыс CL составил 35,6 мл/мин/кг, объем распределения в равновесном состоянии (Vss) – 1,49 л/кг, терминальный период полувыведения (T1/2β) – 2,29 ч без различий в фармакокинетических параметрах между самцами и самками. При пероральном введении в дозе 10 мг/кг выявили небольшое различие максимальной концентрации (Cmax), которая была в 1,5 раза больше у самок (3670 мг/мл), чем у самцов (2400 нг/мл) без различий Tmax (0,31 ч). F СР-690550 после перорального введения у самцов и самок крыс составила 43,3 и 129% соответственно. Это различие (примерно в 2 раза) было достаточно постоянным в токсикологических исследованиях, однако явных половых различий токсичности в ассоциации с этими уровнями не наблюдали. В то время как у самцов обезьян и собак F (43%) была сопоставимой, она отличалась от значения показателя у самцов крыс (17%), рассчитанное же значение для самок превышало теоретически возможное (129%) и контрастировало со значением F для самок крыс (12%). Очевидное объяснение этим результатам, полученным на крысах, отсутствует, поэтому F при пероральном введении окончательно не определена [1].

Gwak et al. (2020) на самцах крыс линии Спрег-Доули (возраст 7–8 недель, масса тела 240–260 г) установили, что у животных с индуцированным стрептозоцином СД AUC тофацитиниба после перорального введения в дозе 20 мг/кг была существенно ниже (55,5%), чем у здоровых крыс. Указанное наблюдение могло быть связано с уменьшением степени всасывания, вызванным более высокой экспрессией Р-гликопротеина и более быстрым кишечным метаболизмом, обусловленным более высокой экспрессией CYP3A1(23) в кишечнике, что привело к снижению F тофацитиниба (33,0%) у крыс с СД [11].

### 3.2.2. Распределение

В исследовании DM2004-690550-041 изучили распределение 14C-CP-690550 в крови и образцах 57 тканей самцов крыс линии Лонг-Эванс до 504 ч после перорального введения в дозе 10 мг/кг (454 мкКи/кг). По одному животному умерщвляли через 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 72, 168 и 504 ч после введения лекарственного средства с последующим проведением авторадиографии всего тела. Нижний предел количественного определения (НПКО) используемой методики составил 1,56 нКи/г или 0,034 мкг экв/г. Достижение Cmax 14C-CP-690550 наблюдали через 0,5 ч в образцах 43 тканей, через 1 ч в образцах 10 тканей и через 12 ч в сосудистой оболочке глаза. 14C-CP-690550 проникал через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) через 0,5 ч и находился по крайней мере в течение 4 ч во всех образцах ЦНС. 14C-CP-690550 распределялся и элиминировался из 47 из 57 тканей через 24 ч после перорального введения. Через 72 ч после введения только образцы межпозвоночных дисков, печени, стенок сосудов, почек и тканей глаза, содержащих меланин, содержали обнаруживаемые концентрации 14C-CP-690550. Через 168 и 504 ч измеримые концентрации 14C-CP-690550 обнаружили только в стенках сосудов и тканях глаза, содержащих меланин [1].

### 3.2.3. Связывание с белками плазмы

В исследовании 055956 с использованием образцов, полученных от крыс, обезьян и человека, установили, что среднее отношение концентрации тофацитиниба в крови к концентрации тофацитиниба в плазме крови при использовании в концентрации 1 мкмоль/л (~312 нг/мл активного компонента) составляло 1,2 для каждого вида, что указывает на минимальное поглощение тофацитиниба клетками крови [1].

В исследовании DM2001-690550-18 с использованием образцов плазмы крови определили, что связывание тофацитиниба с белками плазмы крови существенно не зависело от концентрации лекарственного средства, средняя доля несвязанной (свободной) фракции тофацитиниба составила 67% для мышей, 84,7% для крыс, 79,9% для собак, 64,8% для обезьян и 61,5% для человека [1].

В исследовании DM2002-690550-025 с использованием сывороточного альбумина человека выявили, что тофацитиниб связывается с этим белком (49% связанная фракция, 51% несвязанная фракция). Сопоставив эти данные с результатами оценки связывания тофацитиниба с использованием образцов плазмы крови человека (несвязанная фракция 61,5%), пришли к выводу, что связывание тофацитиниба с белками плазмы крови происходит преимущественно за счет связывания с альбумином. Тофацитиниб не связывается с α1-кислым гликопротеином [1].

### 3.2.4. Метаболизм

Исследования метаболизма тофацитиниба проводили на мышах, крысах, кроликах и обезьянах. В этих исследованиях использовали меченый радиоактивным атомом углерода тофацитиниб (14C-тофацитиниб). Количественное определение метаболитов проводили путем измерения радиоактивности отдельных пиков, полученных с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), с использованием жидкостного сцинтилляционного детектора [1].

Свыше 87% от введенной радиоактивности удалось отследить, что подтверждает адекватность используемой методики. У крыс и обезьян основная доля циркулирующей радиоактивности приходилась на исходное соединение (58,2–60,5% и 30,8–48,6% соответственно). Основной путь выведения – с мочой, в которой на неизмененное соединение приходилось около 10% у самцов крыс, 30% у самок крыс и примерно 10% у обезьян [1].

Основные метаболические пути связаны с окислением пирролопиримидинового кольца (М9), окислением пиперидинового кольца (М6 и М18), N-деметилированием (М1), окислением боковой цепи пиперидинового кольца (M2) и глюкуронированием (M20). Другие метаболиты образовывались в результате комбинирования этих первичных метаболических путей. Метаболиты М6, М23 (глюкуронид M6), M26 (метаболит гидроксиCP-690,550) и M28 (глюкуронид M2) были выявлены только у обезьян. Метаболитами М23, М26 и М28 являлись глюкуроновые конъюгаты первичных метаболитов (Рисунок 3‑1) [1].

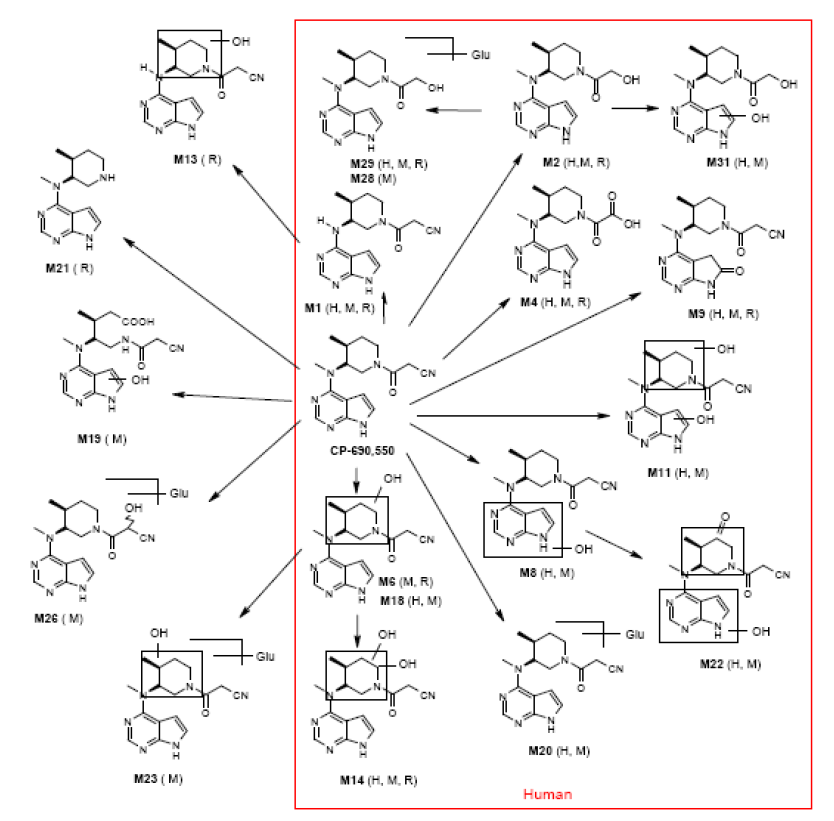
В исследовании 140653 изучен метаболический профиль тофацитиниба у самцов и самок мышей линии CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (гомозиготный, «дикий» тип) после перорального введения в дозе 31 мг/кг (12–18 мкКи) 14C-CP-690550-10. Выведение радиоактивности составило 87,7% для самцов и 88,3% для самок. С фекалиями выводилось 72,1% у самцов и 51,2% у самок. Общее выведение с мочой в течение 96 ч составило 10,1% для самцов и 32,1% для самок. На тофацитиниб приходилось 3,1% радиоактивности в моче, 7,6% в фекалиях и 12,5% циркулирующей активности плазмы крови. Семь метаболитов идентифицировали методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС). Основным метаболитом, экскретирующимся с мочой, являлся окисленный/глюкуронизированный M29 (7,5% от дозы). Основными метаболитами, экскретирующимися с фекалиями, являлись окисленный M2 (15,2% от дозы) и M4/M18 (22,6% от дозы). Основными метаболитами в плазме крови были M29 (33,1% от общей радиоактивности) и M4 (20,1% от общей радиоактивности) [1].

В исследовании DM2005-CP690550-055 для определения профилей метаболизма и экскреции 14C-CP-690550-10 перорально в дозе 10 мг/кг вводили крысам линии Спрег-Доули. Среднее общее выведение радиоактивности в течение 168 ч после введения составило 96,2% для самцов и 97,6% для самок. В течение 48 ч выводилось > 75% радиоактивности. Средние уровни экскреции с мочой составили 46,6% у самцов и 42,7% у самок. Выявили количественные и качественные различия экскреции метаболитов в зависимости от пола. У крыс идентифицировали следующие метаболиты: M1, M2, M4, M5, M6, M9, M13, M21 и M29, причем M13 определили только у самцов. Основные метаболические пути тофацитиниба включали N-деметилирование, окисление пиперидинового кольца, окисление боковых цепей пиперидинового кольца и окисление пирролопиримидинового кольца [1].

В исследовании DM2005–690550–064 изучили метаболический профиль тофацитиниба у самок новозеландских белых кроликов после однократного перорального приема 14C-CP-690550-10 в дозе 30 мг/кг (37,8–38,4 мкКи/кг). Первичным путем экскреции у самок кроликов было выведение с мочой. Cmax общей радиоактивности достигалась примерно в течение 1 ч. Основными циркулирующими метаболитами тофацитиниба были десциано-карбокси-M4, M2-глюкурониды (M28, M29) и тофацитиниба глюкуронид (M20). Идентифицированные метаболиты составляли > 93% циркулирующей радиоактивности [1].

В исследовании DM2004–690550–052 установили, что в течение 168 ч после однократного перорального введения 14C-CP-690550-10 в дозе 5 мг/кг (54 мкКи/кг) среднее общее выведение радиоактивности составило 87,4% для самцов и 91,8% для самок. Большая доля радиоактивности выводилась в течение 48 ч после введения, экскреция преимущественно осуществлялась с мочой (42,6% для самцов и 55,7% для самок). На выведение с фекалиями приходилось 27,3% у самцов и 28,7% у самок, около 25% экскретировалось с желчью. Основные метаболические пути тофацитиниба были сопоставимы путям, определенным для человека, и включали окисление пирролопиримидинового кольца, окисление пиперидинового кольца, окисление боковых цепей пиперидинового кольца и глюкуронизацию. Малым метаболическим путем было N-деметилирование. Идентифицировали 13 метаболитов. Основными метаболитами в желчи были M29, M26, M23 и M25. Неизмененное соединение составляло 0,3% от дозы в желчи самцов обезьян. В плазме крови идентифицировали 12 метаболитов. Основными циркулирующими метаболитами являлись M9, M2, M28 и M29. Неизменное соединение составляло 6,1 и 10,9% от дозы в моче самцов и самок обезьян соответственно. В фекалиях определили 11 метаболитов. Основными метаболитами в фекалиях были M6, M9, M18, M2, M4 и M14. На неизмененное соединение приходилось 1,5 и 1,9% от дозы в фекалиях самцов и самок обезьян соответственно. В желчи идентифицировали 13 метаболитов. Основными метаболитами в желчи являлись M29, M26, M23 и M25. На неизмененное соединение приходилось 0,3% от дозы в желчи самцов обезьян [1].

**Рисунок 3‑1.** Пути метаболизма тофацитиниба.



**Примечание:**

H – человек (human); M – обезьяна (monkey); R – крыса (rat); M1 – N-десметил-CP-690550; M2 – 2-гидрокси-1-{4-метил-3-[метил-(7Hпирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-этанон; M4 – предположительно 2-карбокси-1-{4-метил-3-[метил-(7Hпирроло[2,3-d]пиримид-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-этанон; M6 – 3-{гидрокси-4-метил-5-[метил-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-3-оксопропионитрил; M6a (региоизомер M6) – предположительно 3-{гидрокси-4-метилl-5-[метил-(7Hпирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-3-оксопропионитрил; M7a и M7b – предположительно 2-гидрокси-3-{4-метил-3-[метил-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-3-оксо-пропионитрил; M8 – предположительно 3-{3-[(гидрокси-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-метил-амино]-4-метилпиперидин-1-ил}-3-оксопропионитрил; M9 – 3-{(3R,4R)-4-метил-3-[метил(6-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил; M11 – предположительно 3-{гидрокси-5-[(гидрокси-7Hпирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-метил-амино]-4-метил-пиперидин-1-ил}-3-оксопропионитрил; M13 – 3-[гидрокси-4-метил-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино)-пиперидин-1-ил]-3-оксо-пропионитрил; M14 – предположительно 3-{дигидрокси-4-метил-5-[метил-(7Hпирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропионитрил; M14a – предположительно 3-{дигидрокси-4-метил-5-[метил-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропионитрил; M18 (региоизомер M6) – предположительно 3-{гидрокси-4-метил-5-[метил-(7Hпирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]пиперидин-1-ил}-3-оксо-пропионитрил; M19 – химическое название не представлено, M19 и M27 являются региоизомерами; M20 – предположительно глюкуронид тофацитиниба; M21 – предположительно метил-(4-метил-пиперидин-3-ил)-(7Hпирроло[ 2,3-d]пиримидин-4-ил)-амин; M22 – химическое название не представлено; M23 – предположительно глюкуронид M6; M24, M25, M26, M27 – химические названия не представлены; M28 и M29 – предположительно глюкурониды M2; M31 – предположительно 2-гидрокси-1-{4-метил-3-[метил-гидрокси-(7Hпирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-этанон.

В исследовании DM2004-690550-046 с использованием микросом печени человека и рекомбинантных изоферментов CYP установили, что тофацитиниб метаболизировался главным образом с участием CYP3A4/3A5 и CYP2C19. Основные пути окислительного метаболизма включают окисление пирролопиримидинового кольца, окисление пиперидинового кольца, N-демитилирование и окисление боковых цепей пиперидинового кольца [1].

В исследовании DM2007-690550-067 инкубация тофацитиниба с микросомами печени человека привела к образованию 5 основных метаболитов. В ходе инкубации происходило деметилирование с образованием M1, образование цианогидрина с последующей потерей цианидной группы и образованием M2, гидроксилирование M2 до M5, окисление пирролопиримидиновой группы с образованием M8 и окисление пирроловой группы с образованием M9. В ходе экспериментов с использованием рекомбинантных изоферментов CYP установили, что CYP3A4 играет основную роль в образовании этих метаболитов, а CYP1A2 является следующим по значимости ферментом. Константа Михаэлиса (Km) и максимальная скорость реакции (Vmax) для образования этих метаболитов составили 132 мкмоль/л и 517 пмоль/мин/мг белка соответственно [1].

Изучено влияние первого прохождения через печень и кишечник на фармакокинетику тофацитиниба. В исследовании использовали самцов крыс линии Спрег-Доули (возраст 7–8 недель, масса тела 240–260 г). В первой серии экспериментов тофацитиниб вводили в яремную вену в течение 1 мин в дозе 5 мг/кг (n = 9), 10 мг/кг (n = 8), 20 мг/кг (n = 7) или 50 мг/кг (n = 7), или перорально в дозе 10 мг/кг (n = 7), 20 мг/кг (n = 8), 50 мг/кг (n = 9), или 100 мг/кг (n = 7). Во второй серии экспериментов крысам из первой группы (n = 7) тофацитиниб в дозе 10 мг/кг вводили в течение 30 мин в яремную вену одновременно с введением носителя в воротную вену, а крысам из второй группы (n = 7) – носитель вводили в течение 30 мин в яремную вену одновременно с введением в воротную вену тофацитиниба в дозе 10 мг/кг. В третьей серии экспериментов крысам из первой группы (n = 5) в двенадцатиперстную кишку вводили тофацитиниб в дозе 10 мг/кг с одновременным введением носителя в желудок и в воротную вену в течение 30 мин, а животным из второй группы (n = 5) в желудок вводили тофацитиниб в дозе 10 мг/кг с одновременным введением носителя в двенадцатиперстную кишку и в воротную вену в течение 30 мин. После внутривенного введения тофацитиниба в дозе 5, 10, 20 или 50 мг/кг нормализованная по дозе площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до бесконечности (AUC(0-∞)) была значительно выше при дозе 50 мг/кг, чем при более низких дозах, возможно, из-за насыщения печеночного метаболизма тофацитиниба. После перорального введения тофацитиниба в дозе 10, 20, 50, и 100 мг/кг показали, что нормализованная по дозе AUC(0-∞) была значительно выше при дозе 100 мг/кг, чем при более низких дозах, возможно, из-за насыщения кишечного метаболизма тофацитиниба. После перорального введения тофацитиниба в дозе 10 мг/кг неабсорбированная в кишечнике фракция у крыс составляла 3,16%, а F равнялась 29,1%. AUC была значительно ниже (49,3%) после интрадуоденального, по сравнению с интрапортальным введением, но не отличалась между внутрижелудочным и интрадуоденальном введением, на основании чего авторы предположили, что примерно 46,1% от перорально вводимого тофацитиниба метаболизируется при первом прохождении через кишечник. AUC также была значительно ниже (42%) после интрапортального, по сравнению с внутривенным введением, что свидетельствовало о том, что эффект первого прохождения тофацитиниба после введения в воротную вену составил примерно 21,3% от дозы при пероральном приеме. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что низкая F тофацитиниба в первую очередь обусловлена эффектами первого прохождения через печень и кишечник [7].

### 3.2.5. Выведение

Основным путем выведения тофацитиниба является экскреция с мочой, в которой на неизмененное соединение приходится 10% у самцов крыс, 30% у самок крыс и около 10% у обезьян (Таблица 3‑4). Существенные различия качественного профиля экскреции в зависимости от вида и пола животных отсутствуют [1].

**Таблица 3‑4.** Пути экскреции тофацитиниба у мышей, крыс, кроликов и обезьян.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Средняя выведенная доля от дозы** | | | |
| **Мыши, 31 мг/кг, 96 ч** | **Крысы, 10 мг/кг, 168 ч** | **Кролики, 30 мг/кг, 48 ч** | **Обезьяны, 5 мг/кг, 168 ч** |
| Моча | 10,1/32,1 | 48,8/54,5 | 51,5 | 42,6/55,6 |
| Фекалии | 72,1/51,2 | 46,6/42,7 | 25,0 | 27,2/28,7 |
| Общее | 87,7/88,3 | 96,2/97,6 | 76,5 | 87,4/91,7 |
| **Примечание:**  данные представлены как значения для самцов/самок мышей, крыс или обезьян, или для самок кроликов. | | | | |

Экскреция была быстрой у всех исследуемых видов, при этом большая часть радиоактивности выводилась в первые 24–48 ч. Основной путь экскреции был с мочой у кроликов (51%), обезьян (~ 50%) и человека (80%), и с фекалиями у мышей (~ 60%). У крыс экскреция была примерно одинаковой с мочой и фекалиями [10].

У обезьян с канюлированными желчными протоками экскреция с желчью составляла 25% от дозы [10].

В исследовании 103847 изучили экскрецию тофацитиниба с молоком у крыс линии Спрег-Доули. Тофацитиниб в дозе 10 мг/кг в 0,5% растворе метилцеллюлозы вводили внутрижелудочно самкам крыс с 11 по 13 день после родов. Образцы крови и молока отбирали через 1, 3, 8 и 24 ч после введения тофацитиниба. Концентрации тофацитиниба в молоке и сыворотке крови определяли методом ЖХ-МС/МС (Таблица 3‑5) [1].

**Таблица 3‑5.** Содержание тофацитиниба в сыворотке крови и экскреция с молоком после внутрижелудочного введения в дозе 10 мг/кг.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Время после введения тофацитиниба** | **Сыворотка крови, нг/мл** | **Молоко, нг/мл** |
| 1 ч | 1180 | 22700 |
| 3 ч | 390 | 734 |
| 8 ч | 44 | 76 |
| 24 ч | ниже НПКО | ниже НПКО |
| **Токсикокинетика** | | |
| Cmax | 1180 | 2700 |
| Tmax | 1 | 1 |
| AUC(0-t) | 3240 | 6960 |
| T1/2 | 1,49 | 1,39 |
| **Примечание:**  Cmax – максимальная концентрация; Tmax – время достижения максимальной концентрации; AUC(0-t) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до последней определяемой концентрации во временной точке t; T1/2 – период полувыведения; НПКО = 1 нг/мл. | | |

### 3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

В исследовании 060532 с использованием клеток Caco-2 установили, что тофацитиниб является слабым ингибитором P-гликопротеина. Кажущаяся проницаемость для дигоксина без добавления тофацитиниба составила 1,76\*10-6 см/с в направлении абсорбции и 12,25\*10-6 в направлении секреции. В присутствии тофацитиниба поток дигоксина ингибировался на 72%, но не полностью (IC50311 мкмоль/л). Кетоконазол полностью ингибировал поток дигоксина (IC506,3 мкмоль/л) [1].

В другом исследовании *in vitro* на клетках Мадин-Дарби почек собак (Madin-Darby canine kidney, MDCK) II со стабильной экспрессией белка множественной резистентности 1 (multidrug-resistance 1, MDR1) (*ABCB1*), трансфицированных геном, кодирующим P-гликопротеин человека, установили, что тофацитиниб является субстратом P-гликопротеина [1].

В исследовании 192119 на клетках почки эмбриона человека 293 (Human embryonic kidney 293, HEK293) дикого типа и клетках HEK293 с увеличенной экспрессией рекомбинантного транспортера печеночного захвата человека OATP 1B1 (HEK OATP 1B1) установили, что тофацитиниб является ингибитором OATP 1B1. При концентрации тофацитиниба, равной 1000 мкмоль/л, ингибирование составило 94%, а IC50 равнялась 55,3 мкмоль/л. Рифамицин приводил к 100% ингибированию при концентрации 30 мкмоль/л [1].

В исследовании 095440 с использованием клеток HEK293 дикого типа выявили, что тофацитиниб не является ингибитором OATP 1B3 [1].

В исследовании 135323, проведенном на клетках HEK293 с трансфицированным геном транспортера органических катионов 2 (organic cationic transporter 2, OCT2) почечных канальцев, тофацитиниб ингибировал клеточный захват креатинина с IC50, равной 150 мкмоль/л. В сериях положительного контроля для циметидина IC50 составила 406 мкмоль/л, а для хинидина – 70 мкмоль/л [1].

В исследовании 175813 на клетках MDCK, трансфицированных геном белка резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP) с низкой нативной эффлюксной активностью, определили, что тофацитиниб не является субстратом эффлюкса, осуществляемого BCRP [1].

В исследовании DM2001-690550-020 *in vitro* с использованием изоферментов CYP установили, что тофацитиниб не оказывал эффекта в отношении активности CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A [1].

В другом *in vitro* исследовании на иммортализированных гепатоцитах человека Fa2N-4 и криоконсервированных гепатоцитах человека установили, что тофацитиниб индуцировал CYP3A4, но не CYP1A2. Индукцию CYP3A4, зависимую от концентрации, в ходе определения содержания мРНК продемонстрировали в обоих типах клеток, а индукцию активности по тестостерон-6β-гидроксилазе – только в клетках Fa2N-4. Тофацитиниб не влиял на этоксирезоруфин-О-дезэтилирование. На криоконсервированных гепатоцитах человека определили концентрационно-зависимое увеличение мРНК CYP3A4 при концентрациях тофацитиниба в интервале от 6,25 до 100 мкмоль/л. Однако клинически значимые концентрации при пероральном приеме человеком в дозе 10 мг 2 раза в день (0,31 мкмоль/л) были ниже, чем 6,25 мкмоль/л [1].

В исследовании на 12 самках крыс линии Спрег-Доули (масса тела 230–250 г) установили, что предварительное внутрижелудочное введение нарингенина в дозе 150 мг/кг/сут в течение 2 недель до однократного внутрижелудочного введения тофацитиниба в дозе 5 мг/кг приводило к статистически значимому повышению AUC(0-24) тофацитиниба, которая увеличилась с 1222,81 ± 222,07 до 2016,27 ± 481,62 нг\*ч/мл (p < 0,05). По сравнению с контрольной группой, Tmax тофацитиниба было увеличено с 0,75 ± 0,29 до 3,00 ± 0,00 ч (p < 0,05), а MRT(0-24) тофацитиниба увеличилось с 4,90 ± 0,51 до 6,57 ± 0,66 ч (p < 0,05), но CL тофацитиниба у животных, предварительно получавших нарингенин, был статистически значимо снижен с 4,10 ± 0,72 до 2,42 ± 0,70 л/ч/кг (p < 0,05). Несмотря на то, что Cmax и T1/2 тофацитиниба после предварительного введения нарингенина были увеличены, различия были статистически незначимыми (р > 0,05) [8].

На самцах крыс линии Спрег-Доули (возраст 7 недель, масса тела 230–240 г) изучили фармакокинетические взаимодействия между вориконазолом и тофацитинибом. В первой серии экспериментов животным внутривенно вводили тофацитиниб в дозе 10 мг/кг (n = 5), вориконазол в дозе 10 мг/кг (n = 6) или оба лекарственных средства в дозе 10 мг/кг каждый. Во второй серии экспериментов животным перорально вводили тофацитиниб в дозе 20 мг/кг (n = 5), вориконазол в дозе 20 мг/кг (n = 6) или оба лекарственных средства в дозе 20 мг/кг каждый. Кроме того, в экспериментах *in vitro* авторы изучили ингибирование метаболизма тофацитиниба вориконазолом в микросомах печени крыс, связывание тофацитиниба с белками плазмы крыс в отсутствие или в присутствии вориконазола. AUC(0-∞) тофацитиниба была значительно выше (на 166 и 171% при внутривенном и пероральном введении соответственно), а усредненный по времени CLNR тофацитиниба был значительно ниже (59,5%) на фоне введения тофацитиниба с вориконазолом, чем при использовании только тофацитиниба. В ходе исследования метаболизма *in vitro* показали неконкурентное ингибирование метаболизма тофацитиниба в печени и кишечнике вориконазолом. Отношение концентрация/кажущаяся константа ингибирования (Ki) вориконазола превышало 2, что указывало на то, что ингибирование метаболизма тофацитиниба может быть связано с ингибированием ферментов CYP3A1/2 и CYP2C11 вориконазолом. Фармакокинетика вориконазола не изменялась при одновременном применении тофацитиниба. Исследователи подчеркнули, что более высокая AUC и более медленный CLNR тофацитиниба после внутривенного и перорального введения обоих лекарственных средств объяснялись неконкурентным ингибированием вориконазолом метаболизма тофацитиниба, осуществляющегося с участием CYP3A1/2 и CYP2C11 [9].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

В исследовании острой токсичности при пероральном введении 01-2063-07, проведенном на крысах линии Спрег-Доули (возраст около 9 недель, масса тела 299–327 г для самцов и 184–219 г для самок, по 3 самца и 3 самки в группе для оценки токсичности), максимально переносимая доза (МПД) не была определена в связи со связанной с тофацитинибом летальностью при введении во всех дозах (500, 1000 и 2000 мг/кг). Летальные исходы происходили в течение 2 дней после введения у всех животных из групп средней и высокой доз и у 1 самки из группы тофацитиниба в дозе 500 мг/кг. У всех животных при вскрытии отмечали растяжение желудка с жидкостью и газом, наличие в желудке белого пастообразного содержимого, возможно, являющегося неабсорбированным лекарственным средством. Первичные клинические признаки интоксикации включали повышенное слюноотделение, испачканную шерсть, изменение цвета глаз, слезотечение, частичное закрытие глаз, выделения из носа, снижение частоты дыхания, затруднение дыхания, снижение активности, летаргическое состояние и холодные на ощупь кожные покровы. Гистопатологические изменения включали вакуолизацию гепатоцитов (центролобулярных, перипортальных и общую) у животных из всех групп и единичные некрозы клеток печени у животных из групп тофацитиниба в дозе 1000 и 2000 мг/кг. У крыс из всех групп наблюдали лимфоцитоз со снижением популяции лимфоцитов в брыжеечных лимфатических узлах и селезенке. На 2 день у животных из группы тофацитиниба в дозе 500 мг/кг среднее количество лимфоцитов было снижено по сравнению с контрольными уровнями у животных, не получавших тофацитиниб (69 и 72% для самцов и самок соответственно) за счет уменьшения количества эозинофилов, моноцитов и нейтрофилов. Количество эритроцитов было несколько снижено (92 и 95% для самцов и самок соответственно), что ассоциировалось с небольшим уменьшением уровня гемоглобина (93 и 96% для самцов и самок соответственно). Дополнительные изменения включали снижение содержания фибриногена (79 и 73% для самцов и самок соответственно), увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (288 и 152% для самцов и самок соответственно), активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) (250 и 251% для самцов и самок соответственно), концентрации глюкозы (147 и 124% для самцов и самок соответственно) и азота мочевины крови (200 и 167% для самцов и самок соответственно). Все показатели вернулись к контрольным уровням к 15 дню [1].

Исследование острой токсичности при внутривенном введении 09GR453 провели на крысах линии Спрег-Доули (возраст 7–8 недель, масса тела 241,3–311,1 г для самцов и 169,8–216,6 г для самок, по 3 самца и 3 самки в группе для оценки токсичности). Животные из опытных групп получали тофацитиниб в дозе 0,5, 1 или 3 мг/кг, крысам из контрольной группы тофацитиниб не вводили. В ходе исследования летальных исходов не зарегистрировали. Эффектов тофацитиниба в отношении общего состояния, массы тела, потребления корма и макроскопической картины внутренних органов не выявили. Оценку офтальмологических параметров, показателей клинического, биохимического анализов крови, показателей общего анализа мочи и массы внутренних органов не проводили [1].

Исследование острой токсичности 00-2063-04 проводили на яванских макаках (масса тела 3,4 кг для самцов и 2,9 кг для самок, по 2 самца и 2 самки на группу). Тофацитиниб животным из опытных групп вводили внутрижелудочно в дозе 40, 200 или 1000 мг/кг/сут. Суточная доза была разделена на 3 введения. Обезьяны из контрольной группы тофацитиниб не получали. При введении в дозе ≥ 200 мг/кг/сут у животных отмечали рвоту и снижение активности. Макро- и микроскопическую картину внутренних органов не оценивали [1].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Исследование 00-2063-03 длительностью 2 недели провели на крысах линии Спрег-Доули (возраст 50 дней, масса тела 222,7–255,9 г для самцов, 168,6–201,6 г для самок, по 5 самцов и 5 самок на группу). Животные из опытных групп получали тофацитиниб в дозе 10, 30, 100, 300 или 1000 мг/кг/сут. Введение в дозах 300 и 1000 мг/кг/сут проводили после эскалации дозы от 30 до 300 мг/кг/сут на дни 7, 8, 9 и 10 с последующей эскалацией до 1000 мг/кг/сут на 11, 12, 13 и 14 дни. При введении в дозе 1000 мг/кг/сут признаками интоксикации являлись увеличение слюноотделения, шумное дыхание, выпадение шерсти, окраска глаз и морды. Клинических признаков интоксикации при введении в низких дозах не выявили. Изменения в клиническом анализе крови включали снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов при дозах ≥ 10 мг/кг/сут, параметров эритроцитов (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит) и тромбоцитов (при введении в дозе 1000 мг/кг/сут), а также ретикулоцитов на фоне введения во всех дозах. В группе высокой дозы средние параметры эритроцитов снижались к дню 14 по сравнению с днем 3 и составляли 76–78% для эритроцитов, 73–74% для гематокрита, 77–79% для гемоглобина, 6–14% для ретикулоцитов от контрольных значений. При дозе ≥ 10 мг/кг/сут количество ретикулоцитов было снижено на день 7. Максимальное снижение количества лейкоцитов определили у животных из группы высокой дозы (33% для количества лейкоцитов, 10% для количества лимфоцитов от контрольных значений), выраженность изменений зависела от дозы и времени. Среднее количество эозинофилов и базофилов также уменьшалось у крыс из всех групп на дни 7, 10 и 14, максимальное снижение наблюдали при дозе 1000 мг/кг/сут на дни 10 и 14 (эозинофилы 8%, базофилы 10%). Изменения биохимического анализа крови включали повышение активности АЛТ, АСТ, γ-глутамилтрансферазы (ГГТ) у животных из групп тофацитиниба в дозе 30, 300 и 1000 мг/кг/сут, что сопровождалось некрозом печени у 1 самца, и увеличением массы печени и центролобулярной гипертрофией у других животных. Тофацитиниб приводил к генерализованному угнетению костномозгового кроветворения при введении в дозах ≥ 100 мг/кг/сут, преимущественно эритроидного ростка, и лимфоидного ростка в селезенке, тимусе, брыжеечных лимфатических узлах при использовании в дозах ≥ 10 мг/кг/сут. Существенное увеличение количества миелоидных клеток и снижение количества эритроидных клеток при введении в дозах 30, 300 или 1000 мг/кг/сут приводило к повышению соотношения миелоидные (M):эритроидные (E) > 1300, что, вероятно, было реакцией на тяжелое повреждение печени (некроз) и желудка (умеренный многоочаговый некроз желез), отмеченные у некоторых животных. В связи с поисковым характером проведенного не в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (Good laboratory practice, GLP) исследования, его результаты невозможно использовать для поддержки регуляторных решений. Тем не менее, на основании этих данных авторы сочли 100 мг/кг/сут переносимой дозой и эту дозу использовали как самую высокую для проведения большинства дальнейших токсикологических исследований, проведенных в соответствии с GLP [1].

В исследовании 01-2063-06 использовали крыс линии Спрег-Доули (возраст 7–9 недель, масса тела 239,5–284,9 г для самцов, 155,0–206,5 г для самок, по 15 самцов и 15 самок на контрольную группу и группу 100 мг/кг/сут, по 10 самцов и 10 самок на группы 1 и 10 мг/кг/сут). Тофацитиниб вводили внутрижелудочно. Длительность введения составила 6 недель. Период восстановления составил 1 мес. для животных из контрольной группы и группы тофацитиниба в дозе 100 мг/кг/сут. Эффектов, связанных с тофацитинибом, в отношении летальности, клинических признаков, массы тела, потребления корма и показателей общего анализа мочи не выявили. Основным изменением клинического анализа крови являлось снижение показателей лейкоцитов и некоторое зависимое от времени уменьшение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита. В сравнении с контрольными уровнями для высокой дозы на день 43 изменения включали снижение количества эритроцитов (36% для самцов и самок), гематокрита (93% для самцов и самок), гемоглобина (94% для самцов и самок), ретикулоцитов (80 и 85% для самцов и самок соответственно), количества лейкоцитов (45 и 50% для самцов и самок соответственно), количества лимфоцитов (36% для самцов и самок), количества эозинофилов (69 и 44% для самцов и самок соответственно), количества базофилов (18 и 19% соответственно), больших неокрашенных клеток (15 и 20% для самцов и самок соответственно) и увеличение количества нейтрофилов (122 и 169% для самцов и самок соответственно). Изменение количества нейтрофилов разрешилось полностью во время восстановительного периода, другие изменения разрешились частично. Тимус и селезенка животных из группы дозы 100 мг/кг при макроскопической оценке определили как небольшие, их не взвешивали, а гистопатологические изменения интерпретировали как коррелирующие с лимфоидным истощением. Лимфоидное истощение отмечали и в других исследованных лимфоидных тканях, брыжеечных лимфатических узлах и костном мозге. Масса надпочечников и почек снизилась примерно на 80% и 90% по сравнению с контрольными значениями соответственно, но затем полностью восстановилась. Соответствующих гистологических изменений не наблюдали. NOAEL сочли равной 1 мг/кг/сут, что было основано на том, что изменения клинического анализа крови и изменения со стороны миелоидного и эритроидного ростков в костном мозге были минимальными и не являлись неблагоприятными [1].

В исследовании 02-2063-20 крыс линии Спрег-Доули (возраст 6 недель, масса тела 171–209 г для самцов, 137–182 для самок) разделили на 5 групп: носителя, тофацитиниба в дозе 1 мг/кг/сут, тофацитиниба в дозе 10 мг/кг/сут, тофацитиниба в дозе 100 мг/кг/сут и сентинельную группу (по 15 самцов и 15 самок на каждую дозовую группу,12 самцов и 12 самок в сентинельной группе, по 6 самцов и 6 самок для оценки токсикокинетики). Лекарственное средство или носитель вводили внутрижелудочно 1 раз в день в течение 26 недель. В группах лечения тофацитинибом зарегистрировали 5 случаев гибели животных, по крайней мере по одному в каждой из групп. В связи с наличием кровоизлияния в скелетные мышцы передней поверхности шеи и грудной клетки, и органы, находящиеся в данной области, и поскольку большинство летальных исходов по времени были связаны с отбором крови из яремной вены во время исследования, они, скорее всего, не были связаны с введением тофацитиниба. Основным клиническим признаком интоксикации было повышенное слюноотделение при введении в высокой дозе, которое имело место у всех животных на протяжении большей части исследования. Это могло способствовать обезвоживанию у животных из этой дозовой группы, о чем свидетельствовали повышенные уровни натрия и общего белка в крови в ходе второй половины исследования. За исключением самцов, получавших тофацитиниб в высокой дозе, не отмечали влияния тофацитиниба на массу тела и прибавку массы тела. Средняя масса тела самцов, получавших тофацитиниб в высокой дозе, составила 86% от массы тела самцов из контрольной группы, а средняя прибавка массы тела составила 82% от показателя у самцов из контрольной группы. Основные гематологические изменения, связанные с тофацитинибом, включали уменьшение количества лейкоцитов (общее количество лейкоцитов 32% от контроля, количество лимфоцитов 55% от контроля), увеличение количества нейтрофилов (398% от контроля) и моноцитов (259% от контроля), и снижение параметров эритроцитов (количество эритроцитов 85% от контроля, уровень гемоглобина 90% от контроля, гематокрит 88% от контроля) при введении в дозах ≥ 10 мг/кг/день у самцов и самок. Для доз ≥ 10 мг/кг/сут при использовании более низкой дозы, как правило, требовался более длительный период введения для достижения аналогичных эффектов, отмечаемых у животных из группы высокой дозы. Обнаружили дозозависимое снижение во всех оцененных субпопуляциях лимфоцитов: Т-хелперов, Т-киллеров и небольшой подгруппы естественных киллеров (natural killer, NK), а также общего количества Т-клеток, общего количества В-клеток и NK-клеток. Эти популяции варьировались от 5% до 77% контрольной группы. Увеличение содержания общего белка, в основном за счет увеличения уровня альбуминов, отражалось на увеличение отношения альбумины/глобулины. Уровень кальция также повышался в связи с изменением концентрации альбумина. Наблюдали некоторые изменения уровней глюкозы, триглицеридов и активности щелочной фосфатазы (ЩФ), однако значения этих показателей были в пределах нормы и не были токсикологически значимыми. Таким образом, наблюдаемые изменения биохимических параметров крови были, вероятно, связаны с обезвоживанием, возможно, из-за чрезмерного слюноотделения, обусловленного введением лекарственного средства. За исключением животных из контрольной группы и группы высокой дозы, образцы не всех тканей и органов исследовали на гистопатологию, поэтому NOAEL не была определена для некоторых из эффектов введения тофацитиниба. Наиболее выраженной находкой была атрофия лимфоидной ткани лимфатических узлов (паховых, подвздошно-бедренных и брыжеечных), селезенки и тимуса. Это часто ассоциировалось со снижением массы органов и малыми размерами органов, определяемыми при макроскопическом исследовании. В легких легочный гистиоцитоз при интерстициальном воспалении возникал при использовании в высоких дозах, имело место дозозависимое увеличение массы печени (при выражении в % от массы тела), соответствующее гепатоцеллюлярной гипертрофии у самцов и самок. Общая NOAEL для исследования не могла быть определена из-за патологии легких и отсутствия возможности оценки восстановления анатомических и гематологических данных. На протяжении всего исследования у животных несколько раз отбирали кровь, что весьма вероятно способствовало некоторым изменениям, затрудняющим установление причины этих изменений и взаимосвязи с введением тофацитиниба. Однако для лимфоидных тканей NOAEL сочли равной 1 мг/кг/сут, что подтверждалось отсутствием гистопатологических изменений в тканях, которые оценивали при всех дозах, и связанных с ними минимальных гематологических изменений. Отсутствие периода восстановления препятствовало возможности установки более высокой дозы в качестве NOAEL [1].

Исследование 00-2063-05 провели на яванских макаках (масса тела 3,3 кг для самцов, 3,0 кг для самок, по 1 самцу и 1 самке на группу). В течение 2 недель животные получали внутрижелудочно тофацитиниб в дозе 20 мг/кг/сут (с увеличением до 500 мг/кг/сут на 8 день для определения МПД), 50 мг/кг/сут или 200 мг/кг/сут, или носитель. Суточную дозу делили на 3 введения. Обоих животных в группе 500 мг/кг/сут и самку в группе 200 мг/кг/сут на 11 или 12 дни пришлось умертвить в связи с признаками интоксикации. NOAEL в ходе исследования не определили. МПД составила 50 мг/кг/сут. Клинические признаки, ассоциированные с интоксикацией тофацитинибом, включали рвоту при дозе ≥ 50 мг/кг/сут, увеличение слюноотделения после введения препарата, жидкий стул, сгорбленную позу при дозе ≥ 200 мг/кг/сут, снижение активности, атаксию, бледную кожу и дегидратацию при дозе ≥ 500 мг/кг/сут. Гематологические эффекты включали изменение параметров лейкоцитов и эритроцитов при введении в дозах ≥ 50 мг/кг/сут: снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов, эритроцитов, гематокрита, уровня гемоглобина и количества ретикулоцитов. Изменений показателей биохимического анализа крови, связанных с введением тофацитиниба, в ходе исследования не зарегистрировали. Истощение лимфоидной ткани определили в тимусе, селезенке, брыжеечных лимфатических узлах и костном мозге. Включения в ядрах клеток, характерные для вирусной инфекции, определили при гистологическом исследовании образцов тканей некоторых умерщвленных животных с признаками инфекций и воспаления (желудок, селезенка) [1].

В исследовании 01-2063-09 использовали яванских макак (масса тела 5,7 кг для самцов, 2,6 кг для самок, по 3 самца и 3 самки на группу с дополнительными 2 самцами и 2 самками в группах носителя и дозы 50 мг/кг/сут для оценки в восстановительном периоде). Животные получали CP-690550-10 внутрижелудочно в дозе 10, 50 или 100 мг/кг/сут, разделенной на 3 введения, или носитель в течение 4 недель. Длительность восстановительного периода равнялась 4 неделям. Дозы 50 и 100 мг/кг/сут вызывали вторичные инфекции открытых ран или желудочно-кишечные эрозии, или язвы, возникающие у всех животных в группе 100 мг/кг/сут, умерщвленных на 12 день, и у 3 животных в группе дозы 50 мг/кг/сут, умерщвленных в ходе всего этапа дозирования. Лимфоидное истощение происходило в селезенке при введении в дозах 50 и 100 мг/кг/день и в брыжеечном лимфатическом узле при введении в дозе 100 мг/кг/сут. При дозах 10 и 50 мг/кг/сут наблюдали снижение соотношения M:E в костном мозге с 54 до 69%, что восстановилось у животных в группе 50 мг/кг/сут. Это произошло за счет снижения % миелоидных клеток (78–83% от контрольных уровней) и увеличение % эритроидных клеток (108–151% от контрольных уровней), оба из которых восстановились до контрольных уровней в конце периода восстановления. Отмечалось усиление мононуклеарно-клеточной инфильтрации в ряде органов, превысившее контрольный уровень. Доза 10 мг/кг/сут была переносимой дозой; эффекты включали легкое снижение числа эритроцитов, гематокрита, уровня гемоглобина, количества лимфоцитов, и субпопуляции лимфоцитов (Т-хелперы, цитотоксические/супрессорные Т-лимфоциты и NK-клетки). Параметры, которые не восстановились в течение 1 меc. (группа дозы 50 мг/кг/сут), включали следующее (значения указаны для окончания периода восстановления в % от значения до начала введения): лимфоциты (153–159% от контроля), ретикулоциты (58% от контроля у самок), АЛТ (150–263% от контрольного уровня) и снижение количества эритроцитов (88% от контроля у самцов), NK-клеток (1–28% от уровня до введения у 2 из 4 животных), Т-хелперные лимфоциты, цитотоксические/супрессорные Т-лимфоциты (210–330% от уровней до введения). NOAEL не была определена. Низкая доза, 10 мг/кг/сут, была МПД в этом исследовании [1].

На яванских макаках проведено исследование токсичности при внутрижелудочном введении длительностью 39 недель. Обезьяны (возраст 2,5–5 лет [некоторые были неполовозрелыми], масса тела 3,1–5,5 кг для самцов и 2,8–3,8 кг для самок, по 4 самца и 4 самки на группу) получали тофацитиниб в дозе 0,5, 2 или 10 мг/кг/сут, или носитель. Одну самку в группе высокой дозы умертвили на 214 день в связи с инфильтрацией стенки желудка лимфомой с образованием язв и эрозий. В ходе плановой некропсии через 9 мес. выявили еще 2 животных с лимфомами, 1 самца и 1 самку в группе дозы 10 мг/кг/сут. Из 3 лимфом, 2 были идентифицированы как В-клеточного происхождения, 1 – Т-клеточного происхождения, и для всех животных тест на лимфокриптовирус был положительным. Лечение тофацитинибом приводило к дозозависимому снижению параметров эритроцитов (количество эритроцитов, концентрация гемоглобина и гематокрит). Через 9 мес. небольшая зависимость доза-реакция была очевидна для всех трех препаратов, при высоких дозах значения показателей составляли примерно 80–90%, при средней дозе 91–93% и при низкой дозе 95–96% от контрольного значения. Уровень ретикулоцитов был более вариабельным, но через 9 мес. средние уровни ретикулоцитов в высокой дозе составляли 151–167% от контрольных значений. Количество лейкоцитов и лимфоцитов также было снижено (до 62% от контрольных значений) при введении всех доз СР-690550. Хотя снижение общего количества лейкоцитов не всегда соответствовало дозозависимой реакции, снижение количества лимфоцитов зависело от дозы. К неделе 38 популяция лимфоцитов у животных из группы низкой дозы была снижена до 73–74% от контроля, у обезьян из группы высокой дозы – до 57–60% от контроля, при введении в средней дозе значения были промежуточными и более вариабельными (63–79% от контроля). Помимо инвазивных находок из-за лимфом, гистологические эффекты тофацитиниба были ограничены лимфоидными тканями. Лимфоидная гиперплазия либо в лимфатических узлах, либо в селезенке, либо в лимфоидной ткани кишечника присутствовала почти у всех получавших лекарственное средство животных, особенно у всех животных, получавшие высокие дозы. Масса селезенки и тимуса были уменьшены, хотя эффекты в отношении тимуса было сложно интерпретировать, поскольку инволюция тимуса, очевидная при гистопатологическом исследовании, присутствовала у многих животных. Масса репродуктивных органов самцов также была снижена, но наличие многочисленных неполовозрелых животных в группе с высокой дозой и их отсутствие в контрольной группе не позволило сделать какой-либо вывод о влиянии тофацитиниба. Из-за наличия гиперплазии лимфоцитов в лимфатических узлах при низкой дозе 0,5 мг/кг/сут (0,25 мг/кг два раза в день), отсутствия периода восстановления и факта, что лимфомы развились при высоких дозах со смертью у одной самки, NOAEL не определили [1].

Другие находки, связанные с введением тофацитиниба, включали влияние на печень и ЖКТ. Рвота у обезьян возникала при дозах ≥ 50 мг/кг/сут. В исследованиях продолжительностью до 14 дней на крысах и обезьянах эффекты со стороны ЖКТ возникали при дозах ≥ 300 и ≥ 200 мг/кг/сут соответственно. Дилатацию и красные очаги в желудке и дилатация кишечника определили у обезьян при дозах ≥ 200 мг/кг/сут. Снижение моторики желудка, приводящее к увеличению размера желудка, и многоочаговый легкий или умеренной степени тяжести некроз железистого эпителия желудка наблюдали у крыс при дозах ≥ 1000 мг/кг/сут. Это также согласуется с уменьшением перистальтики кишечника, наблюдаемым в исследовании фармакологической безопасности на крысах. В 39-недельном исследовании токсичности при повторном введении на яванских макаках отмечали случаи изъязвлений/эрозий желудка, ассоциирующиеся с инфильтративной лимфомой, приведшей к кровотечению в верхних отделах ЖКТ у одной самки, получающей тофацитиниб в дозе в 10 мг/кг/сут. Также сообщалось о жидком, слизистом стуле с включениями, похожими на кровь, при дозах 10, 50 и 100 мг/кг/сут в исследовании токсичности при повторном введении длительностью 1 мес. на яванских макаках [10].

Эффекты в отношении активности сывороточных трансаминаз были легкой степени выраженности у крыс и обезьян и обычно наблюдались при высоких дозах исследованиях острой токсичности или краткосрочных (продолжительностью ≤ 6 недель) исследованиях. При наименьшей дозе, оказывающей воздействие (lowest observed effect level, LOEL), равной 10 мг/кг/сут, в 6-недельном исследовании на крысах и 4-недельных исследованиях на обезьянах наблюдалось незначительное повышение активности трансаминаз (без корреляции с гистопатологическами данными). Гепатоцеллюлярных эффектов не наблюдалось в 39-недельном исследовании на обезьянах при самой высокой исследованной дозе (10 мг/кг/сут). В 6-месячном исследовании на крысах наблюдалось увеличение массы печени, сопровождавшееся гипертрофией гепатоцитов при высокой дозе (100 мг/кг/сут) без признаков дегенерации гепатоцитов или некроза, и отсутствие связанных с введением тофацитиниба изменений активности трансаминаз в сыворотке крови [10].

### 3.3.3. Генотоксичность

В исследовании 01-2063-11 тофацитиниб (цитратная соль) в концентрации до 5 мг на чашку Петри не обладал мутагенностью в *in vitro* тесте обратных мутаций на штаммах TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100 *Salmonella typhimurium* и штамме WP2uvrA pKM101 *Escherichia coli* с или без метаболической активации [1].

В исследовании 01-2063-10 тофацитиниб в дозах ≥ 1700 мкг/мл приводил к статистически значимому увеличению частоты возникновения структурных хромосомных аберраций в лимфоцитах человека при экспозиции в течение 3 ч и метаболической активации, что вызывало повышение частоты митотической супрессии (цитотоксичности) >чем на 48%. Не наблюдали увеличения частоты хромосомных аберраций при экспозиции в течение 3 или 24 ч без метаболической активации. Увеличения частоты полиплоидии также не обнаружили [1].

В исследовании 01-2063-12 тофацитиниб не индуцировал образования микроядер в незрелых эритроцитах крыс линии Спрег-Доули при пероральном введении в дозах до МПД (250 мг/кг) [1].

В исследовании 01-2063-16 CP-690550-10 не вызывал прямых мутаций в Х-сцепленном гене HGPRT в клетках CHO при тестировании в дозах до цитотоксичных (3000 мкг/мл) с или без метаболической активации [1].

В исследовании 01-2063-17 при использовании анализа внепланового синтеза ДНК у крыс не было доказательств репарации ДНК гепатоцитов, являющейся доказательством повреждения ДНК, при оценке через 2–4 ч или 14–16 ч после однократного перорального приема тофацитиниба в дозе 125, 250 или 500 мг/кг [1].

Исследования генотоксичности представлены ниже (Таблица 3‑6) [1].

**Таблица 3‑6.** Исследования генотоксичности тофацитиниба.

| **Клетки или вид животных** | **Концентрации или дозы** | **Результат** |
| --- | --- | --- |
| Оценка мутагенности | | |
| Бактериальный тест обратных мутаций (01-2063-11) | | |
| *S. typhimurium*, *E. coli* | 0,10–5000 мкг/чашку | Отрицательно |
| Оценка мутаций в клетках млекопитающих (01-2063-16) | | |
| Локус гена HGPRT клетки CHO линии K1-BH4 | 16–5000 мкг/мл  с или без S9  существенная цитотоксичность при 950, 1000 и 1100 мкг/мл со средней выживаемостью клеток, равной 43, 29 и 17% соответственно | Отрицательно |
| Оценка кластогенности | | |
| Цитогенетическая оценка *in vitro* (01-2063-101) | | |
| Лимфоциты человека *in vitro* | 3-часовой тест:  без S9: 263, 393, 960, 1200 и 3000;  с S9: 403, 1540, 1920, 2400 и 3000 мкг/мл;  эксперимент №2: 1600, 1700, 1800, 1900 и 2000 мкг/мл.  24-часовой тест:  без S9: 25,1, 41,8, 116, 540 и 900 мкг/мл | Отрицательно без S9  Положительно с S9 в 3-часовой тесте при цитотоксических концентрациях, которые индуцировали подавление митоза примерно на 48% и более высоких концентрациях |
| Микроядерный тест на грызунах (01-2063-12) | | |
| Крысы, клетки костного мозга | 62,5, 125, 250 мг/кг, перорально  Средняя Cmax и AUC(0-t) (в целом для самцов и самок) тофацитиниба на 3 день при дозе 250 мг/кг составила 8480 нг/мл и 51700 нг\*ч/мл соответственно | Отрицательно |
| *In vitro*-*in vivo* внеплановый синтез ДНК (01-2063-17) | | |
| Самцы крыс  Гепатоциты | 125, 250, 500 мг/кг однократно  Образцы печени получали через 2–4 ч и через 14–16 ч после введения тофацитиниба | Отрицательно |
| **Примечание:**  *S. typhimurium* – *Salmonella typhimurium*; *E. coli* – *Escherichia coli*; CHO – яичник китайского хомяка (Chinese Hamster Ovary); Cmax – максимальная концентрация; AUC(0-t) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до последней определяемой концентрации во временной точке t; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота. | | |

### 3.3.4. Канцерогенность

Проведено 6-месячное исследование канцерогенности на мышах линии CB6F1/Jic-Tg(rasH2) в дополнение к 2-летнему исследованию канцерогенности на крысах. Доказательств канцерогенности, связанной с лечением, не наблюдалось в 6-месячном исследовании на трансгенных мышах rasH2 при экспозиции, в 38 раз превышающей клинический уровень. В 2-летнем исследовании канцерогенности на крысах максимальная доза была снижена со 100 до 75 мг/кг/сут в течение четвертого месяца исследования из-за ранней смерти самок, получавших высокие дозы, из-за инфекции (болезнь Тиззера). До запланированного окончания исследования через 2 года доживало менее 50% животных во всех группах, включая контрольные. Однако было достаточное количество животных, подвергшихся воздействию тестируемого соединения в течение достаточного периода времени, чтобы оценить канцерогенный потенциал [10].

Связанные с лечением новообразования включали: доброкачественные опухоли из клеток Лейдига у самцов в дозе ≥ мг/кг/сут; доброкачественные ангиомы в брыжеечных лимфатических узлах у мужчин по 10 мг/кг/сут; доброкачественные тимомы в тимусе у самок в дозе 100/75 мг/кг/сут; и злокачественные гиберномы у самок при дозе ≥ 30 мг/кг/день [10].

Опухоли из клеток Лейдига, наблюдаемые в исследовании канцерогенности на крысах, были связаны с ингибированием JAK2 передачи сигналов пролактина в клетках Лейдига, что приводило к созданию той же внутриклеточной среды, которая вызывается агонистами дофамина, снижающими циркулирующие уровни пролактина. В исследовании *in vitro*, проведенном для подтверждения этого предположения, показали, что тофацитиниб может полностью блокировать JAK2-опосредованную передачу сигналов пролактина в клетках Лейдига, подтверждая вероятный механизм индукции опухолей из клеток Лейдига, сходный с механизмом дофамина. Однако подтверждающих исследований *in vivo* не проводили, например, не измерялись уровни пролактина, тестостерона или лютеинизирующего гормона в сыворотке крови [10].

Повышенную частоту развития гиберном (злокачественных новообразований из бурой жировой ткани) у самок крыс отмечали при экспозиции, превышающей или равной 83-кратной экспозиции у человека в клинических условиях [10].

Отмечали незначительное увеличение частоты доброкачественных ангиом только у самцов крыс, получавших низкие дозы, что было статистически значимым при попарном сравнении. Зависимость «доза-реакция» отсутствовала, с отсутствием статистической значимости в тесте тренда, а увеличение частоты ангиом наблюдали только у одного вида, только у представителей одного пола и только при однократном уровне дозы. Других доказательств сосудистой эндотелиальной неоплазии, связанной с лекарственным средством, в исследовании канцерогенности на крысах не выявили. Все ангиомы у самцов, получавших лекарственное средство, возникали в мезентериальных лимфатических узлах. Связь ангиом с препаратом не подтвердили [10].

Повышенная частота доброкачественных тимом наблюдалась только у самок крыс, получавших высокие дозы. Тимомы наблюдались ранее в исследованиях канцерогенности других иммунодепрессантов на крысах. На основании высокой экспозиции для возникновения тимомы (в 187 раз выше уровня клинического экспозиции) и приоритетности этого обнаружения при использовании других иммунодепрессантов, эти доброкачественные опухоли не сочли значительным риском для человека при использовании в терапевтических дозах [10].

В исследовании канцерогенности 07GR439 крысам линии Crl:CD(SD) внутрижелудочно вводили тофацитиниб в дозе 10, 30 или 75 мг/кг/сут, или плацебо в течение 2 лет. Для самок доза 100 мг/кг/сут на неделе 19 была снижена до 75 мг/кг/сут в связи с высокой летальностью, связанной с бактериальными инфекциями. Выживших самцов, получавших тофацитиниб в дозе 75 мг/кг/сут, умерщвляли на 94 неделе, а выживших самцов из других групп – на неделе 98. Выявленные у крыс новообразования были специфичными для пола и включали: интерстициальноклеточную аденому яичек у самцов при дозах ≥ 30 мг/кг/сут, доброкачественные тимомы в тимусе у самок при дозах 100/75 мг/кг/сут и злокачественные гиберномы у самок при дозах ≥ 30 мг/кг/сут. Связанные с тофацитинибом находки, не относящиеся к новообразованиям, включали увеличение частоты снижения насыщенности лимфоцитами лимфоидной ткани (селезенка, тимус, брыжеечные и паховые лимфатические узлы, Пейеровы бляшки в кишечнике); снижение экстрамедуллярного гемопоэза, снижение пигмента и увеличение синусоидальных расширений в селезенке, незначительное снижение клеточности в костном мозге (только в грудине), и увеличение частоты и тяжести альвеолярного протеиноза, и альвеолярных макрофагальных инфильтратов в легких самцов и самок. Снижение насыщенности лимфоцитами ассоциировалось с ожидаемым фармакологическим иммуномодулирующим эффектом тофацитиниба в отношении лимфоидных/гемопоэтических тканей [1].

В исследовании 11GR016 установили, что тофацитиниб блокировал эффекты пролактина (prolactin, PRL) овец в изолированных первичных клетках Лейдига крыс. Имеются данные, что стимуляция PRL является одним из механизмов образования опухолей из клеток Лейдига, но этот механизм, возможно, нерелевантен для развития опухолей из клеток Лейдига у человека [1].

В исследовании 11GR015 на адипоцитах бурой жировой ткани крыс определили, что тофацитиниб концентрационно-зависимо ингибирует индуцированное PRL фосфорилирование STAT5 и базальное фосфорилирование STAT3 в концентрациях, соответствующих системной экспозиции у крыс, определенной в исследовании канцерогенности [1].

В исследовании 10GR431 при пероральном введении тофацитиниба самкам крыс в дозах 10, 30 и 75 мг/кг/день в течение 14 дней выявили, что тофацитиниб ингибировал сигнальный путь JAK/STAT, о чем свидетельствовало снижение содержания фосфорилированного STAT5A/B и фосфорилированного STAT3 при дозах ≥ 10 мг/кг/сут, и разобщающего белка 1 (Uncoupling Protein 1, UCP-1) при дозах ≥ 30 мг/кг/сут в сочетании с увеличением массы бурой жировой ткани при дозе 75 мг/кг/сут и пролиферацией клеток при дозе ≥ 30 мг/кг/сут. Поскольку эти изменения происходили при дозах и экспозиции, ассоциирующимися с более высокой частотой развития гиберном у крыс в 2-летнем исследовании канцерогенности, образование гиберном могло произойти в результате нарушения пути JAK/STAT в бурой жировой ткани [1].

В исследовании 11GR383 установили, что на фоне перорального введения тофацитиниба самкам крыс в дозах 10, 30 и 75 мг/кг/сут в течение 14 дней уровень норадреналина в плазме крови увеличился на ≥ 30 мг/кг/сут в первый день и ≥ 10 мг/кг/сут на 14 день. AUC и Cmax не рассчитывались для уровня норадреналина за период, сопоставимый с определением концентрации тофацитиниба, и статистической оценки корреляций между уровнями норадреналина и тофацитиниба не проводили. Только на 14 день отдельные значения были представлены для содержания тофацитиниба и норадреналина в одни и те же моменты времени. Без дальнейшего биоаналитического и статистического анализа вклад системной экспозиции норадреналином, как стимулятора развития гиберномы остается предположительным [1].

Проведено исследование 08GR481 для оценки канцерогенности тофацитиниба на мышах (возраст 7 недель, масса тела 18,5–26,1 г для самцов и 13,9–21,5 для самок, по 25 самцов и 25 самок на группу для оценки токсичности). Исследователи использовали модель 001178-T (гемизиготную), CB6F1/Jic-TgrasH2@Tac для исследования токсичности. Животных разделили на 9 групп. Группы 1–5 являлись группами для оценки токсичности, а группы 6–9 – группами для оценки токсикокинетики. Животные из групп 1–4 получали внутрижелудочно тофацитиниб в дозе 25, 75 или 200 мг/кг/сут, или носитель в течение 26 недель, а животные из пятой группы – N-нитрозо-N-метилмочевину в дозе 75 мг/кг внутрибрюшинно однократно. Животные из групп 6–9 получали внутрижелудочно тофацитиниб в дозе 25, 75 или 200 мг/кг/сут, или носитель в течение 20 недель. Свидетельств онкогенного потенциала тофацитиниба у гемизиготных мышей, получавших тофацитиниб в дозе 25, 75 или 200 мг/кг/сут в течение 6 мес., не выявили. Клинические признаки токсичности (гиподинамия, лежачее положение) и микроскопические изменения, не относящиеся к новообразованиям (снижение клеточности костного мозга в бедренной кости и красной пульпе селезенки), наблюдали при дозах 75 и 200 мг/кг/сут [1].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

#### 3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

В исследовании 05GR051 на крысах линии Спрег-Доули (по 20 самцов и 20 самок на дозовую группу для оценки токсичности, по 4 крысы из каждой дозовой группы) установили, что у самок, которым вводили высокую дозу 100 мг/кг/сут, наблюдали снижение частоты наступления беременности на 25%. Пероральное введение тофацитиниба не оказало влияния на эстральный цикл или частоту спаривания. У самок, получавших дозу 100 мг/кг/сут, в связи со снижением частоты наступления беременности уменьшилось количество желтых тел, мест имплантации и жизнеспособных плодов; увеличивалась частота ранней резорбции, преимплантационных и постимплантационных потерь. Доза 10 мг/кг/сут привела к увеличению постимплантационных потерь. Не выявили влияния на частоту наступления беременности при введении самцам лекарственного средства в дозе 100 мг/кг/сут, но спаривание обработанных самцов происходило до того, как экспозиция могла повлиять на полный цикл сперматогенеза. Введение тофацитиниба не влияло на подвижность и количество сперматозоидов. Морфологию сперматозоидов не оценивали. NOAEL для женской фертильности составляла 1 мг/кг/сут. NOAEL для параметров, характеризующих мужскую фертильность (подвижность и количество сперматозоидов), составляла 100 мг/кг/сут, но влияние на последующую фертильность у необработанных самок должным образом не тестировалось. Дизайн исследования в отношении экспозиции CP690550 при пероральном введении и спаривания был неподходящим для адекватного определения эффектов тофацитиниба в отношении мужской фертильности при спаривании. Однако методы оценки других измеренных параметров, в том числе характеристик сперматозоидов в конце периода дозирования, являются приемлемыми [1].

В исследовании 09GR250 оценивали влияние CP-690550-10 при внутрижелудочном введении в дозах 1, 10 или 100 мг/кг/сут на фертильность неполовозрелых крыс линии Спрег-Доули (по 20 самцов и 20 самок на группу для оценки токсичности и 1 контрольная группа, включавшая 10 самцов и 10 самок). Лекарственное средство или носитель вводили с 21 по 55 день после рождения для самок и с 21 по 70 день после рождения для самцов. Спаривание обработанных самок с необработанными самцами и обработанных самцов с необработанными самками начинали с 84 дня после рождения. Дизайн исследования в отношении экспозиции CP690550 при пероральном введении и спаривания был неподходящим для адекватного определения эффектов тофацитиниба в отношении мужской фертильности при спаривании. Однако методы оценки других измеренных параметров, в том числе характеристик сперматозоидов и эстрального цикла, являются приемлемыми. Введение тофацитиниба не повлияло на признаки полового развития (среднее время отделения слизистой оболочки препуция от основания полового члена – 40–43 дни после рождения или среднее время до открытия влагалища – 33 день после рождения) или спаривание и фертильность (оценивали через 35 дней после последнего введения у самок и через 21 день после последнего введения у самцов), и массу мужских половых органов, количество и подвижность сперматозоидов (оценивали через 60 дней после последнего введения). Дозирование от отъема (21 день после рождения) до ожидаемого периода полового созревания для самцов и до перипубертатного периода у самок не влияло на параметры фертильности и спаривания при оценке через 21 день после окончания лечения у самцов, и через 35 дней после окончания лечения у самок. Однако дизайн данного исследования также не соответствовал требованиям для оценки всех исследуемых показателей [1].

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

В исследовании по подбору доз 04-2063-22 у беременных самок крыс линии Спрег-Доули (по 6 самок на группу) внутрижелудочное введение тофацитиниба с 6 до 18 день гестации привело к полной постимплантационной потере за счет раннего рассасывания всех пометов у самок, получавших лекарственное средство в дозах 500 и 300 мг/кг/сут, и увеличения постимплантационных потерь при дозах 100 и 30 мг/кг. Таким образом, не было жизнеспособных плодов для оценки в группах 500 и 300 мг/кг, а количество жизнеспособных плодов снижалось при дозах 100 и 30 мг/кг. Средняя масса беременной матки также снижалась при всех дозах. Масса тела плодов снижалась у животных из группы дозы 100 мг/кг на 81%, не наблюдали эффекта у крыс из группы дозы 30 мг/кг. Анасарка развилась у 2 плодов и отек плода у 1 плода при дозе 100 мг/кг/сут. Плоды с внешними признаками нарушения внутриутробного развития присутствовали у животных с наиболее тяжелыми постимплантационными потерями [1].

В исследовании 09GR353 влияния внутрижелудочного введения CP-690550-10 с 6 по 17 дни гестации на эмбриофетальное развитие у крыс гибель самок отмечали в группе лекарственного средства 300 мг/кг/сут (13 из 20 животных из группы оценки токсичности) и еще 3 из 5 животных из группы оценки токсикокинетики погибли или были умерщвлены в агональном состоянии. У всех выживших крыс отмечали полную потерю помета. Семь самок в группе 100 мг/кг также полностью потеряли потомство. В группе 300 мг/кг клиническими признаками, связанными с тофацитинибом, были уменьшение активности, пилоэрекция, выделения из влагалища, птоз, частично закрытые глаза, язвы в ротовой полости, ссадины и снижение тургора кожи. При дозе 100 мг/кг/сут наблюдали снижение частоты выделений из влагалища, выделений из носа, учащенное дыхание, снижение тургора кожи, пилоэрекцию. Снижение массы тела или увеличение массы тела происходило на фоне введения в дозах 100 и 300 мг/кг/сут. Это ассоциировалось с уменьшением потребления корма, а также с пре- и постимплантационными потерями. Семь самок в группе 100 мг/кг также полностью потеряли потомство. Даже исключая животных с полной потерей помета, частота гибели плодов была резко повышенной (ранняя и поздняя резорбция), со средней постимплантационной потерей, равной 56,8% в группе 100 мг/кг по сравнению с 4,0% в контрольной группе. Масса тела плодов значительно снизилась у животных, получавших тофацитиниб в дозе 100 мг/кг (77,6% от контрольной группы). При дозе 100 мг/кг наблюдали связанные с лечением внешние пороки развития (анасарку). Единственным наблюдаемым нарушением развития внутренних органов, связанным с введением лекарственного средства, был мембранозный дефект межжелудочковой перегородки. У животных из группы 100 мг/кг пороками развития скелета, связанными с введением тофацитиниба, являлись отсутствие дуги шейных позвонков, искривленные бедренные, малоберцовые, плечевые, лучевые кости, лопатки, большеберцовые и локтевые кости, а также стерношизис, отсутствующие ребра, деформированная бедренная кость, разветвленное ребро, сросшиеся ребра, сросшиеся сегменты грудины и гемицентрический центр грудной клетки. Повышенная частота выявления скелетных вариантов неоссифицированного центра 7 шейного позвонка, волнистое ребро, смещение грудины, неполное окостенение центра грудной клетки, неоссифицированные плюсневые и пястные кости, короткое ребро, неоссифицированные сегменты 1–4 грудины и неполная оссификация надзатылочной области, вероятно, ассоциирующиеся с уменьшением массы тела плодов, наблюдаемого у самок из этой группы. Отсутствовало влияние тофацитиниба на летальность, клинические признаки, массу тела, потребление корма, макроскопические наблюдения, параметры кесарева сечения или массу тела плодов у животных из группы 30 мг/кг. NOAEL в отношении беременных самок составляла 30 мг/кг/сут. NOAEL в отношении нарушений развития также составляла 30 мг/кг/сут из-за эмбриофетальной токсичности, проявляющейся увеличением частоты аномалий развития плода при дозе 100 мг/кг/сут, 7 полностью рассосавшимися пометами, повышенными постимплантационными потерями, снижением числа живых плодов и снижением массы тела плодов. Пометов для оценки при дозе 300 мг/кг/день не было [1].

В исследовании 05-2063-24 тофацитиниб в дозе 1, 10 или 30 мг/кг вводили перорально с 6 по 17 день гестации беременным самкам крыс линии Спрег-Доули (по 20 самок на группу для оценки токсичности). Животные из контрольной группы получали носитель. Влияние тофацитиниба на среднее количество желтых тел, места имплантации, количество жизнеспособных и мертвых плодов, частоту ранней резорбции, поздней резорбции, количество предимплантационных потерь, постимплантационных потерь, массу беременной матки или на соотношение полов плода отсутствовало. Отсутствовало влияние тофацитиниба на массу тела плода, или частоту внешних, скелетных аномалий или аномалий внутренних органов. NOAEL для материнской токсичности и токсичности для развития плода составила 30 мг/кг, что являлось максимальной исследуемой дозой. Однако результаты исследования были признаны неубедительными, потому что самая высокая доза не была токсичной для беременных самок крыс [1].

В исследовании 04-2063-23 пероральное введение тофацитиниба в дозе 30 мг/кг/сут с 7 по 19 день гестации приводило к снижению массы тела плодов у новозеландских белых кроликов. Доза 100 мг/кг/сут привела к самопроизвольному прерыванию беременности у 1 из 6 самок, увеличению постимплантационных потерь, проявляющихся ранней и поздней резорбцией, и снижению средней массы беременной матки и массы тела плодов. Доза 300 мг/кг/сут привела к гибели 3 из 6 самок, уменьшению прибавки массы тела в течение первых 3 дней приема, снижению потребления корма, снижению средней массы матки во время беременности, полным постимплантационным потерям, маленькому размеру тимуса у 3 из 6 животных и раздражению желудка. Основываясь на этих результатах, в дальнейших исследованиях эмбриофетальной токсичности на кроликах использовали дозы CP-690550-10, составившие 10, 30 и 100 мг/кг/сут [1].

В исследовании 05-2063-25 на новозеландских белых кроликах (по 20 беременных самок на группу) перорально с 7 по 19 дни гестации вводили CP-690550-10 в дозе 10, 30 или 100 мг/кг/сут, или носитель. Признаков материнской токсичности не наблюдали, NOAEL составила 100 мг/кг/сут. Неблагоприятные эффекты включали: при дозах 30 и 100 мг/кг/сут повышение постимплантационных потерь, при дозах 30 и 100 мг/кг/день увеличение пороков развития плода (дефекты сердечно-сосудистой системы, дефекты костей черепа и лицевого скелета, дефекты средней линии и хвоста), при дозе 100 мг/кг/сут увеличение отклонений в развитии плода (отсутствие желчного пузыря, дефекты скелета), снижение массы тела плода. NOAEL в отношении токсичности для развития плода составляла 10 мг/кг/сут [1].

#### 3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие

В исследовании 08GR095 беременным крысам линии Спрег-Доули (по 25 особей на группу) с 6 дня гестации начинали вводить CP-690550-10 в дозе 1, 10 или 50 мг/кг/сут, или носитель и продолжали введение до 20 дня лактации. NOAEL в отношении материнского организма составила 50 мг/кг/сут. Снижение потребления корма отмечали в период лактации при введении лекарственного средства в дозе 50 мг/кг/сут, что не влияло на массу тела или прибавку массы тела самок и сочли связанным со снижением энергетических потребностей в связи с малым количеством крысят в помете. NOAEL у самок в отношении репродуктивной функции составила 10 мг/кг/сут. При дозе 50 мг/кг/сут среднее количество родившихся крысят и количество живорожденных крысят снижалось. NOAEL для жизнеспособности и роста потомства равнялась 10 мг/кг/сут. При дозе 50 мг/кг/сут жизнеспособность потомства с 1 по 4 дни после рождения была резко снижена с последующим уменьшением выживаемости с 4 по 21 день после рождения. Это привело к прекращению использования в исследовании всех крысят, полученных от самок из группы 50 мг/кг/сут, к моменту отъема от грудного вскармливания из-за повышенной летальности. Оценку роста, полового созревания и поведения провели только для крысят, рожденных самками из групп лекарственного средства в дозе 1, 10 мг/кг/сут или самками из группы носителя. Снижение массы тела крысят самок, получавших CP-690550-10 в дозе 10 мг/кг/сут до отъема от грудного вскармливания, привела к снижению массы тела самцов крысят в периоде после грудного вскармливания, тем не менее прибавка массы тела в период после отлучения от груди была сопоставимой со значениями у крысят из контрольной группы в это период. CP-690550-10 не влиял на половое созревание, обучение и память, старт-реакцию, двигательную активность, эстральный цикл, спаривание и фертильность самок первого поколения, и жизнеспособность потомства второго поколения [1].

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

В исследовании 09GR249 использовали крыс линии Спрег-Доули (масса тела 42,8–66,9 г для самцов, 44,3–67,8 г для самок, по 10 самцов и 1 самке на группу). Животные получали CP-690550-10 в дозе 1, 10 или 100 мг/кг, или носитель перорально с 12 по 35 день после рождения. Гибели животных, а также клинических признаков интоксикации, изменений массы тела или прибавки массы тела не наблюдали. Оценку клинической и анатомической патологии не проводили. Концентрации тофацитиниба в плазме крови, определенные через 0,5 ч после введения, увеличивались при повышении дозы. Экспозиция на 35 день у самок была выше, чем у самцов (в 2 раза при введении в низкой и средней дозах, в 1,3 раза при введении в высокой дозе), свидетельства кумуляции тофацитиниба с 12 по 35 день не выявили [1].

В исследовании 10GR307 крысам линии Спрег-Доули (масса тела 47,7–68,2 г для самцов, 44,7–66,6 г для самок, по 16 самцов и 16 самок на группу) с 21 по 49 день после рождения вводили внутрижелудочно тофацитиниб в дозе 1, 10 или 100 мг/кг/сут, или носитель. Период восстановления составил 2 мес. Масса тела немного снижалась у животных из групп введения в дозах 10 и 100 мг/кг/сут, и все еще была ниже, чем у животных из контрольной группы в конце периода восстановления для группы с дозой 100 мг/кг/сут (самцы/самки 97%/92% от контроля). Введение тофацитиниба вызывало дозозависимое снижение и времязависимое снижение гематологических параметров, хотя изменения не были значительными: количество эритроцитов снижалось к 30 дню (50 день после рождения, самцы/самки 93%/95% от контроля), а количество ретикулоцитов – на 15 день (самцы/самки, 85%/83%). Среднее количество лейкоцитов снижалось дозозависимым образом при введении тофацитиниба, и это было связано с дозозависимым снижением количества лимфоцитов (максимальное снижение при высокой дозе: самцы/самки 34%/24% от контроля на 30 день), эозинофилов (высокая доза: самцы/самки 29%/19% от контроля на 30 день) и базофилов (высокая доза: самцы/самки 25%/17% от контроля на 15 день). Эти эффекты были обычно обратимы к концу восстановительного периода. Введение тофацитиниба уменьшало средний процент субпопуляций лимфоцитов. Эти эффекты иногда зависели от дозы или времени с дальнейшим снижением на 30 день (50 день после рождения) по сравнению с 15 днем ​​(35 день после рождения). Максимальное снижение при введении в высокой дозе для самцов и самок по сравнению с контрольными значениями приходилось на общее количество Т-клеток (самцы/самки 90%/88% на 15 день), цитотоксические Т-клетки (самцы/самки 48%/44% на 30 день), NK-клетки (самцы/самки 28%/41% на 15 день) и естественные киллерные T-клетки (Natural Killer T Cells, NKT-клетки) (самцы/самки 31%/23% на 30 день). Влияния на В-лимфоциты не наблюдали. Масса тимуса и селезенки была снижена дозозависимым образом по сравнению с контрольными значениями у самцов и самок, с максимальным снижением при высокой дозе: селезенка (самцы/самки 50%/45% от контроля) и тимус (самцы/самки 63%/49% от контроля). Уменьшение массы органов отражалось в результатах гистопатологического исследования всех исследованных лимфоидных органов (тимус, селезенка, брыжеечный лимфатический узел, пахово-бедренный лимфатический узел и нижнечелюстной лимфатический узел), которые имели сниженную клеточность. Эти изменения были обратимы к концу 2-месячного периода восстановления. Влияние на гематологические показатели и массу лимфоидных органов было сходным с наблюдаемым у взрослых крыс (исследования 01-2063-06 и 02-2063-20, Раздел 3.3.2). Так как подобные дозы вводили в исследованиях у взрослых и молодых животных, и в целом выраженность изменений была одинаковой, по-видимому, чувствительность к тофацитинибу для неполовозрелых и взрослых крыс была сопоставимой. Наименьшая доза, оказывающая явное нежелательное воздействие (lowest-observed adverse effect level, LOAEL) для этого исследования на неполовозрелых крысах составляла 100 мг/кг/сут, основываясь на результатах обратимости эффектов, связанных с СР-90550, и отсутствии клинических признаков неблагоприятного влияния или гибели животных. Поскольку исследование было сосредоточено на гематологических аспектах действия СР-90550 и биохимический анализ крови, анализ мочи, полный патологоанатомический и токсикокинетический анализы не проводили, это исследование не подходит для поддержки возможности проведения клинических исследований у детей [1].

В исследовании 09GR248 использовали неполовозрелых яванских макак (возраст 13–14 мес., масса тела 1,6–2,4 кг, по 4 самца и 4 самки на группу, по 3 самца и 3 самки на группу для периода восстановления, за исключением группы дозы 0,5 мг/кг/сут). Животные получали СР-90550 в дозе 0,5, 2 или 10 мг/кг/сут, или носитель в течение 39 недель, период восстановления составил 26 недель. Не было обнаружено влияния тофацитиниба на смертность, массу тела или прибавку массы тела, показатели биохимического анализа крови, параметры коагуляции, рост костей, функции сердечно-сосудистой системы, в том числе, определяемые по параметрам ЭКГ. Средние и высокие дозы приводили к уменьшению массы тимуса (50% от контроля) и селезенки (66% от контроля), с полным восстановлением у самок и частичным восстановлением у самцов. Корреляции этих изменений с гистопатологической картиной не было. По сравнению с эффектами у животных из контрольной группы, введение тофацитиниба привело к повышению частоты обнаружения очагов инфильтрации воспалительными клетками в сердце при высоких дозах, увеличению частоты образования язв хвоста при средних и высоких дозах, и к увеличению лимфоидной гиперплазии при средних и высоких дозах. Полная гистопатологическая оценка не проводилась из-за отсутствия результатов предыдущих исследований у взрослых обезьян при этих дозах. Наблюдали дозозависимые изменения показателей как эритроцитов, так и лейкоцитов: количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрит составляли 84–86% от контрольных значений при высокой дозе; общее количество лейкоцитов не изменилось, но общее количество лимфоцитов уменьшилось (69% от контроля у самцов, 81,5% у самок). В ходе иммунофенотипирования показали, что большинство субпопуляций лимфоцитов было уменьшено (NK-клетки 9% от уровня перед дозированием; CD4+ Т-клетки 52%, CD8+ Т-клетки 49%, CD4+ наивные Т-клетки 42%, CD8+ наивные Т-клетки 32%, центральные CD8+ Т-клетки памяти 48% и эффекторные CD8+ Т-клетки памяти 69%); произошло полное или частичное восстановление субпопуляции лимфоцитов в течение 6-месячного периода восстановления у самок, у которых продемонстрировали полное восстановление или более полное восстановление, чем у самцов. При анализе костного мозга не выявили изменений клеточной морфологии или признаков значительных изменений эритроидных или миелоидных клеточных ростков, хотя при высоких дозах определили снижение отношения М:Э (77% от контрольного значения) за счет увеличения эритроидных предшественников. Дополнительные исследования по изучению иммунотоксичности включали исследование Т-клеточно-зависимой реакции антител с использованием гемоцианина лимфы улитки (keyhole limpet hemocyanin, KLH). СР-690550 снижал ответ анти-KLH иммуноглобулина (immunoglobulin, Ig) M и полностью ингибировал ответ анти-KLH IgG в высокой дозе. Реакция на KLH была восстановлена ​​в периоде восстановления. Ответ на вторую провокацию KLH оценивали *in vitro* с использованием мононуклеарных клеток периферической крови (peripheral blood mononuclear cells, PBMC), отобранных при вскрытии. Эффекта тофацитиниба в отношении подавления пролиферативного ответа РВМС или ответа на митоген конканавалин А не выявили. NOAEL составляла 0,5 мг/кг/сут, что соответствовало AUC(0-24), равной62 нг\*ч/мл на неделе 36 (2\*площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до 12 ч [AUC(0-12)], равной 31,1 нг\*ч/мл), что примерно в 0,11 раз больше, чем системная экспозиция при использовании максимально рекомендуемой дозы (МРД) для человека 10 мг 2 раза в день [1].

В исследовании на неполовозрелых яванских макаках развития лимфом не выявили [10].

В исследовании на неполовозрелых крысах не было выявлено признаков токсического воздействия тофацитиниба на развитие (половые признаки) или репродуктивной токсичности (спаривание и фертильность). В ходе исследования на молодых крысах длительностью 1 мес. показали влияние исследуемого препарата на иммунные и гематологические параметры при всех дозах, которое соответствовало ингибированию JAK1/3 и JAK2 и было обратимым [10].

### 3.3.6. Местная переносимость

В исследовании B65935 при нанесении на 4 ч под полуокклюзионную повязку 0,5 г CP-690550-10 на кожу новозеландских белых кроликов (n = 3, 1 самец и 2 самки, возраст 11–12 недель) установили отсутствие у лекарственного средства местно-раздражающего действия [1].

В исследовании B65946 при инстилляции 0,1 г CP-690550-10 в глаза новозеландских белых кроликов (n = 3, 1 самец и 2 самки, возраст 13–14 недель) выявили транзиторные изменения: помутнение роговицы, инъекция сосудов конъюнктивы и склеры, выделения и хемоз с ранним началом, степень которых варьировала от легкой до выраженной. Эти эффекты были обратимыми и не продолжались более 7–10 дней после применения [1].

В исследовании 07GR202 на мышах линии CBA/J (возраст 8–9 недель, масса тела 18,1–23,9 г, по 5 самок в каждой дозовой группе) тофацитиниб в концентрации 10, 20 или 33% не вызвал кожной сенсибилизации в ходе оценки локальных лимфатических узлов (local lymph node assay, LLNA). Тофацитиниб не индуцировал пролиферацию лимфоцитов из ушного лимфатического узла при местном нанесении мышам по сравнению со значениями у животных, не получавших лекарственное средство [1].

### 3.3.7. Токсикокинетика

В исследовании острой токсичности при пероральном введении 01-2063-07, проведенном на крысах (по 5 самцов и 5 самок в группе для оценки токсикокинетики), описанном также в Разделе 0, токсикокинетические параметры определили как предварительные, поскольку методы определения тофацитиниба в биологических образцах на момент использования в данном исследовании не были валидированы. AUC(0-24) после введения в дозе 500 мг/кг составила 504000 нг\*ч/мл. Токсикокинетический анализ для животных из групп средней и высокой доз (1000 и 2000 мг/кг) был ограничен ранними летальными исходами [1].

В исследовании острой токсичности при внутривенном введении 09GR453 на крысах (по 5 самцов и 5 самок в группе для оценки токсикокинетики), подробно описанном в Разделе 0, животные из опытных групп получали тофацитиниб в дозе 0,5, 1 или 3 мг/кг, крысам из контрольной группы тофацитиниб не вводили. Концентрация тофацитиниба через 10 мин после введения составила 182–323, 337–569 и 1140–1870 нг/мл у животных из групп тофацитиниба в дозе 0,5, 1 или 3 мг/кг соответственно [1].

Исследование острой токсичности 00-2063-04, представленное также в Разделе 0, проводили на яванских макаках. Тофацитиниб животным из опытных групп вводили внутрижелудочно в дозе 40, 200 или 1000 мг/кг/сут. Суточная доза была разделена на 3 введения. Обезьяны из контрольной группы тофацитиниб не получали. В ходе предварительной оценки токсикокинетических параметров невалидированным методом определили увеличение экспозиции в плазме крови при повышении дозы без различий между самцами и самками. После введения в низкой дозе при отсутствии признаков токсичности AUC(0-24) составила 40200 нг\*ч/мл [1].

В исследовании 01-2063-06 использовали крыс (по 5 самцов и 5 самок на группу для оценки токсикокинетики). Более подробно исследование описано в Разделе 3.3.2. Тофацитиниб вводили внутрижелудочно. Длительность введения составила 6 недель. Экспозиция была выше у самок, чем у самцов при введении в дозах 1 и 10 мг/кг/сут, но была одинакова для обоих полов при введении в дозе 100 мг/кг/день. В целом экспозиция была более, чем дозопропорциональной в диапазоне доз до 100 мг/кг/сут. Существенной кумуляции с 1 по 44 день не выявили [1].

В исследовании 02-2063-20, представленном также в Разделе 3.3.2, использовали крыс (по 6 самцов и 6 самок для оценки токсикокинетики). Лекарственное средство или носитель вводили внутрижелудочно 1 раз в день в течение 26 недель. Системная экспозиция была в среднем в 2,9, 2,2 и 1,6 раза больше у самок, чем у самцов при введении в дозах 1, 10 и 100 мг/кг/сут соответственно. Из-за вариабельности половые различия экспозиции тофацитинибом могут не иметь значимости. В большинстве образцов, полученных после 4 ч у животных из групп низкой и средней доз, содержание тофацитиниба было ниже НПКО, что указывает на то, что отсутствие признаков токсичности у крыс из групп низкой и средней доз, вероятно, отражало отсутствие у них непрерывной экспозиции (<8 ч в сутки). При введении в дозе 1 мг/кг/сут на неделе 26 Cmax для самцов составила 120 мг/мл, для самок – 382 нг/мл, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до 8 ч (AUC(0-8)) для самцов равнялась 255 нг\*ч/мл, для самок - 710 нг\*ч/мл [1].

В исследовании 01-2063-09, подробно описанном в Разделе 3.3.2, использовали яванских макак. Животные получали CP-690550-10 внутрижелудочно в дозе 10, 50 или 100 мг/кг/сут, разделенной на 3 введения, или носитель в течение 4 недель. Системное воздействие (AUC(0-24)) при дозе 10 мг/кг/сут составляло 3440 и 2090 нг\*ч/мл для самцов и самок соответственно [1].

На яванских макаках проведено исследование токсичности при внутрижелудочном введении длительностью 39 недель. Обезьяны получали тофацитиниб в дозе 0,5, 2 или 10 мг/кг/сут, или носитель. Более подробно исследование описано в Разделе 3.3.2. Экспозиция зависела от дозы и была сходной между полами. Однако ежедневная экспозиция для низкой и средней дозы была ограничена двумя ежедневными периодами продолжительностью от 6 до 8 ч, поскольку большинство образцов после 6–8 ч было ниже НПКО для тофацитиниба (<5 нг/мл). Системного накопления СР-690550 в ходе исследования не отмечали [1].

В исследовании 01-2063-17, описанном также в Разделе 3.3.3, высокая доза, 500 мг/кг, приводила к средним концентрациям тофацитиниба в сыворотке крови крыс, равным 21800 нг/мл через 2–4 ч и 2600 нг/мл через 14–16 ч после введения, соответствующим концентрациям в печени, равным 53200 и 8220 нг/г соответственно [1].

В исследовании канцерогенности 07GR439 крысам линии Crl:CD(SD) внутрижелудочно вводили тофацитиниб в дозе 10, 30 или 75 мг/кг/сут, или плацебо в течение 2 лет. Для самок доза 100 мг/кг/сут на неделе 19 была снижена до 75 мг/кг/сут в связи с высокой летальностью, связанной с бактериальными инфекциями. Исследование описано также в Разделе 3.3.4. Значения токсикокинетических показателей, полученных на 26 неделе у животных из группы 75 мг/кг/сут, были сопоставимыми со значениями, полученными при введении тофацитиниба в дозе 100 мг/кг/сут в 6-месячном исследовании общей токсичности (02-2063-20, Раздел 3.3.2). В обоих исследованиях AUC тофацитиниба была выше у самок, чем у самцов. При сравнении экспозиции в дозах, при которых отсутствовали злокачественные новообразования у крыс (3880 нг\*ч/мл для самцов, что было ниже средних AUC для самцов и самок) и определенной у человека AUC(0-24) при использовании тофацитиниба в максимальной дозе 10 мг 2 раза в день (550 нг\*ч/мл), отношение показателей равнялось 7 [1].

Проведено исследование 08GR481 для оценки канцерогенности на мышах (по 15 самцов и 15 самок на группу для оценки токсикокинетики), представленное также в Разделе 3.3.4. Авторы использовали модель 001178-W (гомозиготный «дикий» тип), CB6F1/Jic-TgrasH2@Tac для оценки токсикокинетики. Группы 6–9 являлись группами для оценки токсикокинетики. Животные из групп 6–9 получали внутрижелудочно тофацитиниб в дозе 25, 75 или 200 мг/кг/сут, или носитель в течение 20 недель. В ходе оценки токсикокинетики определили увеличение Cmax и AUC(0-24) при повышении дозы и отсутствие различий в зависимости от пола. NOAEL в отношении развития новообразований, индуцированных тофацитинибом, составила 200 мг/кг/сут, средние значения Tmax, Cmax и AUC(0-24) равнялись 0,75 ч, 5765 нг/мл и 17250 нг\*ч/мл соответственно. При сравнении экспозиции у мышей и экспозиции у человека при использовании в максимальной дозе 10 мг 2 раза в день (550 нг\*ч/мл) отношение показателей составило около 32 [1].

В исследовании 09GR250 оценивали влияние CP-690550-10 при внутрижелудочном введении в дозах 1, 10 или 100 мг/кг/сут на фертильность неполовозрелых крыс линии Спрег-Доули (по 24 самца и 24 самки для оценки токсикокинетики). Подробнее исследование описано в Разделе 3.3.5.1. Лекарственное средство или носитель вводили с 21 по 55 день после рождения для самок и с 21 по 70 день после рождения для самцов. Спаривание обработанных самок с необработанными самцами и обработанных самцов с необработанными самками начинали с 84 дня после рождения. Системная экспозиция увеличивалась с увеличением дозы. Cmax и AUC(0-24) у самцов при дозе 100 мг/кг в конце периода дозирования (70 день после рождения) составляли 7480 нг/мл и 67500 нг\*ч/мл соответственно. Cmax и AUC(0-24) у самок при дозе 100 мг/кг в конце периода дозирования (55день после рождения) составляли 10100 нг/мл и 77200 нг\*ч/мл соответственно [1].

В исследовании 09GR353 влияния внутрижелудочного введения CP-690550-10 с 6 по 17 дни гестации на эмбриофетальное развитие у крыс гибель самок отмечали в группе лекарственного средства 300 мг/кг/сут (13 из 20 животных из группы оценки токсичности) и еще 3 из 5 животных из группы оценки токсикокинетики погибли или были умерщвлены в агональном состоянии. Исследование описано также в Разделе 3.3.5.2. Соответствующими токсикокинетическими значениями при NOAEL 30 мг/кг/день были Cmax 6360 нг/мл и AUC(0-24) до 29400 нг\*ч/мл [1].

В исследовании эмбриофетальной токсичности 05-2063-24, описанном также в Разделе 3.3.5.2, тофацитиниб перорально вводили в дозе 1, 10 или 30 мг/кг с 6 по 17 день гестации беременным самкам крыс (5 самок на группу для оценки токсикокинетики). Экспозиция тофацитинибом увеличивалась с увеличением дозы, 30-кратное увеличение дозы (с 1 до 30 мг/кг/сут) CP-690550-10 привело к 26,5-кратному увеличению средней Cmax и к 46,5-кратному повышению AUC(0-24) [1].

В исследовании ювенильной токсичности 09GR249, представленном также в Разделе 3.3.5.4, использовали крыс (по 3 самца и 3 самки на группу для оценки токсикокинетики). Животные получали CP-690550-10 в дозе 1, 10 или 100 мг/кг, или носитель перорально с 12 по 35 день после рождения. Экспозиция на 35 день у самок была выше, чем у самцов (в 2 раза при введении в низкой и средней дозах, в 1,3 раза при введении в высокой дозе), свидетельства кумуляции тофацитиниба с 12 по 35 день не выявили [1].

**Таблица 3‑7.** Пределы воздействия тофацитиниба на основании AUC и Cmax.

| **Тип исследования** | **Виды** | **Продолжительность** | **NOAEL, мг/кг/сут** | **AUC несвязанного тофацитиниба (нг\*ч/мл) при NOAEL** | **Cmax несвязанного тофацитиниба (нг\*ч/мл) при NOAEL** | **Предел воздействия на основании** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **AUC** | **Cmax** |
| Токсичность при многократном введении | Крысы | 6 мес. | < 1 (самцы) | 217 | 96 | 0,7 | 2,7 |
| < 1 (самки) | 604 | 324 | 2,0 | 9 |
| Мыши | 39 недель | < 0,5 | 25,6 | 12,9 | 0,16 | 0,4 |
| Канцерогенность | Крысы | 2 года | < 10 (самцы) | 3298 | 1360 | 10,6 | 38,8 |
| 10 (самки) | 6672 | 2414 | 21,5 | 68 |
| Мыши | 6 мес. | 200 | 11591 | 3672 | 37,4 | 104 |
| Репродуктивная токсичность | Крысы | Фертильность | 100 (самцы) | – | 4182 | – | 119 |
| 1 (самки) | – | 222 | – | 6,3 |
| Крысы | Сегмент II | 30 | 24990 | 5406 | 80,8 | 154 |
| Кролики | Сегмент II | 10 | 1470 (в целом) | 610 (в целом) | 2,8 | 10 |
| **Примечание:**  AUC – площадь под фармакокинетический кривой «концентрация-время»; Cmax – максимальная концентрация; NOAEL – доза, не оказывающая явного нежелательного действия (no observed adverse effect level). | | | | | | | |

В исследовании ювенильной токсичности 09GR248, описанном также в Разделе 3.3.5.4, использовали неполовозрелых яванских макак. Животные получали СР-90550 в дозе 0,5, 2 или 10 мг/кг/сут, или носитель в течение 39 недель. NOAEL составляла 0,5 мг/кг/сут, что соответствовало AUC(0-24), равной62 нг\*ч/мл на неделе 36 (2\*площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до 12 ч [AUC(0-12)], равной 31,1 нг\*ч/мл), что примерно в 0,11 раз больше, чем системная экспозиция при использовании максимально рекомендуемой дозы (МРД) для человека 10 мг 2 раза в день [1].

Пределы воздействия для тофацитиниба представлены ниже (Таблица 3‑7).

### 3.3.8. Прочие исследования

#### 3.3.8.1. Гемотоксичность

В исследовании 09GR482 CP-690550-10 *in vitro* не вызывал гемолиз в цельной крови человека или преципитацию в плазме крови человека при инкубации в течение 1 сут [1].

#### 3.3.8.2. Фототоксичность

CP-690550-10 в концентрациях 0,061, 0,244, 0,977, 3,906, 15,625, 62,5, 250 или 1000 мкг/мл не обладал фототоксическим потенциалом в 3T3 тесте захвата нейтрального красного (Neutral Red Uptake, NRU) [1].

В исследовании 10GR350 на пигментированных крысах линии Лонг-Эванс при внутрижелудочном введении тофацитиниб в дозе 10, 30 или 100 мг/кг/сут в течение 7 дней с последующей однократной экспозицией солнечным светом в течение 30 мин признаков фототоксичности со стороны кожи или глаз не выявили. Однако исследование не представляло достаточно адекватной оценки фототоксичности в связи с недостаточной интенсивностью облучения [1].

#### 3.3.8.3. Токсичность примесей

Обнаружено несколько примесей тофацитиниба: в 6-месячном исследовании токсичности с 1-месячным периодом восстановления на крысах и 1-месячном исследовании токсичности с 1-месячным периодом восстановления на обезьянах выявлена примесь 43798-2-1H, в 6-месячном исследовании на крысах и 39-недельном исследовании на обезьянах – примесь 54422-88-1F, в 6-месячном исследовании канцерогенности на мышах – примесь E010008412, а в 2-летнем исследовании канцерогенности на крысах – примесь E010006488. На основании ожидаемой экспозиции примесей (при условии аналогичных параметров абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции [Absorbtion Distribution Metabolism and Excretion, ADME] и показателей фармакокинетики между исходным соединением и примесью/продуктом разложения), экспозиция примесей в 2-летнем исследовании канцерогенности на крысах намного превышает экспозицию примесей/продуктов разложения у пациентов при максимальной клинической дозе. Учитывая эти отношения системной экспозиции, содержание примесей соответствовало заявленному в спецификации. В связи с тем, что примеси/продукты разложения тофацитиниба содержат те же структурные признаки токсичности, что и исходная молекула, результаты оценки которой в батарее генетических токсикологических тестов были отрицательными, примеси/продукты разложения также не обладают генотоксичностью. Также на основании выводов в исследованиях канцерогенности и предполагаемой экспозиции примесей в этих исследованиях, по сравнению с потенциальной экспозицией у пациентов при максимальной рекомендуемой дозе, существует, по крайней мере, предел экспозиции примесей/продуктов разложения. Способствуют ли примеси/деграданты появлению новообразований, неизвестно, но предлагаемый уровень спецификации этих примесей/продуктов разложения адекватно квалифицирован и включен в токсикологический профиль активного фармацевтического ингредиента [1].

В лекарственной субстанции определяются 7 примесей. Во время первичной регистрации препарата нерешенная проблема была связана с квалификацией примесей фармацевтических субстанций, составлявших выше 0,15%, в соответствии с Международным советом по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского применения у людей (International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, ICH) Q3A: отсутствовала структурная оценка с помощью инструмента *in silico* для примеси CP-703058 и поскольку примесь PF 05198213 не присутствовала в партиях, использованных в исследованиях генотоксичности, а только в партии, использованной в 39-недельном исследовании молодых обезьян, была запрошена тщательная характеристика генотоксичности на основе анализа мутагенности бактерий в соответствии с ICH M7 [10].

После оценки *in silico* отчетов о рисках мутагенности на основе структуры (DEREK и SARAH Nexus с использованием параметров ICH M7) примесь CP-703058 сочли не обладающей мутагенными свойствами [10].

Что касается потенциальной генотоксичности примеси PF-051 98213, при тщательной переоценке этого вопроса, в основном сосредоточенной на нитрильном фрагменте, электрофильности и других физико-химических свойствах, показали, что примесь не обладала генотоксическими свойствами в двух комплементарных *in silico* (DREK и SARAH) исследованиях и что оценка QSAR была надежной [10].

## Список литературы

1. Xeljanz (tofacitinib) Tablets. Company: Pfizer Inc. Application No.: 203214. Approval Date: 11/06/2012. Pharmacology Review [Electronic resource]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/203214Orig1s000TOC.cfm (accessed: 03.08.2022).

2. Vidal B. et al. Effects of tofacitinib in early arthritis-induced bone loss in an adjuvant-induced arthritis rat model // Rheumatology. Oxford University Press, 2018. Vol. 57, № 8. P. 1461–1471.

3. LaBranche T.P. et al. JAK inhibition with tofacitinib suppresses arthritic joint structural damage through decreased RANKL production // Arthritis Rheum. Wiley Online Library, 2012. Vol. 64, № 11. P. 3531–3542.

4. Gertel S. et al. Tofacitinib attenuates arthritis manifestations and reduces the pathogenic CD4 T cells in adjuvant arthritis rats // Clin. Immunol. 2017. Vol. 184. P. 77–81.

5. Yu R. et al. Modeling combined anti-inflammatory effects of dexamethasone and tofacitinib in arthritic rats // AAPS J. Springer, 2019. Vol. 21, № 5. P. 1–9.

6. Yu R. et al. Interactions of tofacitinib and dexamethasone on lymphocyte proliferation // Pharm. Res. 2020. Vol. 37, № 6. P. 105.

7. Lee J.S., Kim S.H. Dose-dependent pharmacokinetics of tofacitinib in rats: influence of hepatic and intestinal first-pass metabolism: 7 // Pharmaceutics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2019. Vol. 11, № 7. P. 318.

8. Wang B. et al. Effects of naringenin on the pharmacokinetics of tofacitinib in rats // Pharm. Biol. Taylor & Francis, 2020. Vol. 58, № 1. P. 225–230.

9. Lee J.-S. et al. Pharmacokinetic drug interaction between tofacitinib and voriconazole in rats: 5 // Pharmaceutics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2021. Vol. 13, № 5. P. 740.

10. EMA. Xeljanz. Assessment report [Electronic resource]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xeljanz-epar-public-assessment-report\_en.pdf.

11. Gwak E.H., Yoo H.Y., Kim S.H. Effects of diabetes mellitus on the disposition of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in rats // Biomol. Ther. 2020. Vol. 28, № 4. P. 361–369.

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-TFC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг, не проводилось. Так как препарат DT-TFC (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат тофацитиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Яквинус®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг (Пфайзер Инк., США), которому DT-TFC полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственным формам и дозировкам, имея отличия в качественном и количественном составе пленочной оболочки таблетки и типе целлюлозы микрокристаллической, входящей в состав ядра таблетки. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата тофацитиниба.

На основании результатов проведенных фармакокинетических исследований установили, что тофацитиниб имеет высокую растворимость в воде и умеренную проницаемость, что позволило отнести его к классу 3 Биофармацевтической системы классификации (БКС). После перорального приема достижение Cmax тофацитиниба наблюдали через 0,5–1 ч. Абсолютная F тофацитиниба после перорального приема составила около 74%. В абсорбции тофацитиниба из кишечника принимает участие P-гликопротеин. После приема с пищей скорость абсорбции тофацитиниба снижалась (Cmax уменьшалась примерно на 32%), однако эффекта приема пищи в отношении степени абсорбции (AUC) не наблюдали. На основании результатов, полученных в исследовании баланса масс, установили, что основная часть (около 65%) введенного препарата присутствует в плазме крови в виде исходного соединения, а остальная – в виде 8 метаболитов. На экспозицию каждым из метаболитов приходилось менее 8% от общей экспозиции, а их потенциал в отношении ингибирования JAK1/3 составлял не более 10% от активности исходного соединения. Связывание с белками плазмы крови тофацитиниба умеренное, главным образом с альбумином, несвязанная фракция составляла 0,61. Vss после внутривенного введения тофацитиниба в дозе 10 мг здоровым добровольцам составлял около 87 л, что свидетельствовало об экстенсивном распределении в ткани. Значение T1/2β составляло около 3 ч. При использовании 2 раза в день равновесное состояние достигалось в течение 24–48 ч с несущественной кумуляцией. Метаболизм являлся основным путем выведения тофацитиниба, осуществлялся главным образом с участием CYP3A4 и незначительным участием CYP2С19. Около 80% от дозы выводилось с мочой, 29% в виде неизмененного соединения, а 51% в виде метаболитов. Выведение с фекалиями было несущественным и составляло около 20% от дозы (7% в виде исходного соединения, 13% в виде метаболитов). Тофацитиниб не ингибировал CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Тофацитиниб обладал низким потенциалом в отношении ингибирования P-гликопротеина, OCT-2, OATP1B1 и OATP1B3. Тофацитиниб не является субстратом BCRP [1].

Клиническая эффективность тофацитиниба была изучена в 2 исследованиях фазы II и 7 исследованиях III и IIIb–IV фаз, и в ходе одного пострегистрационного исследования у пациентов с РА [2], в 3 исследованиях III фазы у пациентов с псориатическим артритом [2], одном исследовании у пациентов с анкилозирующим артритом [2], в ряде исследований у пациентов с бляшечным псориазом [3–6], в 3 исследованиях III фазы у пациентов с ЯК [2], а также в одном исследовании у пациентов с ЮИА [2]. Исследования являлись рандомизированными двойными слепыми плацебо контролируемыми, в ряде исследований использовали также препарат активного контроля (адалимумаб). В исследованиях фаз II и III, и в открытых неконтролируемых расширенных исследованиях длительностью до 114 мес. приняли участие 4040 пациентов (общая экспозиция 16113 пациенто-лет). В указанных исследованиях установили, что терапия тофацитинибом приводит к повышению частоты достижения ответа согласно критериям Американского колледжа ревматологов (ACR), улучшению функции суставов, снижению выраженности структурных изменений и улучшению качества жизни [7–11]. В ходе исследования фазы III, в котором приняли участие пациенты с ювенильным псориатическим артритом, установили, что лечение тофацитинибом ассоциируется с улучшением ответа по критериям ACR и снижением инвалидизации у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Кроме того, в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях PsA-I (OPAL BROADEN) и PsA-II (OPAL BEYOND) с участием пациентов с псориатическим артритом с неадекватным ответом на традиционные сБМАРП или ингибиторы TNF-α соответственно определили, что прием тофацитиниба улучшает признаки и симптомы заболевания согласно критериям ACR, физическое функционирование и качество жизни [2]. В 2 исследованиях по оценке эффективности индукции ремиссии и 1 исследовании по поддержанию ремиссии у пациентов с ЯК определили более высокую частоту достижения и поддержания ремиссии на фоне терапии тофацитинибом, чем при использовании плацебо, а также улучшение качества жизни [7,12]. Более высокую долю пациентов с ответом по Общей оценке врачом (Physician’s Global Assessment, PGA), индексу площади и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) и индексу тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) наблюдали при использовании тофацитиниба по сравнению с плацебо [3–6]. Для тофацитиниба показали более высокую эффективность и безопасность по сравнению с пефицитинибом, солцитинибом, барицитинибом, аброцитинибом и деукравацитинибом у пациентов с бляшечным псориазом [6].

Наиболее частые нежелательные реакции (НР) в течение первых 3 мес. двойных слепых плацебо-контролируемых или с активным контролем (метотрексат) исследований с участием пациентов с РА, АС и псориатическим артритом включали головную боль, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, диарею, тошноту и АГ. Наиболее частыми НР на фоне использования тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день в исследования индукции ремиссии у пациентов с ЯК являлись головная боль, назофарингит, тошнота и артралгия. В двойном слепом периоде исследования A3921104 фазы III наиболее частые НР относились к инфекциям (44,3%). Наиболее частыми серьезными НР в исследованиях с участием пациентов с РА были серьезные инфекции. Более высокую частоту тяжелых инфекций у пациентов с РА отмечали для таблеток с пролонгированным высвобождением с дозировкой 11 мг, принимаемых один раз в день, чем для таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с дозировкой 5 мг, принимаемых 2 раза в день [2]. Заболеваемость опоясывающим лишаем среди пациентов с ЯК, получавших тофацитиниб, была выше, а заболеваемость тяжелыми инфекциями, оппортунистическими инфекциями, НМРК, ТЭЛА и ТГВ – ниже, чем у больных, получавших ингибиторы TNF-α [13]. У пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше наблюдали дозозависимое повышение частоты венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибиторами TNF-α [2]. В другом исследовании риск развития ВТЭ у пациентов с РА, получающих тофацитиниб, был статистически незначимо выше, по сравнению с пациентами, получающими ингибиторы TNF-α [14]. У пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, получавших тофацитиниб, наблюдали увеличение частоты риска нефатального инфаркта миокарда, новообразований, исключая НМРК, особенно рака легких и лимфомы, и смертности, которая в основном была связана с сердечно-сосудистыми событиями, инфекциями и злокачественными новообразованиями по сравнению с ингибиторами TNF-α [2].

В ходе пострегистрационных исследований установили, что примерно у трети пациентов с РА можно прекратить прием тофацитиниба без риска обострения. Низкий уровень РФ является прогностическим фактором для возможности сохранения низкой активности заболевания после прекращения приема тофацитиниба [15]. Однако после достижения ремиссии или низкой активности заболевания стратегия снижения дозы предпочтительнее немедленной отмены тофацитиниба. Возобновление исходного режима в случаях обострения может восстановить контроль над РА [16]. У пациентов с РА установлено улучшение приверженности к терапии и по крайней мере сопоставимая эффективность при использовании тофацитиниба MR по сравнению с IR в течение 12 мес., особенно у пациентов без предшествующей расширенной терапии. Установлена не меньшая эффективность тофацитиниба MR по сравнению с IR, продемонстрированная по CDAI через 6 мес.; надежность этих результатов была подтверждена с использованием всех множественных анализов чувствительности [17].

У пациентов с псориатическим артритом тофацитиниб имел профиль безопасности, сходный с профилями других препаратов системной терапии в ходе применения в клинических условиях, за исключением риска опоясывающего лишая, известного риска для тофацитиниба [18]. В ходе изучения возможности применения тофацитиниба у пациентов с другими нозологиями установили, что ингибирование JAK посредством местной доставки потенциально является многообещающей терапевтической мишенью при лечении пациентов с атопическим дерматитом [19], предполагает безопасность и улучшение кардиометаболических и иммунологических показателей, связанных с преждевременным атеросклерозом при СКВ [20], а также снижение риска смерти или дыхательной недостаточности у пациентов с инфекцией, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (Covid-19) [21], или более выраженное снижение маркеров воспаления, по сравнению с группой стандартной терапии [22].

## 

## 4.1. Фармакокинетика у человека

**Всасывание**

В исследовании XT088024 *in vitro* на клетках MDCKII со стабильной экспрессией MDR1 (*ABCB1*), трансфицированных геном, кодирующим P-гликопротеин человека, установили, что тофацитиниб является субстратом P-гликопротеина [1].

В исследовании 060532 с использованием клеток Caco-2 установили, что тофацитиниб является слабым ингибитором P-гликопротеина. Кажущаяся проницаемость для дигоксина без добавления тофацитиниба составила 1,76\*10-6 см/с в направлении абсорбции и 12,25\*10-6 в направлении секреции. В присутствии тофацитиниба поток дигоксина ингибировался на 72%, но не полностью (IC50311 мкмоль/л). Кетоконазол полностью ингибировал поток дигоксина (IC506,3 мкмоль/л) [1].

В исследовании 175813 на клетках MDCK, трансфицированных геном белка резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP) с низкой нативной эффлюксной активностью, определили, что тофацитиниб не является субстратом эффлюкса, осуществляемого BCRP [1].

В исследовании 192119 на клетках почки эмбриона человека 293 (Human embryonic kidney 293, HEK293) дикого типа и клетках HEK293 с увеличенной экспрессией рекомбинантного транспортера печеночного захвата человека OATP 1B1 (HEK OATP 1B1) установили, что тофацитиниб является ингибитором OATP 1B1. При концентрации тофацитиниба, равной 1000 мкмоль/л, ингибирование составило 94%, а IC50 равнялась 55,3 мкмоль/л. Рифамицин приводил к 100% ингибированию при концентрации 30 мкмоль/л [1].

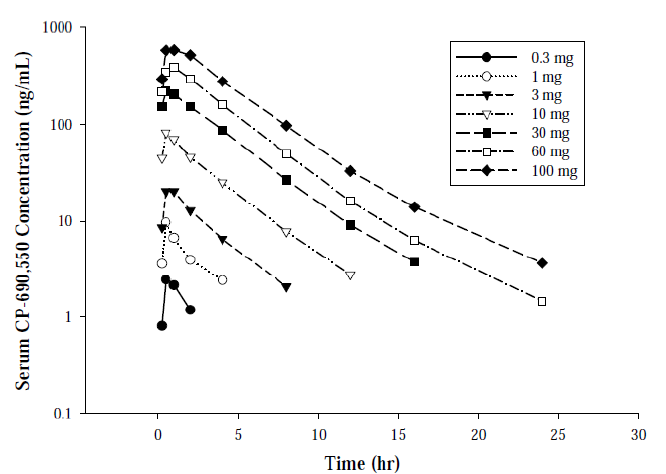
В исследовании 095440 с использованием клеток HEK293 дикого типа выявили, что тофацитиниб не является ингибитором OATP 1B3 [1].

В исследовании 135323, проведенном на клетках HEK293 с трансфицированным геном транспортера органических катионов 2 (organic cationic transporter 2, OCT2) почечных канальцев, тофацитиниб ингибировал клеточный захват креатинина с IC50, равной 150 мкмоль/л. В сериях положительного контроля для циметидина IC50 составила 406 мкмоль/л, а для хинидина – 70 мкмоль/л [1].

В нерандомизированном открытом исследовании масс-баланса A3921010 изучили метаболический профиль и пути экскреции тофацитиниба у здоровых добровольцев (мужчин, n = 6) после однократного перорального приема 14C-CP-690550 в дозе 50 мг/кг (163 мкКи). Концентрации в плазме крови как для тофацитиниба, так и для общей радиоактивности достигли пика через 1 ч после перорального приема. Среднее значение Cmax для исходного соединения составляло 397 нг/мл, а для общей радиоактивности – 611 нг экв/мл. Значения AUC(0-∞) для исходного соединения варьировали от 977 до 2060 нг\*ч/мл, а для общей радиоактивности – 2430 до 4700 нг экв\*ч/мл со средним значением 3440 нг экв\*ч/мл [1].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A3921002 фазы I с эскалацией доз оценивали безопасность, переносимость, фармакокинетику и фармакодинамику тофацитиниба при однократном приеме у здоровых добровольцев. Добровольцев разделили на когорты, в каждой когорте участники принимали перорально исследуемое лекарственное средство в дозе 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 60 или 100 мг (n = 8), или плацебо (n = 4). После перорального приема во всех исследуемых дозах Tmax достигалось в течение 0,5–1 ч (Рисунок 4‑1) [1].

**Рисунок 4‑1.** Фармакокинетические кривые «концентрация-время» СР-690550 после однократного перорального приема в дозе 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 60 или 100 мг здоровыми добровольцами.



**Примечание:**

Serum СР-690,550 Concentration (ng/mL) – сывороточная концентрация СР-690550 (нг/мл); Time (hr) – время (ч); mg – мг.

CP-690550, по-видимому, обладал моноэкспоненциальной кинетикой распределения с параллельными конечными фазами для всех исследуемых доз. Значение T1/2β CP-690,550 составляло примерно 3 ч [1].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A3921003 с эскалацией доз изучили безопасность, переносимость, фармакокинетику и фармакодинамику тофацитиниба при многократном приеме у пациентов с псориазом. Участники принимали перорально исследуемое лекарственное средство в дозе 5, 10, 20 или 30 мг в форме порошка в капсулах, или в дозе 50 или 60 мг в форме таблеток (n = 4–9). Длительность приема составляла 12 дней. Фармакокинетические показатели тофацитиниба после многократного введения были сопоставимыми значениям, определенным после однократного приема. Значение Tmax достигалось в течение 0,5–1 ч, кажущийся T1/2β варьировал от 2,3 до 4,3 ч. Кумуляция после многократного приема была минимальной, как и ожидалось, исходя из короткого T1/2 и режима дозирования 2 раза в день [1].

В открытом рандомизированном перекрестном исследовании A3921077 фазы I изучили абсолютную F тофацитиниба после однократного перорального приема здоровыми добровольцами. В одном из периодов исследования участники получали CP-6905 тофацитиниб в дозе 10 мг перорально, а в другом периоде – внутривенно. Абсолютная F тофацитиниба составила 74% [1].

В открытом рандомизированном перекрестном исследовании A3921005 фазы I провели предварительное изучение относительной биодоступности тофацитиниба после однократного перорального приема в форме таблеток и порошка для приготовления раствора для приема внутрь, а также влияние приема пищи на фармакокинетику тофацитиниба. Здоровые добровольцы принимали тофацитиниб в дозе 50 мг в одном из периодов исследования в форме таблеток натощак, в другом периоде – в форме таблеток после приема пищи, а в третьем периоде – в форме порошка для приготовления раствора для приема внутрь натощак. После приема тофацитиниба в форме таблеток или порошка для приготовления раствора для приема внутрь отмечали сопоставимую AUC тофацитиниба, однако Cmax при использовании таблеток была на 24% ниже, чем после применения порошка для приготовления раствора для приема внутрь. Пища не оказывала существенного влияния на AUC тофацитиниба, но уменьшала Cmax на 26% [1].

В открытом рандомизированном перекрестном исследовании A3921076 фазы I изучили влияние приема пищи на фармакокинетику тофацитиниба при пероральном приеме в коммерческой лекарственной форме таблетки в дозе 10 мг у 8 здоровых добровольцев. Пища не оказывала влияния на AUC тофацитиниба, но снижала Cmax на 32%, а медиана Tmax увеличивалась с 0,5 до 2 ч [1].

В пилотном исследовании биоэквивалентности A3921075 сравнили таблетки, использующиеся в исследованиях фазы IIb, III, и коммерческого препарата. Участники исследования в одном из периодов исследования принимали перорально 1 таблетку 10 мг коммерческого препарата, в другом – 2 таблетки по 5 мг препарата, использующегося в исследованиях фазы IIb, а в третьем – 2 таблетки по 5 мг препарата, использующегося в исследованиях фазы III. В ходе исследования установили, что таблетки, использующиеся в исследованиях фазы IIb, III, были биоэквивалентны таблеткам коммерческого препарата, поскольку 90% ДИ для соотношения геометрических средних значений AUC(0-∞), AUC(0-t) и Cmax находились в границах биоэквивалентности 80–125% [1].

Тофацитиниб быстро (Tmax 0,5–1 ч) и эффективно всасывался. В исследовании A3921077 определили, что абсолютная F тофацитиниба составила 74% после приема 10 мг в форме коммерческой таблетки по сравнению с внутривенным инфузионным введением в дозе 10 мг в течение 30 мин с CL после внутривенного введения, составившим 413 мл/мин [23].

Ниже представлены фармакокинетические показатели тофацитиниба после однократного или многократного приема здоровыми добровольцами (Таблица 4‑1) [23].

**Таблица 4‑1.** Фармакокинетические показатели тофацитиниба после однократного или многократного приема здоровыми добровольцами.

| **Показатель** | **N** | **Геометрическое среднее** | **CV, %** | **Медиана**  **n** | **Процентили** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **2,5** | **97,5** |
| Однократный прием | | | | | | |
| AUC(0-∞) (нг\*ч/мл/10 мг) | 398 | 282 | 28,1 | 289 | 159 | 483 |
| Cmax (нг/мл/10 мг) | 419 | 83,2 | 36,4 | 83,7 | 40,5 | 160 |
| Tmax (ч) | 419 | н/о | н/о | 0,5 | 0,25 | 4,08 |
| Показатели в равновесном состоянии | | | | | | |
| AUC(0-𝞽) (нг\*ч/мл/10 мг) | 75 | 311 | 60,1 | 307 | 171 | 665 |
| Cmax (нг/мл/10 мг) | 75 | 79,4 | 42,4 | 81,3 | 41,0 | 159 |
| Tmax (ч) | 75 | н/о | н/о | 1,0 | 0,25 | 4,0 |
| Ctrough (нг/мл/10 мг) | 74 | 4,98 | 111 | 4,02 | 1,36 | 23,5 |
| Коэффициент накопления | 51 | 1,12 | 55,2 | 1,15 | 0,72 | 2,19 |
| PTR | 74 | 16,7 | 101 | 16,1 | 3,9 | 71,6 |
| Дополнительные параметры | | | | | | |
| T1/2 (ч) | 472 | 3,04 | 24,1 | 3,1 | 1,92 | 4,69 |
| CL/F (л/ч) | 467 | 34,9 | 34,8 | 34,5 | 18,1 | 63,2 |
| **Примечание:**  CV– коэффициент вариации (coefficient of variation); AUC(0-∞) – площадь под фармакокинетической кривой от начального момента времени до бесконечности; Cmax – максимальная концентрация; Tmax – время достижения максимальной концентрации; AUC(0-𝞽) – равновесная площадь под кривой в интервале дозирования; Ctrough – концентрация перед очередным приемом препарата; PTR – отношение Cmax к Ctrough (Peak to trough ratio); T1/2 – период полувыведения; CL/F – общий плазменный клиренс при пероральном приеме; н/о – не определяли. | | | | | | |

**Распределение**

В исследовании DM2001-690550-18 с использованием образцов плазмы крови определили, что связывание тофацитиниба с белками плазмы крови существенно не зависело от концентрации лекарственного средства, средняя доля несвязанной (свободной) фракции тофацитиниба составила 67% для мышей, 84,7% для крыс, 79,9% для собак, 64,8% для обезьян и 61,5% для человека [1].

В исследовании DM2002-690550-025 с использованием сывороточного альбумина человека выявили, что тофацитиниб связывается с этим белком (49% связанная фракция, 51% несвязанная фракция). Сопоставив эти данные с результатами оценки связывания тофацитиниба с использованием образцов плазмы крови человека (несвязанная фракция 61,5%), пришли к выводу, что связывание тофацитиниба с белками плазмы крови происходит преимущественно за счет связывания с альбумином. Тофацитиниб не связывается с α1-кислым гликопротеином [1].

В исследовании 055956 с использованием образцов, полученных от крыс, обезьян и человека, установили, что среднее отношение концентрации тофацитиниба в крови к концентрации тофацитиниба в плазме крови при использовании в концентрации 1 мкмоль/л (~312 нг/мл активного компонента) составляло 1,2 для каждого вида, что указывает на минимальное поглощение тофацитиниба клетками крови [1].

После внутривенного введения кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (Vss) тофацитиниба равнялся 87 л, что свидетельствует о распределении в тканях (исследование A3921077). Доля тофацитиниба, не связанного с белками плазмы (fu), при определении методами *in vitro*, составила 0,61. Тофацитиниб не связывается с α1-кислым гликопротеином (fu ~1), но умеренно связывается с сывороточным альбумином человека (fu 0,51). Отношение концентрации тофацитиниба в крови к концентрации в плазме крови, определенное *in vitro* при концентрации 1 мкмоль/л (312 нг/мл), составило 1,2, что свидетельствовало об относительно равном распределении лекарственного средства между эритроцитами и плазмой крови. Общий клиренс после внутривенного введения (CLiv) составляет примерно 413 мл/мин [23].

**Метаболизм**

В исследовании DM2004-690550-046 с использованием микросом печени человека и рекомбинантных изоферментов CYP установили, что тофацитиниб метаболизировался главным образом с участием CYP3A4/3A5 и CYP2C19. Основные пути окислительного метаболизма включают окисление пирролопиримидинового кольца, окисление пиперидинового кольца, N-демитилирование и окисление боковых цепей пиперидинового кольца [1].

В исследовании DM2007-690550-067 инкубация тофацитиниба с микросомами печени человека привела к образованию 5 основных метаболитов. В ходе инкубации происходило деметилирование с образованием M1, образование цианогидрина с последующей потерей цианидной группы и образованием M2, гидроксилирование M2 до M5, окисление пирролопиримидиновой группы с образованием M8 и окисление пирроловой группы с образованием M9. В ходе экспериментов с использованием рекомбинантных изоферментов CYP установили, что CYP3A4 играет основную роль в образовании этих метаболитов, а CYP1A2 является следующим по значимости ферментом. Константа Михаэлиса (Km) и максимальная скорость реакции (Vmax) для образования этих метаболитов составили 132 мкмоль/л и 517 пмоль/мин/мг белка соответственно [1].

В исследовании DM2001-690550-020 *in vitro* с использованием изоферментов CYP установили, что тофацитиниб не оказывал эффекта в отношении активности CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A [1].

В другом *in vitro* исследовании на иммортализированных гепатоцитах человека Fa2N-4 и криоконсервированных гепатоцитах человека установили, что тофацитиниб индуцировал CYP3A4, но не CYP1A2. Индукцию CYP3A4, зависимую от концентрации, в ходе определения содержания мРНК продемонстрировали в обоих типах клеток, а индукцию активности по тестостерон-6β-гидроксилазе – только в клетках Fa2N-4. Тофацитиниб не влиял на этоксирезоруфин-О-дезэтилирование. На криоконсервированных гепатоцитах человека определили концентрационно-зависимое увеличение мРНК CYP3A4 при концентрациях тофацитиниба в интервале от 6,25 до 100 мкмоль/л. Однако клинически значимые концентрации при пероральном приеме человеком в дозе 10 мг 2 раза в день (0,31 мкмоль/л) были ниже, чем 6,25 мкмоль/л [1].

В исследовании A3921010, описанном также в Разделе 4.1.1, изучили метаболический профиль и пути экскреции тофацитиниба у 6 здоровых добровольцев после однократного перорального приема 14C-CP-690550 в дозе 50 мг/кг (163 мкКи). Основные первичные метаболические пути тофацитиниба включали окисление пирролопиримидинового кольца (М8 и М9), окисление пиперидинового кольца (М18), окисление боковой цепи пиперидинового кольца (M2 и M4) и глюкуронирование (M20). Второстепенный путь метаболизма был связан с N-деметилированием с образованием M1. Другой метаболиты образовывались за счет комбинации этих первичных метаболических путей. Помимо неизмененного соединения, в фекалиях методом ЖХ-МС/МС было идентифицировано в общей сложности 7 метаболитов. Основными метаболитами в фекалиях были два гидроксилированных метаболита (M9, М18), 2-карбоксиэтанон (М4), 2-гидроксиэтанон (М2) и два дигидроксилированных метаболита (М11 и М14). Методом ЖХ/МС/МС в моче было идентифицировано в общей сложности 10 метаболитов, основными метаболитами в моче являлись гидроксилированный метаболит (М9, 19,6%), 2-карбоксиэтанон (М4, 8,2%), 2-гидроксиэтанон (М2, 3,6%) и его глюкуронид (М29), два дигидроксилированных метаболита (М11 и М14) и глюкуронид СР-690,550 (М20) [1].

**Выведение**

В исследовании A3921010, описанном также в Разделе 4.1.1, изучили метаболический профиль и пути экскреции тофацитиниба у 6 здоровых добровольцев после однократного перорального приема 14C-CP-690550 в дозе 50 мг/кг (163 мкКи). Основная часть (примерно 80%) введенной радиоактивности выводилась с мочой, что свидетельствует о том, что выведение с мочой было основным путем выведения тофацитиниба у человека [1].

В исследовании A3921002, описанном также в Разделе 4.1.1, оценивали безопасность, переносимость, фармакокинетику и фармакодинамику тофацитиниба при однократном приеме у здоровых добровольцев. Добровольцев разделили на когорты, в каждой когорте участники принимали перорально исследуемое лекарственное средство в дозе 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 60 или 100 мг (n = 8), или плацебо (n = 4). Средний почечный клиренс (CLR) составлял около 136 мл/мин и был немного выше, чем клиренс креатинина, что свидетельствовало об активной канальцевой секреции [1].

В исследовании A3921003, представленном также в Разделе 4.1.1, изучили безопасность, переносимость, фармакокинетику и фармакодинамику тофацитиниба при многократном приеме у пациентов с псориазом. Участники принимали перорально исследуемое лекарственное средство в дозе 5, 10, 20 или 30 мг в форме порошка в капсулах, или в дозе 50 или 60 мг в форме таблеток (n = 4–9). Длительность приема составляла 12 дней. Средние значения CLR для несвязанного тофацитиниба были несколько выше скорости клубочковой фильтрации для пациентов из всех когорт. Доля от введенной дозы, выводимая в неизмененном виде с мочой, находилась в интервале от 18,3 до 27,2% [1].

**Интерконверсия**

При переоценке данных проведенных исследований возникли опасения относительно того, может ли тофацитиниб подвергаться стереоконверсии *in vivo*, что, в свою очередь, может привести к нецелевым эффектам [23].

Тофацитиниб синтезируется в виде энантиомера 3R,4R с менее чем 0,2% альтернативных стереоизомерных форм в активной фармакологической субстанции. Только энантиомер 3R,4R обладает фармакологической активностью в отношении киназ JAK. В ответ на указанные опасения заявитель разработал биоаналитические методы, подходящие для анализа биообразцов, специфичные для трех альтернативных стереоизомерных форм (3R,4S; 3S,4R; и 3S,4S) для исключения возможности стереоконверсии *in vivo* [23].

Репрезентативные клинические образцы, отобранные в равновесном состоянии у 14 пациентов с РА, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день, подвергали стереоизомер-специфичному анализу. Установлено, что 3R, 4S; 3S,4R и 3S,4S не поддавались обнаружению, при этом предел анализа позволял обнаружить 1% альтернативных стереоизомеров по отношению к тофацитинибу (3R,4R-энантиомеру). авторы сделали вывод, что в соответствии с расчетами, полученными на основании данных *in vitro*, соответствующей стереоконверсии *in vivo* не происходит [23].

**Возможное влияние генетического полиморфизма**

Чтобы понять роль CYP2C19 в клиренсе тофацитиниба, в исследовании A3921028 было проведено генотипирование, в котором сравнивались слабые, интенсивные и сверхинтенсивные метаболизаторы CYP2C19. По результатам показали, что CYP2C19 играет относительно незначительную роль в клиренсе тофацитиниба, и нет необходимости корректировать дозу на основе генотипа по CYP2C19 [23].

**Линейность фармакокинетики**

В исследовании A3921002, описанном также в Разделе 4.1.1, оценивали безопасность, переносимость, фармакокинетику и фармакодинамику тофацитиниба при однократном приеме у здоровых добровольцев. В ходе исследования установили, что системная экспозиция тофацитиниба увеличивалась дозопропорционально, что приводило к примерно одинаковым нормированным по дозе значениям AUC(0-∞), что указывало на линейность фармакокинетики [1].

В целом фармакокинетика тофацитиниба характеризуется быстрой абсорбцией (Tmax примерно 0,5–1 ч) и быстрым выведением (T1/2 примерно 3 ч) без признаков зависимости от дозы [23].

Наблюдается пропорциональность дозы до 10-кратного повышения дозы 5 мг без признаков зависящего от времени накопления при начале приема 2 раза в день [23].

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Влияние возраста, массы тела, пола и расы***

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A3921036 фазы I с эскалацией доз сравнили фармакокинетику, безопасность и переносимость тофацитиниба у здоровых добровольцев-японцев и здоровых добровольцев из западных стран. В когорте A японцы перорально принимали исследуемое лекарственное средство в дозе 1, 5 или 30 мг (n = 6), или плацебо (n = 2), добровольцы из западных стран также перорально принимали тофацитиниб в дозе 1, 5 или 30 мг (n = 6), или плацебо (n = 2). В когорте B японцы многократно перорально принимали тофацитиниба в дозе 15 мг (n = 6) или плацебо (n = 2). Фармакокинетические кривые «концентрация-время» тофацитиниба у японцев и добровольцев из западных стран были сопоставимыми при использовании всех трех доз. Отношения геометрических средних фармакокинетических показателей у представителей разных популяций были близки к 1. Фармакокинетический профиль тофацитиниба после однократного и многократного приема у японцев также был сопоставимым, коэффициент накопления составил 1,15 (интервал 0,997–1,31), что существенно не отличалось от значения, полученного в исследовании A3921003 [1].

В открытом исследовании A3921065 изучили фармакокинетику, безопасность и переносимость тофацитиниба у здоровых добровольцев (китайцев, мужчин и женщин) при однократном пероральном приеме в дозе 10 мг или многократном пероральном приеме в дозе 10 мг каждые 12 ч (всего 9 приемов). Фармакокинетические показатели тофацитиниба у китайцев существенно не отличались от значений, полученных у японцев или лиц из западных стран [1].

В ходе обновленного фармакокинетического анализа популяции в целом подтвердили отсутствие необходимости корректировки дозы тофацитиниба у лиц разных рас [23].

Хотя у афроамериканских пациентов наблюдается снижение экспозиции (снижение AUC примерно на 20%), в ходе анализа эффективности с использованием непрерывных переменных, а не бинарных переменных, показали, что доза 5 мг два раза в день. эффективна у афроамериканских пациентов [23].

В соответствии с однокомпартментной моделью низкая масса тела (40 кг) связана с высокой Cmax и, наоборот, большая масса тела (140 кг) связана с низкой Cmax. Средняя концентрация (Cav) важна для оценки эффективности, и хотя различия Cmax, зависящие от массы тела, могут влиять на профиль токсичности, данные по нижнему квартилю массы тела указывают на то, что любой эффект массы тела является умеренным [23].

Корректировка дозы тофацитиниба в зависимости от пола не требуется [23].

В ходе популяционного фармакокинетического анализа оценивали влияние возраста на фармакокинетику тофацитиниба. В анализ были включены 165 пожилых (≥ 65 лет) и 905 не пожилых (< 65 лет) лиц. У пожилых лиц в возрасте 80 лет определили общий плазменный клиренс при пероральном приеме (CL/F) на 2% ниже по сравнению с типичным 55-летним пациентом с 90% ДИ, исключающим снижение на ≥ 10%. Объем распределения при пероральном приеме (Vd/F), для типичного пожилого пациента в возрасте 80 лет был на 11% ниже по сравнению со значением показателя у 55-летнего пациента. При анализе двух групп (пожилые и не пожилые) средние геометрические Cmax (121 против 116 нг/мл) и Cav (45,2 против 42,2 нг/мл) были приблизительно на 4 и 7% выше, соответственно, у пожилых лиц. Аналогичные результаты были получены при включении дополнительных фармакокинетических данных из исследования LTE (PMAR-00297) [23].

***Почечная недостаточность***

В открытом исследовании A3921006 фазы I сравнили фармакокинетику, безопасность и переносимость тофацитиниба у пациентов с почечной недостаточностью и лиц с нормальной функцией почек. В зависимости от функции почек участников разделили на 4 группы по 6 человек в каждой, в первую группу включили здоровых добровольцев, во вторую – пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина >50 и ≤80 мл/мин), в третью группу – пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥30 и ≤50 мл/мин), а в четвертую группу – пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин). Деление на группы проводили в соответствии с классификацией спонсора. Исследуемое лекарственное средство участники принимали перорально однократно в дозе 10 мг. Среднее относительное изменение AUC (90% доверительный интервал [ДИ]) для пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью по сравнению с добровольцами с нормальной функцией почек составило 41% (-5%, 109%), 71% (14%, 157%) и 156% (69%, 287%) соответственно. Среднее относительное изменение Cmax (90% ДИ) для пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью по сравнению с добровольцами с нормальной функцией почек равнялось 1% (-31%, 49%), 2% (-31%, 52%) и 21% (-19%, 81%) соответственно. Наблюдали увеличение AUC0-∞ при снижении функции почек. CLR для несвязанного тофацитиниба почти у всех участников превышал индивидуальный расчетный клиренс креатинина, что позволило исследователям предположить, что активная канальцевая секреция может играть некоторую роль в почечной экскреции тофацитиниба [1].

В исследовании A3921004 изучили фармакокинетику тофацитиниба у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ. В периоде 1 приняли участие 12 пациентов, которые принимали тофацитиниб в дозе 10 мг в форме порошка для приготовления раствора для приема внутрь через 1–2 ч после проведения гемодиализа. В периоде 2 приняли участие 11 пациентов, которые принимали тофацитиниб в дозе 10 мг в форме порошка для приготовления раствора для приема внутрь за 4 ч до проведения гемодиализа. У пациентов наблюдали быстрое всасывание и выведение тофацитиниба, на основании чего предположили существенный CLNR. Значение T1/2β составляло примерно 3,5 ч. AUC и Cmax у пациентов с терминальной почечной недостаточностью были на 37 и 20% соответственно выше значений, определенных в исследовании A3921002 с участием здоровых добровольцев. Данные периода 2, в ходе которого CP-690,550 вводили за 4 ч до диализа, использовали для измерения диализируемости тофацитиниба. СР-690550 в существенной степени выводился во время гемодиализа, что установили на основании наблюдаемого клиренса диализатора и результатов оцениваемых показателей у пациентов с почечной недостаточностью. Значительное количество СР-690550 (около 73% от количества, которое выводился через почки) экстрагировалось в диализат. Клиренс диализатора тофацитиниба оставался постоянным у каждого пациента в течение сеанса гемодиализа. Однако существовала значительная межиндивидуальная вариабельность клиренса диализатора, который находился в интервале от 174 до 527 мл/мин [1].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A3921033 фазы I изучили влияние многократного приема тофацитиниба на скорость клубочковой фильтрации, измеряемой при оценке клиренса йогексола из сыворотки крови, у здоровых добровольцев. Добровольцы перорально принимали тофацитиниб в дозе 15 мг в форме таблеток или плацебо в течение 14 дней с последующим периодом наблюдения, составлявшим около 29 дней. Скорректированные средние и геометрические отношения для различных конечных точек и сравнений были в пределах от 0,9 до 1,1 с достаточно узкими ДИ. На основании полученных результатов показали, что 14-дневное тофацитиниба не влияло на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), почечную секрецию креатинина или эффективный почечный плазмоток у здоровых добровольцев. Таким образом, тофацитиниб не влиял на функцию почек [1].

Специальных фармакокинетических исследований у пациентов с РА с почечной недостаточностью не проводилось. Фармакокинетику изучали у пациентов без РА со всеми степенями почечной недостаточности, в том числе с терминальной стадией почечной недостаточности. Популяционные фармакокинетические данные пациентов с РА с легкой и умеренной почечной недостаточностью сравнивали с данными пациентов без РА в специальных исследованиях почечной недостаточности. Больные РА с тяжелой почечной недостаточностью исключались из всех клинических исследований. Рекомендации по дозировке у пациентов из этой подгруппы основаны на экстраполяции результатов специальных исследований у пациентов без РА с тяжелой почечной недостаточностью [23].

У пациентов с РА и легкой и умеренной почечной недостаточностью наблюдается относительно умеренное увеличение AUC тофацитиниба на 8% (90% ДИ 4%, 15%) и 29% (90% ДИ 15%, 61%) соответственно [23].

Дозу тофацитиниба рекомендуется снизить до 5 мг один раз в сутки у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (< 30 мл/мин), учитывая, что AUC тофацитиниба увеличивается примерно в два раза в этой популяции пациентов и что пациенты должны оставаться на сниженной дозе даже после гемодиализа [23].

***Печеночная недостаточность***

Пациентов с РА и печеночной недостаточностью ни в одно из клинических исследований не включали. Фармакокинетику тофацитиниба у лиц без РА с легкой и умеренной печеночной недостаточностью исследовали в специальном фармакокинетическом исследовании. Фармакокинетику тофацитиниба у лиц с тяжелой печеночной недостаточностью не исследовали [23].

В нерандомизированном открытом исследовании A3921015 фазы I сравнили фармакокинетику, безопасность и переносимость тофацитиниба у лиц с нарушением или нормальной функцией печени. В зависимости от функции печени участников разделили на 3 группы по 6 человек в каждой: в первую группу вошли лица с нормальной функцией печени, во вторую группу – пациенты с легким нарушением функции печени, а в третью группу – пациенты с умеренным нарушением функции печени. Все участники принимали перорально однократно исследуемое лекарственное средство в дозе 10 мг. У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью определили незначимое увеличение Cmax и AUC на 49 и 65% соответственно [1].

У пациентов с легкой печеночной недостаточностью корректировка дозы тофацитиниба не требуется. Для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью необходимо снижение дозы тофацитиниба до 5 мг 1 раз в день [23].

***Фармакокинетические лекарственные взаимодействия***

В открытом перекрестном исследовании A3921054 фазы I изучили эффект кетоконазола в отношении фармакокинетики тофацитиниба у здоровых добровольцев (n = 12). В одном из периодов исследования участники принимали перорально тофацитиниб в дозе 10 мг, а во втором периоде – кетоконазол в дозе 400 мг/сут в течение 3 дней, на 3 день также принимали перорально тофацитиниб в дозе 10 мг. Прием с кетоконазолом увеличивал Cmax тофацитиниба и снижал CL с увеличением T1/2β. На фоне совместного приема с кетоконазолом AUC тофацитиниба повышалась примерно на 103%, а Cmax – примерно на 16% [1].

В открытом перекрестном исследовании A3921014 фазы I изучили влияние флуконазола на фармакокинетику, безопасность и переносимость тофацитиниба у здоровых добровольцев (n = 12). В одном из периодов исследования в первый день участники принимали перорально тофацитиниб в дозе 30 мг, а на второй и третий день не принимали лекарственные средства. Во втором периоде участники перорально принимали флуконазол в дозе 200 мг один раз в день в течение первых 4 дней, на 5 день также принимали перорально флуконазол в дозе 200 мг 1 раз в день и тофацитиниб в дозе 30 мг, на 6 и 7 день перорально принимали флуконазол в дозе 200 мг 1 раз в день, а на 8 день не принимали лекарственные средства. Прием с флуконазолом увеличивал Cmax тофацитиниба и снижал CL с увеличением T1/2β. На фоне совместного приема с кетоконазолом AUC тофацитиниба повышалась примерно на 79%, а Cmax – примерно на 27% [1].

В открытом перекрестном исследовании A3921056 фазы I изучили влияние рифампицина на фармакокинетику тофацитиниба у здоровых добровольцев. В одном из периодов исследования участники принимали перорально тофацитиниб в дозе 30 мг. Во втором периоде участники перорально принимали рифампицин в дозе 600 мг один раз в день в течение первых 7 дней, а на 8 день принимали перорально тофацитиниб в дозе 30 мг. На фоне совместного приема с рифампицином AUC тофацитиниба снижалась примерно на 84%, а Cmax – примерно на 74% [1].

В открытом исследовании A3921013 фазы I изучили влияние однократного приема метотрексата на фармакокинетику тофацитиниба, принимаемого многократно, у пациентов с ревматоидным артритом. В исследование включили пациентов, которые по крайней мере в течение 28 дней перорально принимали метотрексат в стабильной дозе (15–25 мг/неделю). В первый день исследования участники получали перорально метотрексат в индивидуально подобранной дозе, на второй день лекарственных средств не получали, с 3 по 6 дни пациенты принимали перорально тофацитиниб в дозе 30 мг каждые 12 ч, утром на 7 день участники принимали перорально тофацитиниб в дозе 30 мг, а через 5 мин – метотрексат в индивидуально подобранной дозе, а на 8 и 9 дни лекарственные средства не получали. Существенных изменений фармакокинетики тофацитиниба и метотрексата при одновременном использовании в ходе исследования не зарегистрировали [1].

В открытом исследовании A3921020 фазы I изучили влияние такролимуса и циклоспорина на фармакокинетику тофацитиниба у здоровых добровольцев. Исследование проводили в 2 когортах: когорте A такролимуса и когорте B циклоспорина. Добровольцы из когорты A в первом периоде получали перорально тофацитиниба в дозе 10 мг однократно. Во втором периоде с 1 по 7 день добровольцы перорально принимали такролимус в дозе 5 мг каждые 12 ч, на 8 день участники однократно перорально принимали такролимус в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг, а на 9 день лекарственные средства не получали. Добровольцы из когорты B в первом периоде получали перорально тофацитиниб в дозе 10 мг однократно. Во втором периоде с 1 по 5 день добровольцы перорально принимали циклоспорин в дозе 200 мг каждые 12 ч, на 6 день участники однократно перорально принимали циклоспорин в дозе 200 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг, а на 7 день лекарственные средства не получали. На фоне одновременного использования такролимуса отмечали несущественное снижение CL для тофацитиниба, что привело к увеличению AUC приблизительно на 10% при неизменной Cmax. На фоне одновременного использования с циклоспорином отмечали более выраженное снижение CL для тофацитиниба, что привело к повышению AUC на 73% с уменьшением Cmax на 17% [1].

В открытом рандомизированном перекрестном исследовании A3921059 фазы I изучили эффект многократного перорального приема тофацитиниба в отношении фармакокинетики мидазолама при однократном приеме у 12 здоровых добровольцев. В одном из периодов исследования участники получали перорально однократно мидазолам в дозе 2 мг в форме сиропа, а в другом периоде тофацитиниб в дозе 30 мг 2 раза в день в течение 7 дней, а на 7 день утром – однократно перорально мидазолам в дозе 2 мг в форме сиропа. Статистически значимых различий AUC и Cmax при использовании мидазолама отдельно или после приема тофацитиниба исследователи не выявили [1].

В открытом рандомизированном перекрестном исследовании A3921071 фазы I изучили влияние многократного перорального приема тофацитиниба на фармакокинетику пероральных контрацептивов при однократном пероральном приеме здоровыми добровольцами (женщинами, n = 10). В одном из периодов исследования участницы получали перорально однократно 1 таблетку препарата Микрогенон 30, содержащую 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела, а в другом периоде тофацитиниб в дозе 30 мг 2 раза в день в течение 11 дней, а на 10 день утром – однократно перорально 1 таблетку препарата Микрогенон 30. Фармакокинетические кривые «концентрация-время» этинилэстрадиола и левоноргестрела после приема препарата Микрогенон 30 отдельно или после приема тофацитиниба были сопоставимыми. Статистически значимых различий AUC и Cmax этинилэстрадиола и левоноргестрела при использовании препарата Микрогенон 30 отдельно или после приема тофацитиниба исследователи не выявили [1].

***Особенности фармакокинетики у различных групп пациентов***

Активность ферментов CYP у больных РА из-за хронического воспаления снижена. У пациентов с РА CL тофацитиниба при пероральном приеме не изменялся со временем, что указывало на то, что лечение тофацитинибом не изменяло активность ферментов CYP [2].

В ходе популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с РА показали, что системная экспозиция (AUC) тофацитиниба при крайних значениях массы тела (40 кг, 140 кг) была аналогична (в пределах 5%) значениям, полученным у пациентов с массой тела 70 кг. У пожилых пациентов (в возрасте 80 лет) AUC была менее чем на 5% выше по сравнению со значением показателя у больных, средний возраст которых равнялся 55 лет. У женщин AUC была на 7% ниже, чем у мужчин. Кроме того, установлено отсутствие существенных различий AUC тофацитиниба между пациентами, относящимися к европеоидной, негроидной или монголоидной расам. Наблюдали приблизительно линейную зависимость между массой тела и объемом распределения (Vd), что приводило к более высокой Cmax и более низкой Cmin у пациентов с более низкой массой тела. Однако эти различия не являлось клинически значимыми. Межиндивидуальная вариабельность (коэффициент вариации) AUC тофацитиниба составляла примерно 27% [2].

Результаты популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с активным псориатическим артритом, умеренным или тяжелым ЯК, или АС соответствовали таковым у пациентов с РА [2].

## 4.2. Фармакодинамика у человека

### 4.2.1. Фармакодинамические эффекты

Тофацитиниб является мощным селективным ингибитором ферментов семейства JAK. В ходе оценки ферментативной активности тофацитиниб ингибировал JAK1, JAK2, JAK3 и в меньшей степени TyK2. Напротив, тофацитиниб обладал высокой степенью селективности в отношении других киназ человека. В клетках человека тофацитиниб преимущественно ингибировал передачу сигналов гетеродимерными цитокиновыми рецепторами, связанными с JAK3 и/или JAK1 с функциональной селективностью по отношению к рецепторам цитокинов, которые передают сигналы через пары JAK2. Ингибирование JAK1 и JAK3 тофацитинибом ослабляет передачу сигналов IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21 и IFN типа I, и типа II, что приводит к модуляции иммунного и воспалительного ответа [2].

У пациентов с РА лечение тофацитинибом до 6 мес. ассоциировалось с дозозависимым снижением количества циркулирующих CD16/56+ NK-клеток, максимальным через 8–10 недель после начала терапии. Эти изменения обычно разрешались в течение 2–6 недель после прекращения лечения. Лечение тофацитинибом было связано с дозозависимым увеличением количества В-клеток. Изменения количества циркулирующих Т-лимфоцитов и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+ и CD8+) были несущественными и непостоянными [2].

После длительного лечения тофацитинибом (средняя продолжительность около 5 лет) количество CD4+ и CD8+ лимфоцитов снижалось в среднем на 28 и 27% соответственно по сравнению с исходным уровнем. В отличие от наблюдаемого снижения после краткосрочного приема, для количества CD16/56+ NK-клеток показали среднее увеличение на 73% от исходного уровня. Количество В-клеток CD19+ после длительного лечения тофацитинибом больше не увеличивалось. Все эти изменения субпопуляции лимфоцитов возвращались к исходному уровню после временного прекращения лечения. Не было доказательств связи между серьезными или оппортунистическими инфекциями, или опоясывающим герпесом и субпопуляциями лимфоцитов [2].

Изменения уровней общего сывороточного IgG, IgM и IgA в течение 6 мес. применения тофацитиниба у пациентов с РА были несущественными, не зависели от дозы и были подобны изменениям, наблюдаемым на фоне приема плацебо, что указывало на отсутствие системного подавления гуморального иммунитета. На фоне лечения тофацитинибом у пациентов с РА наблюдали быстрое снижение уровня CРБ в сыворотке крови, которое поддерживалось на протяжении всего периода терапии. Изменения уровня CРБ, наблюдаемые при лечении тофацитинибом, не разрешались полностью в течение 2 недель после прекращения приема, что указывало на большую продолжительность фармакодинамической активности по сравнению с T1/2 [2].

### 4.2.2. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

В контролируемом клиническом исследовании среди пациентов с РА, начавших принимать тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день или плацебо, количество ответивших на вакцину против гриппа было одинаковым в обеих группах: тофацитиниб (57%) и плацебо (62%). Для пневмококковой полисахаридной вакцины количество ответивших было следующим: 32% у пациентов, получавших одновременно тофацитиниб и метотрексат; 62% для монотерапии тофацитинибом; 62% для монотерапии метотрексатом; и 77% для плацебо. Клиническое значение этого наблюдения неизвестно, однако подобные результаты были получены в отдельном исследовании вакцин против гриппа и пневмококковой полисахаридной вакцины у пациентов, длительно получающих тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки [2].

Контролируемое исследование было проведено у больных РА, получавших метотрексат и иммунизированных живой аттенуированной вакциной против вируса герпеса, за 2–3 недели до начала 12-недельного лечения тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день или плацебо. Наблюдали доказательства гуморального и клеточно-опосредованного ответа на вакцину как у пациентов, получавших тофацитиниб, так и у пациентов, получавших плацебо, через 6 недель. Эти ответы были аналогичны тем, которые наблюдались у здоровых добровольцев в возрасте 50 лет и старше. У пациента без ветряной оспы в анамнезе с отсутствием антител против ветряной оспы исходно выявили диссеминацию вакцинного штамма ветряной оспы через 16 дней после вакцинации. Применение тофацитиниба было прекращено, и пациент выздоровел после лечения стандартными дозами противовирусного лекарственного средства. У этого пациента впоследствии определили устойчивый, хотя и отсроченный, гуморальный и клеточный ответ на вакцину [2].

## 4.3. Безопасность и эффективность

Перечень клинических исследований тофацитиниба представлен ниже (Таблица 4‑2 и Таблица 4‑3) [23].

**Таблица 4‑2.** Перечень клинических исследований тофацитиниба.

| **Исследование/продолжительность/фоновая терапия БМАРП/предшествующая терапия БМАРП** | **Исследуемая терапия, изменение терапии** | **Группы** | **Количество пациентов** |
| --- | --- | --- | --- |
| Исследования фазы III | | | |
| A3921032  ORAL STEP  6 мес.  Базовая терапия метотрексатом  Недостаточный ответ на терапию ингибиторами TNF-α | Все пациенты, получавшие плацебо через 3 мес. переводились на тофацитиниб | Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день  Плацебо-тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Плацебо-тофацитиниб 10 мг 2 раза в день | 133  134  66  66 |
| A3921044  ORAL SCAN  24 мес.  Базовая терапия метотрексатом  Недостаточный ответ на терапию ингибиторами метотрексатом | Пациенты с недостаточным ответом, получавшие плацебо через 3 мес. переводились на тофацитиниб, все оставшиеся пациенты оставались на тофацитинибе до 6 мес. | Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день  Плацебо-тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Плацебо-тофацитиниб 10 мг 2 раза в день | 321  319  81  79 |
| A3921045  ORAL SOLO  6 мес.  Отсутствовала (монотерапия тофацитинибом)  Недостаточный ответ на терапию БМАРП | Пациенты с недостаточным ответом, получавшие плацебо через 3 мес. переводились на тофацитиниб, все оставшиеся пациенты оставались на тофацитинибе до 6 мес. | Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день  Плацебо-тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Плацебо-тофацитиниб 10 мг 2 раза в день | 244  245  61  61 |
| A392146  ORAL SYNC  12 мес.  Базовая терапия традиционными синтетическими БМАРП  Недостаточный ответ на терапию БМАРП | Пациенты с недостаточным ответом, получавшие плацебо через 3 мес. переводились на тофацитиниб, все оставшиеся пациенты оставались на тофацитинибе до 6 мес. | Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день  Плацебо-тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Плацебо-тофацитиниб 10 мг 2 раза в день | 318  318  79  80 |
| A3921064  ORAL STANDARD  12 мес.  Базовая терапия метотрексатом  Недостаточный ответ на терапию метотрексатом | Пациенты с недостаточным ответом, получавшие плацебо через 3 мес. переводились на тофацитиниб, все оставшиеся пациенты оставались на тофацитинибе до 6 мес. | Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день  Плацебо-тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Плацебо-тофацитиниб 10 мг 2 раза в день  Адалимумаб 40 мг каждую вторую неделю подкожно | 204  201  56  52  204 |
| A3921069  ORAL START  24 мес.  Отсутствовала (монотерапия тофацитинибом)  Пациенты, не получавшие терапию метотрексатом | Терапия не изменялась | Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день  Метотрексат с титрацией до 20 мг/неделю | 374  398  186 |
| Исследования фазы II | | | |
| A3921019  6 недель  Отсутствовала (монотерапия тофацитинибом)  Недостаточный ответ на терапию метотрексатом или ингибиторами TNF-α | Терапия не изменялась | Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 15 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 30 мг 2 раза в день  Плацебо | 61  69  69  65 |
| A3921025  6 недель  Базовая терапия метотрексатом  Недостаточный ответ на терапию метотрексатом | Пациенты, не ответившие на терапию плацебо или тофацитинибом в дозе 1 мг 2 раза в день, тофацитинибом в дозе 3 мг 2 раза в день или тофацитинибом в дозе 20 мг 1 раз в день, переводились на терапию тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в день через 3 мес. | Тофацитиниб 1 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 3 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 15 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 20 мг 1 раз в день  Плацебо | 71  68  71  75  75  80  69 |
| A3921035  6 мес.  Отсутствовала (монотерапия тофацитинибом)  Недостаточный ответ на терапию БМАРП | Пациенты, не ответившие на терапию плацебо или тофацитинибом в дозе 1 мг 2 раза в день или тофацитинибом в дозе 3 мг 2 раза в день, переводились на терапию тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в день через 3 мес.  Пациенты, получавшие адилимумаб, переводились на терапию тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в день через 3 мес. | Тофацитиниб 1 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 3 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 15 мг 1 раз в день  Адалимумаб 40 мг каждую вторую неделю подкожно в течение 10 недель  Плацебо | 54  52  50  61  57  53  59 |
| A3921039  3 мес.  Базовая терапия метотрексатом  Недостаточный ответ на терапию метотрексатом | Терапия не изменялась | Тофацитиниб 1 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 3 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день  Плацебо | 28  28  28  28  28 |
| A3921040  3 мес.  Отсутствовала (монотерапия тофацитинибом)  Недостаточный ответ на терапию БМАРП | Терапия не изменялась | Тофацитиниб 1 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 3 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 15 мг 2 раза в день  Плацебо | 53  53  52  53  54  53 |
| A3921068  12 мес.  Отсутствовала  Пациенты, не получавшие терапию метотрексатом | Терапия не изменялась | Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день + метотрексат с титрацией до 20 мг/неделю  Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день  Плацебо + метотрексат с титрацией до 20 мг/неделю | 36  36  37 |
| A3921073  4 недели  Базовая терапия метотрексатом  Пациенты с недостаточным ответом на терапию метотрексатом | Терапия не изменялась | Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день  Плацебо | 15  14 |
| Длительные расширенные исследования | | | |
| A3921024 | Корректировка дозы в соответствии с протоколом | Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день | 1059  3322 |
| A3921041 | Корректировка дозы в соответствии с протоколом | Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день  Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день | 381  105 |
| **Примечание:**  БМАРП – болезньмодифицирующие антиревматические препараты; TNF-α – фактор некроза опухоли-α (tumor necrosis factor-α). | | | |

**Таблица 4‑3.** Перечень клинических исследований тофацитиниба у пациентов с ювенильным идиопатическим полиартритом.

| **№ исследования** | **Дизайн исследования/основная цель/первичная конечная точка/продолжительность/дозы** | **Группы** | **N** |
| --- | --- | --- | --- |
| Фаза I (оценка фармакокинетики и безопасности) | | | |
| A3921103 | Открытое исследование многократного приема для оценки фармакокинетики, безопасности и переносимости тофацитиниба у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в возрасте от 2 до 18 лет.  Основная цель: характеристика фармакокинетики и безопасности тофацитиниба при многократном пероральном прием у детей в возрасте от 2 до 18 лет с активным ювенильным идиопатическим артритом (положительным или отрицательным по РФ, распространенным олигоартритом, псориатическим артритом или энтезит-ассоциированным артритом).  Первичная конечная точка: клиренс тофацитиниба при пероральном прием на 5 день.  Продолжительность исследования: 5 дней.  Доза: 5 мг 2 раза в день или в эквиваленте по массе тела. | Когорта 1: от 12 до < 18 лет  Когорта 2: от 6 до < 12 лет  Когорта 3: от 2 до < 6 лет | 8  9  9 |
| Фаза III (пилотное исследование) | | | |
| A3921104 | Открытая вводная часть с последующей рандомизированной двойной слепой плацебо-контролируемой частью для оценки эффективности, безопасности и переносимости у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в возрасте от 2 до 18 лет.  Основная цель: сравнение эффективности и безопасности тофацитиниба и плацебо у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом.  Первичная конечная точка: частота обострений (в соответствии с критериями обострения заболевания PRCSG/PRINTO) на неделе 44/по завершению исследования (неделя 26 двойной слепой части).  Продолжительность исследования: 44 недели.  Доза: 5 мг 2 раза в день или в эквиваленте по массе тела. | Все пациенты (включенные в открытую часть и получившие препарат)  Рандомизированные в двойную слепую часть  Тофацитиниб  Плацебо | 225  173  88  85 |
| Фаза II/III (длительное расширенное исследование) | | | |
| A3921145 | Открытое длительное исследование последующего наблюдения для пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в возрасте от 2 до 18 лет, участвовавших в предшествующих исследованиях тофацитиниба у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом.  Основная цель: оценка эффективности и безопасности тофацитиниба при длительном использовании у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом.  Первичная конечная точка: частота и тяжесть НЯ, отклонений и изменений от исходных значений лабораторных показателей, и показателей жизненно-важных функций, частота отклонений данных физикального обследования и измеренных валидированными методами показателей роста и полового развития.  Продолжительность исследования: на 04.06.2019 – 5 лет.  Доза: 5 мг 2 раза в день или в эквиваленте по массе тела. | Все пациенты (включенные в открытую часть и получившие препарат)  Все пациенты (включенные и получившие препарат)  Все пациенты (включенные и получившие препарат) из исследований:  A3921103  A3921104  A3921165 | 227  225  26  197  2 |
| Фаза I (исследование биоэквивалентности) | | | |
| A3921354 | Рандомизированное, открытое, перекрестное, состоящее из 2 периодов, однократного приема для определения эквивалентности AUC тофацитиниба при использовании в форме раствора для перорального приема и таблеток у здоровых добровольцев натощак.  Основная цель: доказательство эквивалентности степени экспозиции при однократном приеме тофацитиниба в форме раствора для перорального приема (5 мл с концентрацией 1 мг/мл) или 1 таблетки с дозировкой 5 мг.  Продолжительность исследования: 48 ч.  Доза: 5 мг | Группа A: период 1 – тофацитиниб 5 мл, раствор для перорального приема, период 2 – тофацитиниб, 1 таблетка, 5 мг.  Группа B: период 1 – тофацитиниб 1 таблетка, 5 мг, период 2 – тофацитиниб, 5 мk, раствор для перорального приема | 5  6 |
| Фаза III (системный ювенильный идиопатический артрит) | | | |
| A3921365 | Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетики у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом в возрасте от 2 до 18 лет.  Основная цель: оценка устойчивости эффективности тофацитиниба в сравнении с плацебо у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом по времени до развития обострения.  Первичная конечная точка: времени до развития обострения.  Продолжительность исследования: на 29.03.2019 примерно 2 года | Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день | 8 |
| **Примечание:**  РФ – ревматоидный фактор; НЯ – нежелательное явление; AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время»; PRCSG/PRINTO – педиатрическая ревматологическая группа клинических исследований/организация международных педиатрических ревматологических исследований (Pediatric Rheumatology Clinical Study Group/Pediatric Rheumatology International Trials Organization). | | | |

### 4.3.1. Клиническая эффективность

#### 4.3.1.1. Ревматоидный артрит

##### **4.3.1.1.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой**

Эффективность и безопасность тофацитиниба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, оценивали в 6 рандомизированных, двойных слепых контролируемых многоцентровых исследованиях (Таблица 4‑4) у пациентов старше 18 лет с диагностированным активным РА согласно критериям ACR [2].

**Таблица 4‑4.** Клинические исследования III фазы, в которых пациенты с РА получали тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день.

| **Исследование** | **Study I**  **(ORAL**  **Solo)** | **Study II**  **(ORAL**  **Sync)** | **Study III**  **(ORAL**  **Standard)** | **Study IV**  **(ORAL**  **Scan)** | **Study V**  **(ORAL**  **Step)** | **Study VI**  **(ORAL**  **Start)** | **Study VII**  **(ORAL**  **Strategy)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Популяция | DMARD-IR | DMARD-IR | MTX-IR | MTX-IR | TNFi-IR | MTX-наивные | MTX-IR |
| Контроль | Плацебо | Плацебо | Плацебо | Плацебо | Плацебо | MTX | MTX, ADA |
| Базовая терапия | Отсутствие | csDMARDs | MTX | MTX | MTX | Отсутствие | 3 параллельные группы:  монотерапия тофацитинибом, тофацитиниб + MTX, ADA + MTX |
| Основные характеристики | Монотерапия | Различные csDMARDs | Активный контроль (ADA) | Рентгенография | TNFi-IR | Монотерапия, препарат активного контроля (MTX), рентгенография | Тофацитиниб с или без MTX в сравнении с ADA с MTX |
| Количество пациентов, получавших терапию | 610 | 792 | 717 | 797 | 399 | 956 | 1146 |
| Общая продолжительность исследования | 6 мес. | 1 год | 1 год | 2 года | 6 мес. | 2 года | 1 год |
| Со-первичные конечные точки эффективности | Месяц 3:  ACR20  HAQ-DI  DAS28-  4(ESR) < 2,6 | Месяц 6:  ACR20  DAS28-  4(ESR) < 2,6  Месяц 3:  HAQ-DI | Месяц 6:  ACR20  DAS28-  4(ESR) < 2,6  Month 3:  HAQ-DI | Месяц 6:  ACR20  mTSS  DAS28-  4(ESR) < 2,6  Месяц 3:  HAQ-DI | Месяц 3:  ACR20  HAQ-DI  DAS28-  4(ESR) < 2,6 | Месяц 6:  mTSS  ACR70 | Месяц 6:  ACR50 |
| Время до обязательной замены плацебо на тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день | Месяц 3 | Месяц 6 (пациентов из групп плацебо со снижением количества отекших и болезненных суставов менее чем на 20% переводили на терапию тофацитинибом на 3 месяц) | | | Месяц 3 | н/п | н/п |
| **Примечание:**  DMARD-IR – пациенты с недостаточным ответом на болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; MTX-IR – пациенты с недостаточным ответом на терапию метотрексатом; TNFi-IR – пациенты с недостаточным ответом на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли α; MTX – метотрексат; ADA – адалимумаб; csDMARDs – традиционные синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; ACR20 – достижение 20% улучшения в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии; HAQ-DI – индекс инвалидизации по опроснику оценки состояния здоровья; DAS28-4(ESR) – четыре переменные для 28 суставов по шкале активности заболевания, включая скорость оседания эритроцитов; ACR70 – достижение 70% улучшения в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии; ACR50 – достижение 50% улучшения в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии. | | | | | | | |

Во всех исследованиях (ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start и ORAL Strategy) пациенты получали тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день. На фоне ежедневного приема тофацитиниба определили статистически значимое улучшение ответа по критериям ACR через 3 мес. и 6 мес. по сравнению с плацебо (или по сравнению с метотрексатом в ORAL Start) у пациентов, получавших лечение. Кроме того, на фоне терапии тофацитинибом определили улучшение по четырем переменным для 28 суставов по шкале активности заболевания (disease activity score), включая скорость оседания эритроцитов (DAS28-4(ESR)) в исследованиях ORAL Step, ORAL Sync и ORAL Standard, улучшение радиологической картины в исследованиях ORAL Scan и ORAL Start и улучшение качества жизни в исследованиях ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Step, ORAL Start и ORAL Strategy [2].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A3921025 фазы IIb по подбору доз в параллельных группах приняли участие пациенты с РА с недостаточным ответом на терапию метотрексатом. Больных (n = 509) рандомизировали на 6 групп в соотношении 1:1:1:1:1:1 для перорального приема тофацитиниба в дозе 20 мг 1 раз в день или 15, 10, 5, 3, или 1 мг 2 раза в день, или плацебо. Доля женщин среди групп составила 74–88%, средний возраст пациентов находился в интервале от 50,8 до 56,0 лет. Пациентов из групп тофацитиниба в дозе 3 мг два раза в день, 1 мг два раза в день, 20 мг один раз в день и плацебо, у которых не удалось добиться минимального улучшения в виде снижения не менее чем на 20% количества отекших и болезненных суставов по сравнению с исходным уровнем на 12 неделе, считали не ответившими на терапию, и на оставшиеся 12 недель исследования дозу исследуемого препарата для них меняли на 5 мг два раза в день. Первичной конечной точкой эффективности являлась доля пациентов с достижением 20% улучшения в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии (American college rheumatology, ACR) – ACR20 на 12 неделе терапии. В соответствии с протоколом завершили исследование 420 пациентов. Доля пациентов с ACR20 составила 47, 56, 56, 58, 56, 56 и 36% в группах тофацитиниба 1, 3, 5, 10 или 15 мг 2 раза в день, или в дозе 20 мг 1 раз в день, или плацебо соответственно, доля пациентов с достижением 50% улучшения в соответствии с критериями ACR (ACR50) – 23, 29, 37, 28, 44, 36 и 17% соответственно, а доля пациентов с достижением 70% улучшения в соответствии с критериями ACR (ACR70) – 4, 21, 18, 12, 24, 24 и 6% соответственно [7].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом 6-месячном исследовании A3921032 фазы III в параллельных группах пациентов с РА, получавших метотрексат в адекватных дозах (7,5–25 мг в неделю), с недостаточным ответом на терапию или непереносимостью ранее назначенного ингибитора TNF-α, рандомизировали на 4 группы в соотношении 2:2:1:1 для получения перорально тофацитиниба в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день, плацебо тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день, или плацебо тофацитиниба 10 мг 2 раза в день. Первичной конечной точкой эффективности являлось количество пациентов с ACR20 через 3 мес. от начала лечения; изменение от исходного значения индекса инвалидизации по опроснику оценки состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI) в сравнении со значением у пациентов из группы плацебо; доля пациентов, достигших оценки по четырем переменным, включая СОЭ, для 28 суставов по шкале активности заболевания ([disease activity score, DAS]28-4 (СОЭ)) < 2,6 через 3 мес. от начала терапии. Вторичными конечными точками являлись доля пациентов с ACR20 во все временные точки, кроме 3 мес. от начала терапии; доля пациентов с ACR 50 и ACR 70 во все временные точки; DAS28-4(СОЭ) во все временные точки; HAQ-DI во все временные точки, кроме 3 мес. от начала терапии. Через 3 мес. от начала терапии доля пациентов с ACR20 составила 24, 42 и 48% в объединенной группе плацебо, группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и 10 мг 2 раза в день соответственно (p = 0,0025 при сравнении показателя у пациентов из групп тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и плацебо, p < 0,0001 при сравнении показателя у пациентов из групп тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день и плацебо). Доля пациентов с ACR50 через 3 мес. от начала терапии равнялась 8, 26 и 28% в объединенной группе плацебо, группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и 10 мг 2 раза в день соответственно (p < 0,0001 при сравнении показателя у пациентов из групп тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и плацебо, p < 0,0001 при сравнении показателя у пациентов из групп тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день и плацебо). Доля пациентов с ACR70 через 3 мес. от начала лечения составила 2, 14 и 11% в объединенной группе плацебо, группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и 10 мг 2 раза в день соответственно (p = 0,0001 при сравнении показателя у пациентов из групп тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и плацебо, p < 0,0017 при сравнении показателя у пациентов из групп тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день и плацебо). Через 3 мес. от начала терапии доля пациентов с DAS28-4(СОЭ) < 2,6 составила 2, 7 и 9% в объединенной группе плацебо, группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно (p = 0,0497 для сравнения показателя в группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и плацебо, p < 0,0105 для сравнения показателя в группах тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день и плацебо). Среднее изменение HAQ-DI от исходного значения через 3 мес. от начала терапии составило -0,23, -0,47 и -0,49 (p = 0,0002 для сравнения показателя в группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и плацебо, p < 0,0001 для сравнения показателя в группах тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день и плацебо) [7].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A3921035 с активным контролем в параллельных группах фазы 2b пациентов с РА с недостаточным ответом на терапию БМАРП рандомизировали на 7 групп: тофацитиниба в дозе 1, 3, 5, 10 или 15 мг 2 раза в день перорально, или адалимумаба в дозе 40 мг 1 раз в неделю подкожно в течение 10 недель с последующим пероральным приемом тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день, или плацебо. Кроме того, все пациенты также получали БМАРП. Среди рандомизированных пациентов доля женщин составляла 85–88% в зависимости от группы, а средний возраст – 52,4–55,1 года. Оценку эффективности провели для 54, 52, 50, 61, 57, 53 и 59 пациентов из групп тофацитиниба в дозе 1, 3, 5, 10 или 15 мг 2 раза в день перорально, или адалимумаба в дозе 40 мг 1 раз в неделю подкожно в течение 10 недель с последующим пероральным приемом тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день, или плацебо соответственно. Доля пациентов с ACR20 составила 31, 45, 61, 72, 72, 39 и 24% в группах тофацитиниба в дозе 1, 3, 5, 10 или 15 мг 2 раза в день перорально, или адалимумаба в дозе 40 мг 1 раз в неделю подкожно в течение 10 недель с последующим пероральным приемом тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день, или плацебо соответственно, доля больных с ACR50 – 11, 25, 39, 46, 51, 21 и 10% соответственно, а доля пациентов с ACR70 – 6, 12, 14, 25, 26, 4 и 3% соответственно [7].

В 2-летнем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A3921044 фазы III пациентов с РА с недостаточным ответом на терапию метотрексатом рандомизировали на 4 группы в соотношении 4:4:1:1. Пациенты из первой, второй, третьей и четвертой групп получали перорально тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день, тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день, плацебо тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и плацебо тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно. Через 3 мес. терапии в случае отсутствия достижения по крайней мере ACR20 пациенты из третьей группы начинали получать перорально тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день, а больные из четвертой группы – тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день. Кроме того, все пациенты также получали БМАРП. Первичными конечными точками эффективности являлись признаки и симптомы, определяемые по ACR20 через 6 мес. от начала терапии, сохранение структуры суставов при оценке по модифицированному счету Шарпа (Total Sharp Score, mTSS) от исходного значения до 6 мес. от начала терапии, функциональный статус, определяемый по изменению HAQ-DI от исходного значения через 3 мес. после начала терапии и частота достижения DAS28-4(СОЭ) < 2,6 через 6 мес. от начала лечения. Оценку эффективности в соответствии с критериями ACR провели для 154 пациентов из групп плацебо, 309 больных из группы тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и 309 пациентов из группы тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день. Доля пациентов с ACR20 составила 25, 51 и 62% в объединенной группе плацебо, группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно, доля больных с ACR50 – 8, 32 и 44% соответственно, а доля больных с ACR70 – 1, 15 и 22% соответственно (p < 0,0001 для каждого сравнения показателей в группах активной терапии с результатами в группе плацебо). Через 6 мес. от начала терапии доля пациентов с DAS28-4(СОЭ) < 2,6 составила 2, 7 и 18% в объединенной группе плацебо, группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно (p = 0,0035 для сравнения показателя в группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и плацебо, p < 0,0001 для сравнения показателя в группах тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день и плацебо). Среднее изменение HAQ-DI от исходного значения через 3 мес. от начала терапии составило -0,15, -0,4 и -0,57 (p < 0,0001 для сравнения показателя в обеих группах тофацитиниба и плацебо). Улучшение по mTSS определили у 14, 18 и 16% пациентов из объединенной группы плацебо, групп тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно, отсутствие изменений – у 60, 66 и 63% больных соответственно, а ухудшение – у 26, 16 и 21% пациентов соответственно [7].

В 6-месячном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A3921045 фазы III пациентов с РА с недостаточным ответом на терапию БМАРП рандомизировали на 4 группы в соотношении 4:4:1:1. Пациенты из первой, второй, третьей и четвертой групп получали перорально тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день, тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день, плацебо тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и плацебо тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно. Пациенты из групп плацебо также получали БМАРП. Через 3 мес. терапии в случае отсутствия адекватного ответа пациенты из третьей группы начинали получать перорально тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день, а больные из четвертой группы – тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день. Первичными конечными точками эффективности являлись доля пациентов с ACR20 через 3 мес. от начала терапии, изменение HAQ-DI от исходного значения через 3 мес. после начала терапии и частота достижения DAS28-4(СОЭ) < 2,6 через 6 мес. от начала лечения. Оценку эффективности провели для 120 пациентов из групп плацебо, 241 больного из группы тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и 242 пациентов из группы тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день. Доля пациентов с ACR20 составила 27, 60 и 66% в объединенной группе плацебо (p < 0,0001 для каждого сравнения показателей в группах активной терапии с результатами в группе плацебо), группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно (p < 0,0001 для каждого сравнения показателей в группах активной терапии с результатами в группе плацебо), доля больных с ACR50 – 13, 31 и 37% соответственно, а доля больных с ACR70 – 6, 15 и 20% соответственно (p = 0,0026 для сравнения показателя в группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и плацебо, p < 0,0001 для сравнения показателя в группах тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день и плацебо). Через 6 мес. от начала терапии доля пациентов с DAS28-4(СОЭ) < 2,6 составила 4, 6 и 9% в объединенной группе плацебо, группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно (p = 0,6179 для сравнения показателя в группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и плацебо, p < 0,1042 для сравнения показателя в группах тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день и плацебо). Среднее изменение HAQ-DI от исходного значения через 3 мес. от начала терапии составило -0,19, -0,50 и -0,57 (p < 0,0001 для сравнения показателя в обеих группах тофацитиниба и плацебо) [7].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A392146 фазы III длительностью 1 год пациентов с РА с недостаточным ответом на терапию БМАРП рандомизировали на 4 группы в соотношении 4:4:1:1. Пациенты из первой, второй, третьей и четвертой групп получали перорально тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день, тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день, плацебо тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и плацебо тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно. Через 6 мес. терапии в случае недостаточного ответа на терапию пациенты из третьей группы начинали получать перорально тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день, а больные из четвертой группы – тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день. Кроме того, все пациенты также получали БМАРП. Первичными конечными точками эффективности являлись признаки и симптомы, определяемые по ACR20 через 6 мес. от начала терапии, функциональный статус, определяемый по изменению HAQ-DI от исходного значения через 3 мес. после начала терапии и частота достижения DAS28-4(СОЭ) < 2,6 через 6 мес. от начала лечения. Оценку эффективности в соответствии с критериями ACR провели для 157 пациентов из групп плацебо, 311 больных из группы тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и 309 пациентов из группы тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день. Доля пациентов с ACR20 составила 31, 53 и 58% в объединенной группе плацебо, группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно, доля больных с ACR50 – 13, 34 и 37% соответственно, а доля больных с ACR70 – 3, 13 и 16% соответственно (p < 0,0001 для каждого сравнения показателей в группах активной терапии с результатами в группе плацебо). Через 6 мес. от начала терапии доля пациентов с DAS28-4(СОЭ) < 2,6 составила 3, 9 и 13% в объединенной группе плацебо, группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно (p = 0,0038 для сравнения показателя в группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и плацебо, p < 0,0001 для сравнения показателя в группах тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день и плацебо). Среднее изменение HAQ-DI от исходного значения через 3 мес. от начала терапии составило -0,21, -0,47 и -0,57 (p < 0,0001 для сравнения показателя в обеих группах тофацитиниба и плацебо) [7].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A3921064 фазы III длительностью 1 год пациентов с РА с недостаточным ответом на терапию метотрексатом рандомизировали на 5 групп в соотношении 4:4:1:1:4. Пациенты из первой группы получали перорально тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день и плацебо адалимумаба подкожно, больные из второй группы – тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день и плацебо адалимумаба подкожно, пациенты из третьей группы – плацебо тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и плацебо адалимумаба подкожно, больные из четвертой группы – плацебо тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день и плацебо адалимумаба подкожно, а пациенты из пятой группы – плацебо тофацитиниба и адалимумаб в дозе 40 мг 2 раза в неделю подкожно. Через 6 мес. лечения в случае недостаточного ответа на терапию пациенты из третьей группы начинали получать перорально тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день, а больные из четвертой группы – тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день. Кроме того, все пациенты также получали БМАРП. Первичными конечными точками эффективности являлись признаки и симптомы, определяемые по ACR20 через 6 мес. от начала терапии, функциональный статус, определяемый по изменению HAQ-DI от исходного значения через 3 мес. после начала терапии и частота достижения DAS28-4(СОЭ) < 2,6 через 6 мес. от начала лечения. Оценку эффективности в соответствии с критериями ACR провели для 106 пациентов из групп плацебо, 196 больных из группы тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день, 196 пациентов из группы тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день и 199 больных из группы адалимумаба. Доля пациентов с ACR20 составила 28, 52, 53 и 47% в объединенной группе плацебо, группах тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день, тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день и адалимумаба соответственно, доля больных с ACR50 – 12, 37, 35 и 28% соответственно, а доля больных с ACR70 – 2, 20, 22 и 9% соответственно (p < 0,0001 для каждого сравнения показателей в группах терапии тофацитинибом с результатами в группе плацебо, p = 0,0008, p = 0,0006, p = 0,0031 для сравнения ACR20, ACR50 и ACR70 в группах адалимумаба и плацебо соответственно). Через 6 мес. от начала терапии доля пациентов с DAS28-4(СОЭ) < 2,6 составила 1, 6 и 13 и 7% в объединенной группе плацебо, группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день, тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день и адалимумаба соответственно (p = 0,0151 для сравнения показателя в группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и плацебо, p < 0,0001 для сравнения показателя в группах тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день и плацебо, p = 0,0091 для сравнения показателя в группах адалимумаба и плацебо). Среднее изменение HAQ-DI от исходного значения через 3 мес. от начала терапии составило -0,25, -0,56, -0,64 и -0,51 (p < 0,0001 для сравнения показателя во всех группах активной терапии и плацебо) [7].

В рандомизированном двойном слепом исследовании (ORAL Strategy) фазы IIIb-IV изучили эффективность тофацитиниба у пациентов с активным РА, несмотря на терапию метотрексатом. В исследовании приняли участие 1146 пациентов, из которых 384 получали монотерапию тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в день, 376 больных – комбинированную терапию тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в день и метотрексатом, а 386 пациентов – комбинированную терапию адалимумабом подкожно в дозе 40 мг каждую вторую неделю и метотрексатом. В исследование включали пациентов, получавших метотрексат не менее 4 мес. со стабильной дозой 15–25 мг в неделю не менее 6 недель до включения, которую после рандомизации больные из второй и третьей групп продолжали получать в ходе исследования. Доля женщин в каждой из групп исследования составила 83%, средний возраст пациентов в первой, второй и третьей группах равнялся 49,7, 50,0 и 50,7 лет соответственно. Через 6 месяцев ACR50 достигли у 147 (38%) из 384 пациентов монотерапии тофацитинибом, у 173 (46%) из 376 пациентов, получавших тофацитиниб и метотрексат, и у 169 (44%) из 386 пациентов из группы адалимумаб + метотрексат. Установлена не меньшая эффективность комбинированной терапии тофацитинибом и метотрексатом по сравнению с лечением адалимумабом и метотрексатом (разность 2% [98·34% ДИ от -6 до 11]), но не для монотерапии тофацитинибом по сравнению с комбинированной терапией адалимумабом и метотрексатом (-6 [-14 до 3]) или тофацитинибом и метотрексатом (-8 [-16 до 1]) [11].

В ходе Байесовского метаанализа оценили относительную эффективность и безопасность тофацитиниба и маврилимумаба у пациентов с РА и недостаточным ответом на терапию БМАРП. В анализе использовали результаты 8 рандомизированных клинических исследований (n = 2965). Авторы пришли к выводу, что у пациентов с активным РА и недостаточным ответом на БМАРП наиболее эффективными методами лечения были маврилимумаб 150 мг + метотрексат и маврилимумаб 100 мг + метотрексат. По сравнению с терапией плацебо + метотрексат все дозы тофацитиниба и маврилимумаба, кроме маврилимумаба 50 мг + метотрексат, обеспечивали значительный ответ по ACR20. При оценке вероятности ранжирования, основанной на площади под кумулятивной кривой ранжирования, показали, что терапия маврилимумаб 150 мг + метотрексат имела самую высокую вероятность лучшего исхода лечения с точки зрения частоты ответа по ACR20, за ним следовали маврилимумаб 100 мг + метотрексат, тофацитиниб 10 мг + метотрексат, тофацитиниб 5 мг + метотрексат, маврилимумаб 30 мг + метотрексат, маврилимумаб 50 мг + метотрексат и плацебо + метотрексат [24].

В рандомизированном контролируемом исследовании ORAL Start фазы III длительностью 24 мес. сравнили эффективность тофацитиниба и метотрексата у пациентов с РА, ранее не получавших метотрексат. Пациентов рандомизировали на 3 группы: тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день (n = 373), тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день (n = 397) и метотрексата в начальной дозе 10 мг в неделю с последующим увеличением на 5 мг в неделю каждый месяц и достижением 20 мг в неделю к неделе 8 (n = 186). В ходе исследования пациенты оценивали состояние с помощью шкалы общей оценки пациентом заболевания (Patient Global Assessment of disease, PtGA), определения выраженности боли по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), HAQ-DI, опросника для оценки функционального состояния при лечении хронического заболевания-подшкале усталости (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F) и оценки качества жизни, связанного со здоровьем, по краткой форме шкалы оценки качества жизни, состоящей из 36 пунктов (Short Form-36, SF 36 item). На фоне терапии тофацитинибом и метотрексатом оценка состояния пациентами улучшалась. У пациентов, получавших тофацитиниб, отмечали ранний ответ на терапию, который был статистически значимо более выраженным у больных из обеих групп тофацитиниба, по сравнению с больными из группы метотрексата с 3 по 24 мес. лечения. Через 6 мес. статистически значимое улучшение у пациентов из групп тофацитиниба в сравнении с больными из группы метотрексата определили для показателей по PtGA, выраженности боли по ВАШ, HAQ-DI, показателю физического компонента Краткой формы шкалы оценки качества жизни, состоящей из 36 пунктов (Short Form item 36, SF-36), 5 из 8 доменов и FACIT-F для дозы 5 мг 2 раза в день; для всех оцениваемых показателей, за исключением психического компонента суммарной оценки и медицинских исходов по опроснику сна SF-36 при дозе 10 мг 2 раза в день. Через 6 мес. от начала терапии доля пациентов с улучшением ≥ минимальной клинически значимой разницы была статистически значимо выше по показателю PtGA и 3 из 8 доменов SF-36, в группе тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день в сравнении с группой метотрексата по показателю PtGA, выраженности боли по ВАШ, HAQ-DI, физическому компоненту и 4 из 8 доменов SF-36, а также FACIT-F [25].

**Сводные данные по эффективности у пациентов с ревматоидным артритом**

Доля пациентов, получавших тофацитиниб, достигших ACR20, ACR50 и ACR70 в исследованиях ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start и ORAL Strategy представлена ниже (Таблица 4‑5). Во всех исследованиях пациенты, которые получали тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день, имели статистически значимые различия по ACR20, ACR50 и ACR70 через 3 мес. и 6 мес. по сравнению со значениями у больных из группы плацебо (или по сравнению со значениями у пациентов из группы метотрексата в исследовании ORAL Start) [2].

В ходе исследования ORAL Strategy ответ на терапию тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день и метотрексатом был сопоставимым с ответом на лечение адалимумабом в дозе 40 мг и метотрексат, и ответ на обе указанные схемы терапии был более выраженным, чем ответ на лечение тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в сутки [2].

Эффект на лечение был одинаковым у пациентов независимо от статуса по RF, возраста, пола, расы, или статуса заболевания. Время до начала ответа было быстрым (уже на 2 неделе в исследованиях ORAL Solo, ORAL Sync и ORAL Step) и выраженность ответа продолжали повышаться с увеличением продолжительности лечения. Как и общий ответ в соответствии с критериями ACR (Таблица 4‑5) у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг или 10 мг два раза в день, каждый из компоненты ответа в соответствии с критериями ACR постоянно улучшались по сравнению с исходным уровнем, включая: количество болезненных и отекших суставов; глобальная оценка пациентом и врачом; индекс инвалидизации; оценка боли и уровень С-РБ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо плюс метотрексат или другие БМАРП во всех исследованиях [2].

**Таблица 4‑5.** Доля пациентов с ответом согласно критериям ACR.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ORAL Solo: пациенты с недостаточным ответом на БМАРП** | | | | |
| **Конечная точка** | **Время** | **Плацебо (N = 122)** | **Тофацитиниб, 5 мг 2 раза в день, монотерапия (N = 241)** | **Тофацитиниб, 10 мг 2 раза в день, монотерапия (N = 243)** |
| ACR20 | Мес. 3 | 26 | 60\*\*\* | 65\*\*\* |
| Мес. 6 | н/п | 69 | 71 |
| ACR50 | Мес. 3 | 12 | 31\*\*\* | 37\*\*\* |
| Мес. 6 | н/п | 42 | 47 |
| ACR70 | Мес. 3 | 6 | 15\* | 20\*\*\* |
| Мес. 6 | н/п | 22 | 29 |
| **ORAL Sync: пациенты с недостаточным ответом на БМАРП** | | | | |
| **Конечная точка** | **Время** | **Плацебо + БМАРП (N = 158)** | **Тофацитиниб, 5 мг 2 раза в день + БМАРП (N = 312)** | **Тофацитиниб, 10 мг 2 раза в день + БМАРП (N = 315)** |
| ACR20 | Мес. 3 | 27 | 56\*\*\* | 63\*\*\* |
| Мес. 6 | 31 | 53\*\*\* | 57\*\*\* |
| Мес. 12 | н/п | 51 | 56 |
| ACR50 | Мес. 3 | 9 | 27\*\*\* | 33\*\*\* |
| Мес. 6 | 13 | 34\*\*\* | 36\*\*\* |
| Мес. 12 | н/п | 33 | 42 |
| ACR70 | Мес. 3 | 2 | 8\*\* | 14\*\*\* |
| Мес. 6 | 3 | 13\*\*\* | 16\*\*\* |
| Мес. 12 | н/п | 19 | 25 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ORAL Standard: пациенты с недостаточным ответом на метотрексат** | | | | | |
| **Конечная точка** | **Время** | **Плацебо**  **N = 105** | **Тофацитиниб, 2 раза в день + метотрексат** | | **Адалимумаб 40 мг, каждую вторую неделю + метотрексат**  **N = 199** |
| **5 мг**  **(N = 198)** | **10 мг**  **(N = 197)** |
| ACR20 | Мес. 3 | 26 | 59\*\*\* | 57\*\*\* | 56\*\*\* |
| Мес. 6 | 28 | 51\*\*\* | 51\*\*\* | 46\*\* |
| Мес. 12 | н/п | 48 | 49 | 48 |
| ACR50 | Мес. 3 | 7 | 33\*\*\* | 27\*\*\* | 24\*\*\* |
| Мес. 6 | 12 | 36\*\*\* | 34\*\*\* | 27\*\* |
| Мес. 12 | н/п | 36 | 36 | 33 |
| ACR70 | Мес. 3 | 2 | 12\*\* | 15\*\*\* | 9\* |
| Мес. 6 | 2 | 19\*\*\* | 21\*\*\* | 9\* |
| Мес. 12 | н/п | 22 | 23 | 17 |
| **ORAL Scan: пациенты с недостаточным ответом на метотрексат** | | | | | |
| **Конечная точка** | **Время** | **Плацебо + метотрексат (N = 156)** | **Тофацитиниб, 5 мг 2 раза в день + метотрексат (N = 316)** | | **Тофацитиниб, 10 мг 2 раза в день + метотрексат (N = 309)** |
| ACR20 | Мес. 3 | 27 | 55\*\*\* | | 66\*\*\* |
| Мес. 6 | 25 | 50\*\*\* | | 62\*\*\* |
| Мес. 12 | н/п | 47 | | 55 |
| Мес. 24 | н/п | 40 | | 50 |
| ACR50 | Мес. 3 | 8 | 28\*\*\* | | 36\*\*\* |
| Мес. 6 | 8 | 32\*\*\* | | 44\*\*\* |
| Мес. 12 | н/п | 32 | | 39 |
| Мес. 24 | н/п | 28 | | 40 |
| ACR70 | Мес. 3 | 3 | 10\*\* | | 17\*\*\* |
| Мес. 6 | 1 | 14\*\*\* | | 22\*\*\* |
| Мес. 12 | н/п | 18 | | 27 |
| Мес. 24 | н/п | 17 | | 26 |
| **ORAL Start: пациенты, ранее не получавшие метотрексат** | | | | | |
| **Конечная точка** | **Время** | **Метотрексат (N = 184)** | **Тофацитиниб, 5 мг 2 раза в день, монотерапия (N = 370)** | | **Тофацитиниб, 10 мг 2 раза в день, монотерапия (N = 394)** |
| ACR20 | Мес. 3 | 52 | 69\*\*\* | | 77\*\*\* |
| Мес. 6 | 51 | 71\*\*\* | | 75\*\*\* |
| Мес. 12 | 51 | 67\*\* | | 71\*\*\* |
| Мес. 24 | 42 | 63\*\*\* | | 64\*\*\* |
| ACR50 | Мес. 3 | 20 | 40\*\*\* | | 49\*\*\* |
| Мес. 6 | 27 | 46\*\*\* | | 56\*\*\* |
| Мес. 12 | 33 | 49\*\* | | 55\*\*\* |
| Мес. 24 | 28 | 48\*\*\* | | 49\*\*\* |
| ACR70 | Мес. 3 | 5 | 20\*\*\* | | 26\*\*\* |
| Мес. 6 | 12 | 25\*\*\* | | 37\*\*\* |
| Мес. 12 | 15 | 28\*\* | | 38\*\*\* |
| Мес. 24 | 15 | 34\*\*\* | | 37\*\*\* |
| **ORAL Strategy: пациенты с недостаточным ответом на метотрексат** | | | | | |
| **Конечная точка** | **Время** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день (N = 384)** | **Тофацитиниб, 5 мг 2 раза в день + метотрексат (N = 376)** | | **Адалимумаб + метотрексат (N = 386)** |
| ACR20 | Мес. 3 | 62,50 | 70,48ǂ | | 69,17 |
| Мес. 6 | 62,84 | 73,14ǂ | | 70,98 |
| Мес. 12 | 61,72 | 70,21ǂ | | 67,62 |
| ACR50 | Мес. 3 | 31,51 | 40,96ǂ | | 37,31 |
| Мес. 6 | 38,28 | 46,01ǂ | | 43,78 |
| Мес. 12 | 39,31 | 47,61ǂ | | 45,85 |
| ACR70 | Мес. 3 | 13,54 | 19,41ǂ | | 14,51 |
| Мес. 6 | 18,23 | 25,00ǂ | | 20,73 |
| Мес. 12 | 21,09 | 28,99ǂ | | 25,91 |
| **Примечание:**  ACR20 – достижение 20% улучшения в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии (American college rheumatology); ACR50 – достижение 50% улучшения в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии (American college rheumatology); ACR70 – достижение 70% улучшения в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии (American college rheumatology); БМАРП – болезньмодифицирующие антиревматические препараты; н/п – не применимо; \* – статистически значимые различия при сравнении со значениями на фоне приема плацебо, p < 0,05; \*\* – статистически значимые различия при сравнении со значениями на фоне приема плацебо, p < 0,001; \*\*\* – статистически значимые различия при сравнении со значениями на фоне приема для исследования ORAL Start, p < 0,0001; ǂ – статистически значимые различия при сравнении со значениями на фоне приема тофацитиниба в дозе 5 мг + метотрексат или тофацитиниба в дозе 5 мг в исследовании ORAL Strategy, p < 0,05. | | | | | |

Пациенты, участвовавшие в исследованиях III фазы, исходно имели среднюю активность заболевания (показатель по DAS28-4 (СОЭ)), равный 6,1–6,7). Значительное снижение показателя по DAS28-4 (СОЭ) по сравнению с исходным уровнем (среднее улучшение на 1,8–2,0 и 1,9–2,2) наблюдали у пациентов, принимавших тофацитиниб в дозе 5 мг и 10 мг два раза в день соответственно, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (среднее улучшение на 0,7–1,1) через 3 мес. Доля пациентов, достигших клинической ремиссии (DAS28-4(СОЭ) < 2,6) в исследованиях ORAL Step, ORAL Sync и ORAL Standard представлена ниже (Таблица 4‑6) [2].

**Таблица 4‑6.** Доля пациентов, достигших DAS28-4(СОЭ) < 2,6 (ремиссии) через 3 и 6 мес.

| **Группы** | **Временная точка** | **N** | **%** |
| --- | --- | --- | --- |
| **ORAL Step: пациенты с недостаточным ответом на ингибиторы TNF-α** | | | |
| Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день + метотрексат | Мес. 3 | 133 | 6 |
| Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день + метотрексат | Мес. 3 | 134 | 8\* |
| Плацебо + метотрексат | Мес. 3 | 132 | 2 |
| **ORAL Sync: пациенты с недостаточным ответом на БМАРП** | | | |
| Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день | Мес. 6 | 312 | 8\* |
| Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день | Мес. 6 | 315 | 11\*\*\* |
| Плацебо | Мес. 6 | 158 | 3 |
| **ORAL Standard: пациенты с недостаточным ответом на метотрексат** | | | |
| Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день + метотрексат | Мес. 6 | 198 | 6\* |
| Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день + метотрексат | Мес. 6 | 197 | 11\*\*\* |
| Адалимумаб 40 мг подкожно каждые 2 недели + метотрексат | Мес. 6 | 199 | 6\* |
| Плацебо + метотрексат | Мес. 6 | 105 | 1 |
| **Примечание:**  DAS28-4(СОЭ) –четыре переменные для 28 суставов по шкале активности заболевания (disease activity score), включая скорость оседания эритроцитов;TNF-α– фактор некроза опухоли-α (tumour necrosis factor-α); БМАРП – болезнь модифицирующие антиревматические препараты; \* – статистически значимые различия по сравнению со значением на фоне приема плацебо, p < 0,05, \*\*\* – статистически значимые различия по сравнению со значением на фоне приема плацебо, p < 0,0001. | | | |

В исследованиях ORAL Scan и ORAL Start оценивали ингибирование прогрессирования структурного повреждения суставов рентгенологически и выражали как среднее изменение mTSS и его компонентов по сравнению с исходным уровнем, выраженность эрозии и сужения суставной щели через 6 и 12 мес. [2].

В исследовании ORAL Scan прием тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день в сочетании с фоновой терапией метотрексатом приводил к значительному увеличению ингибирования прогрессирования структурного повреждения по сравнению со значением на фоне применения комбинации плацебо и метотрексата через 6 и 12 мес. При использовании тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день комбинация тофацитиниба и метотрексата оказывала сопоставимое влияние на средний показатель прогрессирования структурного повреждения (статистически не значимое). При анализе показателя эрозии и показателя сужения суставной щели определили соответствие общим результатам [2].

В группе комбинации плацебо и метотрексата у 78% пациентов не наблюдали рентгенологического прогрессирования (изменение mTSS было ≤ 0,5) через 6 мес. по сравнению с 89 и 87% пациентами, получавшими тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг в сочетании с метотрексатом 2 раза в день соответственно (статистически значимые различия при сравнении показателей на фоне терапии тофацитинибом в обоих дозах в сочетании с метотрексатом или комбинации плацебо и метотрексата) [2].

В исследовании ORAL Start монотерапия тофацитинибом привела к значительно более выраженному торможению прогрессирования структурных повреждений по сравнению с терапией метотрексатом через 6 и 12 мес. (Таблица 4‑7), которое также сохранялось на 24 мес. При анализе показателей эрозии и показателя сужения суставной щели определили соответствие общим результатам [2].

В группе метотрексата у 70% пациентов не наблюдали рентгенологического прогрессирования через 6 мес. по сравнению с 83 и 90% пациентами в группах тофацитиниба в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день соответственно (статистически значимые различия при сравнении показателей на фоне терапии тофацитинибом в обоих дозах или метотрексатом) [2].

**Таблица 4‑7.** Рентгенографические изменения через 6 и 12 мес.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ORAL Scan: пациенты с недостаточным ответом на метотрексат** | | | | | |
|  | **Плацебо +**  **метотрексат;**  **N = 139;**  **среднее значение**  **(стандартное отклонение)** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день + метотрексат;**  **N = 277;**  **среднее значение**  **(стандартное отклонение)** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день + метотрексат; средняя разность по сравнению с плацебоa (ДИ)** | **Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день + метотрексат;**  **N = 290;**  **среднее значение**  **(стандартное отклонение)** | **Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день + метотрексат; средняя разность по сравнению с плацебоa (ДИ)** |
| mTSSb | | | | | |
| Исходно | 33 (42) | 31 (48) | – | 37 (54) | – |
| Мес. 6 | 0,5 (2,0) | 0,1 (1,7) | -0,3 (-0,7, 0,0) | 0,1 (2,0) | -0,4 (-0,8, 0,0) |
| Мес. 12 | 1,0 (3,9) | 0,3 (3,0) | -0,6 (-1,3, 0,0) | 0,1 (2,9) | -0,9 (-1,5, -0,2) |
| **ORAL Start: пациенты, ранее не получавшие метотрексат** | | | | | |
|  | **Метотрексат;**  **N = 168;**  **среднее значение**  **(стандартное отклонение)** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день;**  **N = 344;**  **среднее значение**  **(стандартное отклонение)** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день; средняя разность по сравнению с метотрексатомc (ДИ)** | **Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день;**  **N = 368;**  **среднее значение**  **(стандартное отклонение)** | **Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день; средняя разность по сравнению с плацебоc (ДИ)** |
| mTSSb | | | | | |
| Исходно | 16 (29) | 20 (41) | – | 19 (39) | – |
| Мес. 6 | 0,9 (2,7) | 0,2 (2,3) | -0,7 (-1,0, -0,3) | 0,0 (1,2) | -0,8 (-1,2, -0,4) |
| Мес. 12 | 1,3 (3,7) | 0,4 (3,0) | -0,9 (-1,4, -0,4) | 0,0 (1,5) | -1,3 (-1,8, -0,8) |
| **Примечание:**  ДИ – доверительный интервал; mTSS – модифицированный счет Шарпа (Total Sharp Score); a – разность между средними значениями, рассчитанными методом наименьших квадратов на фоне приема тофацитиниба или плацебо (95% ДИ); b – данные во временных точках мес. 6 и мес. 12 являются средним изменением от исходных значений; c – разность между средними значениями, рассчитанными методом наименьших квадратов на фоне приема тофацитиниба или метотрексата (95% ДИ). | | | | | |

На фоне терапии тофацитинибом, отдельно или в комбинации с метотрексатом, показали улучшение физической функции при оценке по HAQ-DI. У пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг 2 раза в сутки, наблюдали значительно более выраженное улучшение физического функционирования относительно исходного уровня по сравнению со значением показателя на фоне приема плацебо на 3 мес. (исследования ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard и ORAL Step) и 6 мес. (исследования ORAL Sync и ORAL Standard). Для пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день, продемонстрировали значительно более выраженное улучшение физического функционирования по сравнению со значением на фоне приема плацебо уже на 2 неделе в исследованиях ORAL Solo и ORAL Sync. Изменения показателя по HAQ-DI по сравнению с исходным уровнем в исследованиях ORAL Standard, ORAL Step и ORAL Sync представлены ниже (Таблица 4‑8) [2].

**Таблица 4‑8.** Изменение показателя по HAQ-DI через 3 мес. по сравнению с исходным уровнем, рассчитанные методом наименьших квадратов.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Плацебо + метотрексат** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день + метотрексат** | **Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день + метотрексат** | **Адалимумаб 40 мг каждую вторую неделю + метотрексат** |
| **ORAL Standard: пациенты с недостаточным ответом на метотрексат** | | | | |
|  | N = 96 | N = 185 | N = 183 | N = 188 |
|  | -0,24 | -0,54\*\*\* | -0,61\*\*\* | -0,50\*\*\* |
| **ORAL Step: пациенты с недостаточным ответом на ингибиторы TNF-α** | | | | |
|  | N = 118 | N = 117 | N = 125 | н/п |
|  | -0,18 | -0,43\*\*\* | -0,46\*\*\* | н/п |
| **Плацебо + БМАРП** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день + БМАРП** | **Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день + БМАРП** |  |  |
| **ORAL Sync: пациенты с недостаточным ответом на БМАРП** | | | | |
| N = 147 | N = 292 | N = 292 | н/п | н/п |
| -0,21 | -0,46\*\*\* | -0.56\*\*\* | н/п | н/п |
| **Примечание:**  HAQ-DI– индекс инвалидизации по опроснику оценки состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire-Disability Index); TNF-α– фактор некроза опухоли-α (tumour necrosis factor-α); БМАРП – болезньмодифицирующие антиревматические препараты; \*\*\* – статистически значимые различия при сравнении значений на фоне приема тофацитиниба или плацебо + метотрексат, p < 0,0001. | | | | |

Качество жизни, связанное со здоровьем, оценивали с помощью опросника SF-36. У пациентов, принимавших тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день наблюдали значительно более выраженное улучшение от исходного уровня по сравнению со значением на фоне приема плацебо во всех 8 областях, а также показателя физического компонента и показателя умственного компонента на 3 мес. в исследованиях ORAL Solo, ORAL Scan и ORAL Step. В исследовании ORAL Scan у пациентов, получавших тофацитиниб, среднее улучшение по SF-36 сохранялось до 12 мес. [2].

Уменьшение усталости оценивали с помощью FACIT-F на 3 мес. во всех исследованиях. Для пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день, продемонстрировали значительно более выраженное снижение усталости от исходного уровня по сравнению с плацебо во всех 5 исследованиях. В исследованиях ORAL Standard и ORAL Scan у пациентов, получавших тофацитиниб, среднее улучшение по FACIT-F сохранялось до 12 мес. [2].

Улучшение сна оценивали с помощью суммарных шкал Индекса проблем со сном I и II. При оценке по опроснику медицинских исходов оценки сна (Medical Outcomes Study Sleep, MOS-Sleep) на 3 мес. во всех исследованиях. Для пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день, продемонстрировали значительно более выраженное улучшение от исходного уровня по обем шкалам по сравнению с плацебо в исследованиях ORAL Sync, ORAL Standard и ORAL Scan. В исследованиях ORAL Standard и ORAL Scan у пациентов, получавших тофацитиниб, среднее улучшение по обеим шкалам сохранялось до 12 мес. [2].

Длительность эффекта оценивали по частоте ACR20, ACR50, ACR70 в исследованиях с длительностью до 2 лет. Изменения средних показателей по HAQ-DI и DAS28-4(СОЭ) сохранялись как при использовании тофацитиниба в обеих дозах до окончания исследований [2].

Сохранение эффективности лечения тофацитинибом до 5 лет также продемонстрированы в ходе рандомизированного пострегистрационного исследования безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска, а также в завершенном открытом исследовании, долгосрочном исследовании с оценкой отдаленных результатов до 8 лет [2].

##### **4.3.1.1.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой**

В рандомизированном исследовании ORAL Shift IIIb–IV фазы изучили эффективность тофацитиниба у пациентов с умеренным или тяжелым РА с недостаточным ответом на метотрексат. После открытого периода терапии препаратом тофацитиниба в лекарственной форме таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 11 мг и метотрексатом в течение 24 недель, больных, достигших низкой активности заболевания, определяемой как индекс клинической активности заболевания (clinical disease activity index, CDAI ≤ 10), рандомизировали на группы тофацитиниб + плацебо и тофацитиниб + метотрексат для получения лечения в течение следующих 24 недель двойного слепого периода. В исследование включали пациентов, получавших метотрексат не менее 4 мес. со стабильной дозой 15–25 мг в неделю не менее 6 недель до исходной оценки. Первичной конечной точкой являлось среднее значение изменения DAS28-4(СОЭ), определенное методом наименьших квадратов, с 24 по 48 неделю. В открытом периоде исследования приняли участие 694 пациента, из которых 623 больных получали лечение в течение 24 недель [8]. Согласно результатам, у 84,5% пациентов после открытого периода исследования определили низкую активность заболевания согласно CDAI. Улучшение от исходного значения на неделях 12 и 24 определили для всех оцениваемых параметров эффективности, включая оценку активности заболевания и ответ, достижение низкой активности заболевания и частоту достижения ремиссии [9]. Для получения терапии в двойном слепом периоде были рандомизированы 533 пациента (267 в группу монотерапии тофацитинибом, 266 – в группу комбинированной терапии). В первичный анализ эффективности не включили данные 3 участников из группы монотерапии. В ходе исследования продемонстрировали не меньшую эффективность монотерапии тофацитинибом (разность 0,3, 95% ДИ 0,12–0,48) [8].

#### 4.3.1.2. Псориатический артрит

##### **4.3.1.2.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой**

Эффективность и безопасность тофацитиниба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, также оценивали в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях фазы III у взрослых пациентов с активным псориатическим артритом (≥ 3 отечных и ≥ 3 болезненных суставов): PsA-I (OPAL BROADEN) и PsA-II (OPAL BEYOND) [2].

В исследовании PsA-I (OPAL BROADEN) приняли участие 422 пациента, у которых ранее отмечали неадекватный ответ (из-за отсутствие эффективности или непереносимости) на традиционные сБМАРП (метотрексат у 92,7% пациентов); у 32,7% пациентов в этом исследовании ранее был неадекватный ответ на > чем на 1 традиционный сБМАРП или 1 традиционный сБМАРП и тсБМАРП. В исследовании OPAL BROADEN предшествующее лечение ингибитором TNF-α являлось критерием невключения. Все пациенты должны были получать 1 препарат сопутствующей терапии, относящийся к традиционным сБМАРП; 83,9% пациентов получали сопутствующую терапию метотрексатом, 9,5% пациентов – сульфасалазином и 5,7% пациентов – лефлуномидом. Пациенты, рандомизированные в группу тофацитиниба, получал препарат в дозе 5 мг два раза в день или в дозе 10 мг два раза в день в течение 12 мес. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, через 3 мес. были переведены двойным слепым методом в группу тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день или в дозе 10 мг два раза в день и получали лечение до 12 мес. Больные, рандомизированные в группу адалимумаба (группа активного контроля), получали этот препарат в дозе 40 мг подкожно каждые 2 недели в течение 12 мес. Первичными конечными точками были доля пациентов с ACR20 и изменение HAQ-DI по сравнению с исходным уровнем через 3 мес. По сравнению с плацебо лечение тофацитинибом привело к значительному улучшению некоторых признаков и симптомов псориатического артрита, согласно критериям ответа ACR20 через 3 мес. (Таблица 4‑9) [2].

**Таблица 4‑9.** Доля пациентов с псориатическим артритом, достигших ответа на терапию, и изменение показателей клинической эффективности от исходного значения в исследовании OPAL BROADEN.

| **Группа терапии** | **Плацебо** | **Тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день** | **Адалимумаб в дозе 40 мг подкожно каждые 2 недели** |
| --- | --- | --- | --- |
| n | 105 | 107 | 106 |
| ACR20 | | | |
| через 3 мес. | 33% | 50%\* | 52%\* |
| через 6 мес. | нп | 59% | 64% |
| через 12 мес. | нп | 68% | 60% |
| ACR50 | | | |
| через 3 мес. | 10% | 28%\*\* | 33%\*\*\* |
| через 6 мес. | нп | 38% | 42% |
| через 12 мес. | нп | 45% | 41% |
| ACR70 | | | |
| через 3 мес. | 5% | 17%\* | 19%\* |
| через 6 мес. | нп | 18% | 30% |
| через 12 мес. | нп | 23% | 29% |
| ΔLEIa |  |  |  |
| через 3 мес. | -0,4 | -0,8 | -1,1\* |
| через 6 мес. | нп | -1,3 | -1,3 |
| через 12 мес. | нп | -1,7 | -1,6 |
| ΔDSSa |  |  |  |
| через 3 мес. | -2,0 | -3,5 | -4,0 |
| через 6 мес. | нп | -5,2 | -5,4 |
| через 12 мес. | нп | -7,4 | -6,1 |
| PASI75b |  |  |  |
| через 3 мес. | 15% | 43%\*\*\* | 39%\*\* |
| через 6 мес. | нп | 46% | 55% |
| через 12 мес. | нп | 56% | 56% |
| **Примечание:**  ACR – Американский колледж ревматологии (American college rheumatology); ACR20 – 20% улучшение согласно критериям ACR; ACR50 – 50% улучшение согласно критериям ACR; ACR70 – 70% улучшение согласно критериям ACR; ΔLEI – изменение от исходного значения по Лидскому индексу энтезита (Leeds Enthesitis Index, LEI); ΔDSS – изменение от исходного значения индекса тяжести дактилита (Dactylitis Severity Score); PASI – индекс площади и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity index); PASI75 улучшение PASI на ≥ 75%; a – для пациентов с исходным значением > 0; b – для пациентов с исходным значением пораженной площади поверхности тела ≥ 3% и PASI > 0; \* – статистически значимые различия при сравнении со значением у пациентов из группы плацебо, p ≤ 0,05; \*\* – статистически значимые различия при сравнении со значением у пациентов из группы плацебо, p < 0,001; \*\*\* – статистически значимые различия при сравнении со значением у пациентов из группы плацебо, p < 0,0001; нп – не применимо. | | | |

Возраст, пол, раса, исходная активность заболевания и подтип псориатического артрита не оказывали эффекта в отношении ответа на тофацитиниб. Минимальная активность заболевания была достигнута у 26,2, 25,5 и 6,7% пациентов на фоне терапии тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день, адалимумабом и плацебо соответственно. Разность показателя у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день или плацебо, составила 19,5% (95% ДИ: 9,9, 29,1) через 3 мес. Через 12 мес. доля пациентов с отсутствием рентгенографического прогрессирования, оцениваемого рентгенологически с использованием модифицированного ван дер Хейде mTSS (увеличение по сравнению с исходным уровнем более 0,5), составила 96 и 98% пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день и адалимумаб в дозе 40 мг подкожно каждые 2 недели соответственно. Улучшение физического функционирования от исходного уровня через 3 мес. согласно HAQ-DI у пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, было статистически значимо (p ≤ 0,05) более выражено, чем на фоне применения плацебо. Доля ответивших на терапию по HAQ-DI (снижение по сравнению с исходным уровнем ≥ 0,35) через 3 мес. составила 53% у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, 31% у пациентов, получавших плацебо, и 53% у пациентов, получавших адалимумаб в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели. У пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, продемонстрировали более выраженное улучшение по сравнению с исходным уровнем, чем у больных из группы плацебо в домене физического функционирования Краткой формы шкалы оценки качества жизни, состоящей из 36 пунктов, версия 2 (Short Form item 36 version 2, SF-36v2), по показателю физического компонента SF-36v2 и по FACIT-F через 3 мес. (р ≤ 0,05). Улучшения по сравнению с исходным уровнем, согласно SF-36v2 и FACIT-F, сохранялись в течение 6 мес. У пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, продемонстрировали более выраженное уменьшение боли при артрите по 100-мм ВАШ от исходного уровня на 2 неделе (первая временная точка оценки после исходной) и в течение 3 мес. по сравнению с плацебо (p ≤ 0,05) [2].

В исследовании PsA-II (OPAL BEYOND) приняли участие 394 пациента, которые прекратили прием ингибитора TNF-α из-за отсутствия эффективности или непереносимости; 36,0% ранее имели неадекватный ответ > чем на 1 биологический БМАРП. Все пациенты должны были получать 1 препарат сопутствующий терапии, относящийся к традиционным сБМАРП; 71,6% пациентов получали сопутствующую терапию метотрексатом, 15,7% пациентов – сульфасалазином, а 8,6% пациентов – лефлуномидом. Пациенты, рандомизированные в группу тофацитиниба, получали препарат в дозе 5 мг два раза в день или в дозе 10 мг два раза в день в течение 6 мес. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, через 3 мес. были переведены двойным слепым методом в группу тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день или в группу тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день и получали лечение до 6 мес. Первичными конечными точками были доля пациентов с ACR20 и изменение HAQ-DI по сравнению с исходным уровнем через 3 мес. По сравнению с плацебо лечение тофацитинибом привело к значительному улучшению некоторых признаков и симптомов псориатического артрита, согласно критериям ответа ACR20 через 3 мес. (Таблица 4‑10) [2].

**Таблица 4‑10.** Доля пациентов с псориатическим артритом, достигших ответа на терапию, и изменение показателей клинической эффективности от исходного значения в исследовании OPAL BROADEN.

| **Группа терапии** | **Плацебо** | **Тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день** |
| --- | --- | --- |
| n | 131 | 131 |
| ACR20 | | |
| через 3 мес. | 24% | 50%\*\*\* |
| через 6 мес. | нп | 60% |
| через 12 мес. | – | – |
| ACR50 | | |
| через 3 мес. | 15% | 30%\* |
| через 6 мес. | нп | 38% |
| через 12 мес. | – | – |
| ACR70 | | |
| через 3 мес. | 10% | 17% |
| через 6 мес. | нп | 21% |
| через 12 мес. | – | – |
| ΔLEIa | | |
| через 3 мес. | -0.5 | -1.3\* |
| через 6 мес. | нп | -1.5 |
| через 12 мес. | – | – |
| ΔDSSa | | |
| через 3 мес. | -1.9 | -5.2\* |
| через 6 мес. | нп | -6.0 |
| через 12 мес. | – | – |
| PASI75b | | |
| через 3 мес. | 14% | 21% |
| через 6 мес. | нп | 34% |
| через 12 мес. | – | – |
| **Примечания:**  ACR – Американский колледж ревматологии (American college rheumatology); ACR20 – 20% улучшение согласно критериям ACR; ACR50 – 50% улучшение согласно критериям ACR; ACR70 – 70% улучшение согласно критериям ACR; ΔLEI – изменение от исходного значения по Лидскому индексу энтезита (Leeds Enthesitis Index, LEI); ΔDSS – изменение от исходного значения индекса тяжести дактилита (Dactylitis Severity Score); PASI – индекс площади и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity index); PASI75 улучшение PASI на ≥ 75%; a – для пациентов с исходным значением > 0; b – для пациентов с исходным значением пораженной площади поверхности тела ≥ 3% и PASI > 0; \* – статистически значимые различия при сравнении со значением у пациентов из группы плацебо, p ≤ 0,05; \*\* – статистически значимые различия при сравнении со значением у пациентов из группы плацебо, p < 0,001; \*\*\* – статистически значимые различия при сравнении со значением у пациентов из группы плацебо, p < 0,0001; нп – не применимо. | | |

Возраст, пол, раса, исходная активность заболевания и подтип псориатического артрита не оказывали эффекта в отношении ответа на тофацитиниб. Минимальная активность заболевания была достигнута у 22,9 и 14,5% пациентов на фоне терапии тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день и плацебо соответственно. Разность показателя у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день или плацебо, не достигала статистической значимости и составила 8,4% (95% ДИ: -1,0, 17,8) через 3 мес. Улучшение физического функционирования от исходного уровня через 3 мес. согласно HAQ-DI у пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, было статистически значимо (p ≤ 0,05) более выражено, чем на фоне применения плацебо. Доля ответивших на терапию по HAQ-DI (снижение по сравнению с исходным уровнем ≥ 0,35) через 3 мес. составила 50% у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, и 28% у пациентов, получавших плацебо. У пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, продемонстрировали более выраженное улучшение по сравнению с исходным уровнем, чем у больных из группы плацебо в домене физического функционирования SF-36v2, по показателю физического компонента SF-36v2 и по FACIT-F через 3 мес. (р ≤ 0,05). Улучшения по сравнению с исходным уровнем, согласно SF-36v2 и FACIT-F, сохранялись в течение 12 мес. У пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, продемонстрировали более выраженное уменьшение боли при артрите по 100-мм ВАШ от исходного уровня на 2 неделе (первая временная точка оценки после исходной) и в течение 3 мес. по сравнению с плацебо (p ≤ 0,05) [2].

В исследовании OPAL BROADEN прогрессирование структурного повреждения суставов оценивали рентгенологически, используя модифицированный ван дер Хейде mTSS и долю пациентов с рентгенографическим прогрессированием (увеличение mTSS по сравнению с исходным уровнем на > 0,5) оценивали на 12 мес. На 12 мес. 96 и 98% пациентов получали тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день и адалимумаб в дозе 40 мг подкожно каждые 2 недели соответственно, не отмечали рентгенологическую прогрессию заболевания (увеличение mTSS от исходного уровня меньше или равно 0,5) [2].

Улучшение физического функционирования определяли с помощью HAQ-DI. Для пациентов, получающих тофацитиниб 5 мг два раза в день, через 3 мес. продемонстрировали более выраженное улучшение (p ≤ 0,05) показателя физического функционирования от исходного уровня, по сравнению со значением показателя на фоне приема плацебо (Таблица 4‑11) [2].

**Таблица 4‑11**. Изменение от исходного значения HAQ-DI в исследованиях с участием пациентов с псориатическим артритом OPAL BROADEN и OPAL BEYOND.

| **Группа терапии** | **Изменение от исходного значения HAQ-DI, определенное методом наименьших квадратов** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Пациенты с недостаточным ответом на тсБМАРП (ранее не получавшие ингибиторы TNF-α)a** | | | **Пациенты с недостаточным ответом на ингибиторы TNF-αb** | |
| **OPAL BROADEN** | | | **OPAL BEYOND** | |
| **Плацебо** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день** | **Адалимумаб 40 подкожно каждые 2 недели** | **Плацебо** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день** |
| N | 104 | 107 | 106 | 131 | 129 |
| Мес. 3 | -0,18 | -0,35c,\* | -0,38\* | -0,14 | -0,39c,\*\*\* |
| Мес. 6 | н/п | -0,45 | -0,43 | н/п | -0,44 |
| Мес. 12 | н/п | -0,54 | -0,45 | н/п | н/п |
| **Примечание:**  HAQ-DI – индекс инвалидизации по опроснику оценки состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire-Disability Index); тсБМАРП – традиционные синтетические болезньмодифицирующие препараты; TNF-α – фактор некроза опухоли-α (tumour necrosis factor-α); a – недостаточный ответ на тсБМАРП в связи с отсутствием эффективности и/или непереносимостью; b –недостаточный ответ на ингибиторы TNF-α в связи с отсутствием эффективности и/или непереносимостью; c – достижение статистической значимости в целом при p ≤ 0,05 в соответствии с предварительно определенной процедурой тестирования с пошаговым понижением; \* – статистически значимые различия при сравнении показателей на фоне активной терапии или плацебо на 3 мес, номинально p ≤ 0,05; \*\*\* – статистически значимые различия при сравнении показателей на фоне активной терапии или плацебо на 3 мес, номинально p < 0,0001. | | | | | |

Доля респондентов при оценке по HAQ-DI (ответ определяли как снижение по сравнению с исходным уровнем на ≥ 0,35) через 3 мес. в исследованиях OPAL BROADEN и OPAL BEYOND составила 53 и 50% соответственно в группах тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день, 31 и 28% соответственно в группах плацебо, и 53% в группе адалимумаба в дозе 40 мг подкожно каждые 2 недели (только в исслеовании OPAL BROADEN) [2].

Качество жизни, связанное со здоровьем, оценивали по опроснику SF-36v2, усталость оценивали по шкале FACIT-F. Для пациентов, принимавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день продемонстрировали более выраженное улучшение от исходного уровня по сравнению со значением показателя на фоне приема плацебо в домене физического функционирования SF-36v2, по показателю физических компонентов SF-36v2 и показателю FACIT-F через 3 мес. в исследованиях OPAL BROADEN и OPAL BEYOND (номинальное р ≤ 0,05). Улучшения по сравнению с исходным уровнем согласно оценке по SF-36v2 и FACIT-F сохранялись в течение 6 мес. (исследования OPAL BROADEN и OPAL BEYOND) и в течение 12 мес. (исследование OPAL BROADEN) [2].

Для пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, продемонстрировали более выраженное уменьшение от исходного уровня выраженности боли при артрите (при определении по ВАШ от 0 до 100) на 2 неделе (первая оценка после исходной оценки) через 3 мес. по сравнению с плацебо в исследованиях OPAL BROADEN и OPAL BEYOND (номинальное р ≤ 0,05) [2].

##### **4.3.1.2.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой**

На момент написания брошюры исследователя исследований эффективности тофацитиниба в лекарственной форме таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, у пациентов с псориатическим артритом в релевантных источниках литературы не найдено.

#### 4.3.1.3. Анкилозирующий спондилоартрит

Программа клинических исследований тофацитиниба при АС для оценки эффективности и безопасности включала одно плацебо-контролируемое подтверждающее исследование (исследование AS-I). Исследование AS-I было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемое 48-недельным с участием 269 взрослых пациентов с неадекватным ответом (недостаточной эффективностью или непереносимостью) как минимум на 2 НПВП. Пациенты получали тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в день или плацебо в течение 16 недель двойной слепой части, а затем все были переведены на тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день в течение дополнительных 32 недель. У пациентов было активное заболевание в соответствии с Батским индексом активности анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) и выраженностью боли в спине (вопрос 2 BASDAI) выше или равным 4, несмотря на прием НПВП, ГКС или БМАРП.

Приблизительно 7% и 21% пациентов использовали сопутствующую терапию метотрексатом или сульфасалазином соответственно от исходного уровня до 16 недели. Пациентам разрешалось получать стабильные низкие дозы пероральных ГКС (получили 8,6%) и/или НПВП (получили 81,8%) от исходного уровня до 48 недели. Неадекватный ответ на один или два блокатора TNF-α имели 22% пациентов. Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших 20% улучшения по Шкале оценки Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS20) на 16 неделе [2].

В группе тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день, доля пациентов с ASAS20 и доля пациентов с 40% улучшением по Шкале оценки Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS40), были выше, по сравнению с группой плацебо на неделе 16 (Таблица 4‑12). Ответ сохранялся с 16 по 48 неделю у пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день [2].

**Таблица 4‑12.** Доля пациентов с ASAS20 и ASAS40 на неделе 16 в исследовании AS-I.

| **Показатель** | **Группа плацебо (n = 36)** | **Группа тофацитиниба 5 мг 2 раза в день (n = 133)** | **Разность в сравнении с плацебо (95% ДИ)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Доля пациентов с ASAS20, % | 29 | 56 | 27 (16; 38)\*\* |
| Доля пациентов с ASAS40, % | 13 | 41 | 28 (18; 38)\*\* |
| **Примечание:**  ASAS20 – 20% улучшение по Шкале оценки Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of Spondyloarthritis International Society); ASAS40 – 40% улучшение по Шкале оценки Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of Spondyloarthritis International Society); ДИ – доверительный интервал; \*\* – статистически значимые различия, p < 0,0001. | | | |

Эффективность тофацитиниба продемонстрировали у пациентов, ранее не получавших биологические БМАРП, а также у пациентов с неадекватным ответом на ингибиторы TNF-α или ранее получавшие биологические БМАРП (Таблица 4‑13) [2].

**Таблица 4‑13.** Доля пациентов с ASAS20 и ASAS40 в зависимости от предшествующей терапии в исследовании AS-I.

| **Предшествующая терапия** | **Конечная точка** | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ASAS20** | | | **ASAS40** | | |
| **Плацебо, N** | **Тофацити-ниб 5 мг 2 раза в день, N** | **Разность по сравнению с плацебо (95% ДИ)** | **Плацебо, N** | **Тофацити-ниб 5 мг 2 раза в день, N** | **Разность по сравне-нию с плацебо (95% ДИ)** |
| Пациенты, ранее не получавшие биологические БМАРП | 105 | 102 | 28 (15; 41) | 105 | 102 | 31 (19; 43) |
| Пациенты с неадекватным ответом на ингибиторы TNF-α или ранее получавшие биологические БМАРП | 31 | 31 | 23 (1; 44) | 31 | 31 | 19 (2; 37) |
| **Примечание:**  ASAS20 – 20% улучшение по Шкале оценки Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of Spondyloarthritis International Society); ASAS40 – 40% улучшение по Шкале оценки Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of Spondyloarthritis International Society); БМАРП – болезньмодифицирующие антиревматические препараты; TNF-α – фактор некроза опухоли-α (tumour necrosis factor-α); ДИ – доверительный интервал. | | | | | | |

Улучшение компонентов ответа ASAS и других показателей активности заболевания были выраженнее при пероральном приеме тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день по сравнению с плацебо на 16 неделе (Таблица 4‑14). Улучшения сохранялись с 16 по 48 неделю у пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг 2 раза в сутки [2].

**Таблица 4‑14.** Улучшение компонентов ответа ASAS и других показателей активности заболевания на 16 неделе в исследовании AS-I.

| **Показатель** | **Плацебо (N = 136)** | | **Тофацитиниб, 5 мг 2 раза в день** | | **Разность по сравнению с плацебо (95% ДИ)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Исходно (среднее значение)** | **Неделя 16 (изменение от исходного значения, полученное методом наименьших квадратов)** | **Исходно (среднее значение)** | **Неделя 16 (изменение от исходного значения, полученное методом наименьших квадратов)** |
| Компонент ASAS | | | | | |
| Общая оценка пациентом активности заболевания (по шкале 0–10 баллов)a | 7,0 | -0,9 | 6,9 | -2,5 | -1,6 (-2,07; -1,05)\*\* |
| Общая боль в спине (по шкале 0–10 баллов)b | 6,9 | -1,0 | 6,9 | -2,6 | -1,6 (-2,10; -1,14)\*\* |
| BASFI (по шкале 0–10 баллов)c | 5,9 | -0,8 | 5,8 | -2,0 | -1,2 (-1,66; -0,80)\*\* |
| Воспаление (по шкале 0–10 баллов) | 6,8 | -1,0 | 6,6 | -2,7 | -1,7 (-2,18; -1,25)\*\* |
| BASDAI | 6,5 | -1,1 | 6,4 | -2,6 | -1.4 (-1,88; -1,00)\*\* |
| BASMI | 4,4 | -0,1 | 4,5 | -0,6 | -0,5 (-0,67; -0,37)\*\* |
| hsCRP (мг/дл) | 1,8 | -0,1 | 1,6 | -1,1 | -1,0 (-1,20; -0,72)\*\* |
| ASDAScrp | 3,9 | -0,4 | 3,8 | -1,4 | -1,0 (-1,16; -0,79)\*\* |
| **Примечание:**  ASAS20 – Шкала оценки Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of Spondyloarthritis International Society); ДИ – доверительный интервал; BASFI – Батский индекс функциональных нарушений при анкилозирующем спондилоартрите (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASDAI – Батский индекс активности анкилозирующего спондилоартрита (Bath ankylosing spondylitis disease activity index); BASMI – Батский метрологический индекс анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index); hsCRP – высокочувствительный C-реактивный белок (High-sensitivity C-reactive protein); ASDAScrp – индекс активности анкилозирующего спондиоартрита с высокочувствительным C-реактивным белком (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein); \*\* – статистически значимые различия, p < 0,0001; a – 0 баллов соответствовало отсутствию активности и боли, а 10 баллов – максимальной активности и наиболее тяжелой боли; b – 0 баллов соответствовало легкому выполнению, а 10 баллов – невозможности выполнения; c – выраженности воспаления оценивали по двум оценкам пациентом скованности по BASDAI. | | | | | |

У пациентов, принимавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, по сравнению с исходным уровнем наблюдали более выраженные улучшения по шкале качества жизни при анкилозирующем спондилите (Ankylosing Spondylitis Quality of Life, ASQoL) (-4,0 против -2,0) и подшкалы усталости шкалы функциональной оценки терапии хронического заболевания (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F): общий балл (6,5 против 3,1) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо на 16 неделе (р < 0,001). Пациенты, получавшие тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, достигли стабильно более высоких показателей улучшения по сравнению с исходным уровнем по Краткой форме опросника качества жизни, состоящей из 36 пунктов версия 2 (Short Form health survey 36 item version 2, SF-36v2), домену физического компонента по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 16 неделе [2].

#### 4.3.1.4. Бляшечный псориаз

Имеются результаты двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований фазы III использования тофацитиниба у пациентов с бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени тяжести. В исследовании OPT Pivotal 1 принял участие 901 пациент, а в исследовании OPT Pivotal 2 – 960 пациентов. Сопервичными конечными точками эффективности являлись доля пациентов, достигших ответа по PGA «разрешение» или «близкое к разрешению» и доля пациентов, достигших ≥ 75% снижения от исходного значения индекса площади и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI75) на неделе 16. В исследованиях OPT Pivotal 1 и OPT Pivotal 2 745 пациентов получали тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день, 741 — тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день и 373 – плацебо. На 16 неделе большая доля пациентов достигла ответа PGA при использовании тофацитиниба в дозах 5 и 10 мг два раза в день по сравнению с плацебо (OPT 1: 41,9 и 59,2% по сравнению с 9,0%; OPT Pivotal 2: 46,0 и 59,1% против 10,9%, p <0,001 для всех сравнений). Более высокую долю пациентов с PASI75 наблюдали при использовании тофацитиниба по сравнению с плацебо (OPT Pivotal 1: 39,9, 59,2 и 6,2% соответственно для тофацитиниба в дозе 5 и 10 мг два раза в день и плацебо; OPT Pivotal 2: 46,0, 59,6 и 11,4%, p < 0,001 для всех сравнений активной терапии с плацебо) [3].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучили эффективность и безопасность тофацитиниба у азиатских пациентов с бляшечным псориазом. В исследовании больные из Китая, Тайвани и Кореи, которых рандомизировали на группы тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день (n = 88), тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день (n = 90), тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день (n = 88), плацебо с последующим переходом на тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день (n = 44) плацебо с последующим переходом на тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день (n = 44) в течение 52 недель. Пациентов из групп плацебо переводили на терапию тофацитинибом на неделе 16. Сопервичными конечными точками эффективности являлись доля пациентов, достигших ответа по PGA «разрешение» или «близкое к разрешению» и доля пациентов с PASI75 на неделе 16. На неделе 16 большая доля пациентов достигли ответов по PGA и PASI75 при использовании тофацитиниба в дозе 5 мг (52,3 и 54,6% соответственно) и 10 мг (75,6 и 81,1% соответственно) два раза в день по сравнению со значениями в группе плацебо (19,3% и 12,5% соответственно; все p < 0,0001). Среди пациентов с ответом на 16 неделе, 73,6 и 75,0% сохранили ответ по PGA и 76,8 и 84,9% сохранили по PASI75 до 52 недели при использовании тофацитиниба в дозе 5 мг и 10 мг два раза в сутки соответственно [4].

Изучена эффективность тофацитиниба в лечении псориаза ногтей на основании данных двух рандомизированных контролируемых исследований фазы III у пациентов с бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени тяжести длительностью 52 недели. В обоих исследованиях (OPT Pivotal 1 и OPT Pivotal 2) пациентов рандомизировали в соотношении 2:2:1 для получения тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день, тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день или плацебо. На неделе 16 пациенты из группы плацебо начинали получать тофацитиниб. В ходе *post hoc* анализа оценивали выраженность псориаза ногтей по индексу тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI), а также долю пациентов, достигших снижения от исходного значения выраженности симптомов ≥ 50% по NAPSI (NAPSI50), долю пациентов, достигших снижения от исходного значения выраженности симптомов ≥ 75% по NAPSI (NAPSI75) и долю пациентов, достигших снижения от исходного значения выраженности симптомов ≥ 100% по NAPSI (NAPSI100). Исходные средние баллы NAPSI для пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг (N = 487), тофацитиниб 10 мг (N = 476) и плацебо (N = 233) два раза в день составили 27,0, 27,3 и 26,9 соответственно. На 16 неделе значительно (все P <0,05) больше пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг и тофацитиниб 10 мг по сравнению с плацебо два раза в день, достиг NAPSI50 (32,8%, 44,2% против 12,0%), NAPSI75 (16,9%, 28,1% против 6,8%) и NAPSI100 (10,3%, 18,2% против 5,1%) соответственно. Улучшения сохранялись до 52 недели [5].

В ходе сетевого метаанализа сравнили эффективность и безопасность тофацитиниба, пефицитиниба, солцитиниба, барицитиниба, аброцитиниба и деукравацитиниба при бляшечном псориазе средней и тяжелой степени тяжести. Эффективность ингибиторов JAK оценивали по доли пациентов с PASI75 по сравнению с исходным уровнем и доли пациентов, достигших ответа по PGA. Всего было включено 8 рандомизированных клинических исследований (n = 3612). В целом для ингибиторов JAK продемонстрировали лучший ответ по PASI75 по сравнению со значением на фоне приема плацебо как через 8, так и через 12 недель. Среди всех включенных ингибиторов JAK тофацитиниб в дозе 15 мг два раза в день (дважды в день) имел наибольшую вероятность достижения PASI75 как через 8, так и через 12 недель (поверхность под кривой совокупного ранжирования [surface under the cumulative ranking, SUCRA] = 0,938 и 0,937, отдельно), за ним следовал тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день (SUCRA = 0,905 и 0,908), отдельно) и деукравацитиниб 12 мг один раз в день (SUCRA = 0,874 и 0,837, отдельно). Аналогичные данные наблюдались для ответа по PGA. При всесторонней оценке эффективности и безопасности тофацитиниб (2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг два раза в день) превосходил другие включенные ингибиторы JAK. Авторы пришли к выводу, что ингибиторы JAK обладают многообещающей эффективностью в лечении бляшечного псориаза средней и тяжелой степени. Для тофацитиниба показали более высокую эффективность и безопасность по сравнению с пефицитинибом, солцитинибом, барицитинибом, аброцитинибом и деукравацитинибом [6].

#### 4.3.1.5. Язвенный колит

Эффективность и безопасность тофацитиниба в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, для лечения взрослых пациентов с ЯК средней и тяжелой степени тяжести (от 6 до 12 баллов по шкале Мейо с показателем по субшкале эндоскопии ≥ 2 и подшкале ректальных кровотечений ≥ 1) оценивали в 3 многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях: 2 аналогичных исследования по оценке достижения индукции (OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2) с последующим исследованием по поддержанию ремиссии (OCTAVE Sustain). В исследования включали пациентов, у которых не достигли ответа на по крайней мере 1 схему традиционной терапии, включая ГКС, иммуномодуляторы и/или ингибиторы TNF-α. Сопутствующая терапия аминосалицилатами перорально в стабильных дозах и ГКС (преднизолон или эквивалентная суточная доза до 25 мг) была разрешена с постепенным снижением дозы ГКС до прекращения в течение 15 недель после включения в исследование по поддержанию ремиссии. Тофацитиниб назначали в виде монотерапии (т. е. без одновременного применения биологических препаратов и иммунодепрессантов) (Таблица 4‑15) [2].

**Таблица 4‑15.** Клинические исследования III фазы, в которых пациенты с ЯК получали тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день.

| **Исследование** | **OCTAVE Induction 1** | **OCTAVE Induction 2** | **OCTAVE Sustain** |
| --- | --- | --- | --- |
| Группа терапии (соотношение при рандомизации) | Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день; плацебо (4:1) | Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день; плацебо (4:1) | Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день; тофацитиниб 10 мг 2 раза в день; плацебо (1:1:1) |
| Количество включенных пациентов | 598 | 541 | 593 |
| Продолжительность исследования | 8 недель | 8 недель | 52 недели |
| Первичная конечная точка эффективности | Ремиссия | Ремиссия | Ремиссия |
| Ключевые вторичные конечные точки эффективности | Улучшение эндоскопической картины слизистой оболочки | Улучшение эндоскопической картины слизистой оболочки | Улучшение эндоскопической картины слизистой оболочки.  Поддержание ремиссии при отсутствии терапии ГКС среди пациентов с ремиссией исходно. |
| Неудача терапии ингибиторами TNF-α в анамнезе | 51,3% | 52,1% | 44,7% |
| Неудача терапии ГКС в анамнезе | 74,9% | 71,3% | 75,0% |
| Неудача терапии иммунодепрессантами в анамнезе | 74,1% | 69,5% | 69,6% |
| Использование ГКС исходно | 45,5% | 46,8% | 50,3% |
| **Примечание:**  ЯК – язвенный колит; TNF-α – фактор некроза опухоли-α (tumour necrosis factor-α); ГКС – глюкокортикостероид. | | | |

Кроме того, безопасность и эффективность тофацитиниба оценивали в открытом долгосрочном расширенном исследовании OCTAVE Open. Пациенты, завершившие 1 исследование по индукции ремиссии (OCTAVE Induction 1 или OCTAVE Induction 2), но не достигшие клинического ответа, или пациенты, которые завершили или отказались от лечения из-за неэффективности лечения в поддерживающем исследовании (OCTAVE Sustain) могли быть включены в исследование OCTAVE Open. Пациенты из OCTAVE Induction 1 или OCTAVE Induction 2, не достигшие клинического ответа после 8 недель в OCTAVE Open, исключались из исследования. При включении в OCTAVE Open также требовалось снижение дозы глюкокортикостероидов [2].

В исследование OCTAVE Induction 1 включили 598 пациентов, которых рандомизировали на группы тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день и плацебо в соотношении 4:1. Длительность исследования составила 8 недель. Первичной конечной точкой являлось улучшение эндоскопической картины слизистой оболочки кишечника. Доля пациентов с достижением клинической ремиссии (оценка по шкале Мейо ≤ 2 балла с отсутствием превышения по любой подшкале > 1 балла) и показателя по подшкале ректальных кровотечений, равного 0, составила 8,2 и 18,5% в группах плацебо и тофацитиниба соответственно при оценке центральным оценщиком, и 11,5 и 24,8% при оценке локальным оценщиком. Улучшение эндоскопической картины слизистой оболочки кишечника отмечали у 15,6 и 31,3% пациентов из групп плацебо и тофацитиниба соответственно при оценке центральным оценщиком, и 23,0 и 42,4% при оценке локальным оценщиком. Сопоставимую динамику наблюдали также для нормализации эндоскопической картины слизистой оболочки кишечника и клинического ответа. Превосходство тофацитиниба в отношении достижения ремиссии и улучшения эндоскопической картины слизистой оболочки кишечника отмечали для подгрупп пациентов с или без предшествующей неудачи терапии ингибиторами TNF-α. Статистически значимые различия изменений от исходных значений ректального кровотечения, частоты стула и частично показателя по шкале Мейо у пациентов из групп тофацитиниба и плацебо зарегистрировали уже через 2 недели от начала терапии. Для тофацитиниба в сравнении с плацебо продемонстрировали более выраженное улучшение от исходного значения показателя физического компонента и показателя психологического компонента, а также всех 8 доменов SF-36. Кроме того, тофацитиниб обладал превосходством над плацебо в отношении общего показателя и показателя по всем 4 подшкалам (симптомы со стороны кишечника, системная функция, эмоциональная функция и социальная функция) опросника для оценки воспалительных заболеваний кишечника (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ). Улучшения на фоне терапии тофацитинибом в сравнении с плацебо также наблюдали при оценке по Европейскому опроснику для оценки качества жизни в 5 категориях (EuroQoL 5-Dimension, EQ-5D) и различным доменам опросника нарушения трудоспособности и повседневной деятельности (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI-UC) [2].

В исследование OCTAVE Induction 2 включили 541 пациента, которого рандомизировали на группы тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день и плацебо в соотношении 4:1. Длительность исследования составила 8 недель. Первичной конечной точкой являлось улучшение эндоскопической картины слизистой оболочки кишечника. Доля пациентов с достижением клинической ремиссии (оценка по шкале Мейо ≤ 2 балла с отсутствием превышения по любой подшкале > 1 балла) и показателя по подшкале ректальных кровотечений, равного 0, составила 3,6 и 16,6% в группах плацебо и тофацитиниба соответственно при оценке центральным оценщиком, и 5,4 и 20,7% при оценке локальным оценщиком. Улучшение эндоскопической картины слизистой оболочки кишечника отмечали у 11,6 и 28,4% пациентов из групп плацебо и тофацитиниба соответственно при оценке центральным оценщиком, и 15,2 и 36,4% при оценке локальным оценщиком. Сопоставимую динамику наблюдали также для нормализации эндоскопической картины слизистой оболочки кишечника и клинического ответа. Превосходство тофацитиниба в отношении достижения ремиссии и улучшения эндоскопической картины слизистой оболочки кишечника отмечали для подгрупп пациентов с или без предшествующей неудачи терапии ингибиторами TNF-α. Статистически значимые различия изменений от исходных значений ректального кровотечения, частоты стула и частично показателя по шкале Мейо у пациентов из групп тофацитиниба и плацебо зарегистрировали уже через 2 недели от начала терапии. Для тофацитиниба в сравнении с плацебо продемонстрировали более выраженное улучшение от исходного значения показателя физического компонента и показателя психологического компонента, а также всех 8 доменов SF-36. Кроме того, тофацитиниб обладал превосходством над плацебо в отношении общего показателя и показателя по всем 4 подшкалам (симптомы со стороны кишечника, системная функция, эмоциональная функция и социальная функция) IBDQ. Улучшения на фоне терапии тофацитинибом в сравнении с плацебо также наблюдали при оценке по EQ-5D и различным доменам WPAI-UC [2].

**Обобщенные данные исследований индукции ремиссии OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2**

**Таблица 4‑16.** Доля пациентов, достигших критериев эффективности на неделе 8 (исследования OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **OCTAVE Induction 1** | | | |
| **Централизованная оценка результатов эндоскопического исследования** | | **Локальная оценка результатов эндоскопического исследования** | |
| **Конечная точка** | **Плацебо** | **Тофацитиниб, 10 мг 2 раза в день** | **Плацебо** | **Тофацитиниб, 10 мг 2 раза в день** |
| **N = 122** | **N = 476** | **N = 122** | **N = 476** |
| Ремиссияa | 8,2% | 18,5%‡ | 11,5% | 24,8%‡ |
| Улучшение эндоскопической картины слизистой оболочкиb | 15,6% | 31,3%† | 23,0% | 42,4%\* |
| Нормализация эндоскопической картины слизистой оболочкиc | 1,6% | 6,7%‡ | 2,5% | 10,9%‡ |
| Клинический ответd | 32,8% | 59,9%\* | 34,4% | 60,7%\* |
|  | **OCTAVE Induction 2** | | | |
|  | **Централизованная оценка результатов эндоскопического исследования** | | **Локальная оценка результатов эндоскопического исследования** | |
| **Конечная точка** | **Плацебо** | **Тофацитиниб, 10 мг 2 раза в день** | **Плацебо** | **Тофацитиниб, 10 мг 2 раза в день** |
|  | **N = 112** | **N = 429** | **N = 112** | **N = 429** |
| Ремиссияa | 3,6% | 16,6%† | 5,4% | 20,7%† |
| Улучшение эндоскопической картины слизистой оболочкиb | 11,6% | 28,4%† | 15,2% | 36,4%\* |
| Нормализация эндоскопической картины слизистой оболочкиc | 1,8% | 7,0%‡ | 0,0% | 9,1%‡ |
| Клинический ответd | 28,6% | 55,0%\* | 29,5% | 58,0%\* |
| **Примечание:**  ЯК – язвенный колит; a – первичная конечная точка, ремиссия определялась как клиническая ремиссия (показатель по шкале Мейо ≤ 2 баллов и отсутствие превышения 1 балла по какой-либо подшкале); b – ключевая конечная точка, улучшение эндоскопической картины слизистой оболочки, определяемое по подшкалам шкалы Мейо на 0 баллов (нормальная картина или отсутствие активности заболевания) или 1 балл (эритема, снижение сосудистого рисунка); c – эндоскопической нормализация картины слизистой оболочки, определяемая как показатели по подшкалам шкалы Мейо, равные 0; d – клинический ответ определяли как снижение от исходного значения показателя по шкале Мейо на ≥ 3 балла и на ≥ 30% с сопутствующим снижением показателя по подшкале кровотечения из прямой кишки на ≥ 1 балл или абсолютным показателем по этой подшкале, равным 0 или 1 балл; \* – статистически значимые различия, p < 0,0001; † – статистически значимые различия, p < 0,001; ‡ – статистически значимые различия, p < 0,05*.* | | | | |

В обеих подгруппах пациентов с предшествующим недостаточным ответом на терапию ингибиторами TNF-α или без него большая доля пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки, достигла ремиссии и улучшения эндоскопических показателей внешнего вида слизистой оболочки на 8 неделе по сравнению с плацебо. Эти различия были последовательными при сравнении между двумя подгруппами пациентов (Таблица 4‑17) [2].

**Таблица 4‑17.** Доля пациентов, достигших первичных и вторичных конечных точек эффективности на неделе 8 в подгруппах в зависимости от ответа на терапию ингибиторами TNF-α.

| **OCTAVE induction 1** | | |
| --- | --- | --- |
| **Конечная точка** | **Плацебо (N = 122)** | **Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день (N = 476)** |
| Ремиссияa | | |
| Подгруппа пациентов с предшествующей неудачей терапии ингибиторами TNF-α | 1,6%  (1/64) | 11,1%  (27/243) |
| Подгруппа пациентов без предшествующей неудачи терапии ингибиторами TNF-αb | 15,5%  (9/58) | 26,2%  (61/233) |
| Улучшение эндоскопической картины слизистой оболочкиc | | |
| Подгруппа пациентов с предшествующей неудачей терапии ингибиторами TNF-α | 6,3%  (4/64) | 22,6%  (55/243) |
| Подгруппа пациентов без предшествующей неудачи терапии ингибиторами TNF-αb | 25,9%  (15/58) | 40,3%  (94/233) |
| **OCTAVE induction 2** | | |
| **Конечная точка** | **Плацебо (N = 112)** | **Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день (N = 429)** |
| Ремиссияa | | |
| Подгруппа пациентов с предшествующей неудачей терапии ингибиторами TNF-α | 0,0%  (0/60) | 11,7%  (26/222) |
| Подгруппа пациентов без предшествующей неудачи терапии ингибиторами TNF-αb | 7,7%  (4/52) | 21,7%  (45/207) |
| Улучшение эндоскопической картины слизистой оболочкиc | | |
| Подгруппа пациентов с предшествующей неудачей терапии ингибиторами TNF-α | 6,7%  (4/60) | 21,6%  (48/222) |
| Подгруппа пациентов без предшествующей неудачи терапии ингибиторами TNF-αb | 17,3%  (9/52) | 35,7%  (74/207) |
| **Примечание:**  TNF-α – фактор некроза опухоли-α (tumour necrosis factor-α); a – ремиссия определялась как клиническая ремиссия (показатель по шкале Мейо ≤ 2 баллов и отсутствие превышения 1 балла по какой-либо подшкале), а также показатель по подшкале кровотечения из прямой кишки, равный 0; b – включая пациентов, ранее не получвших ингибиторы TNF-α; c – улучшение эндоскопической картины слизистой оболочки, определяемое по подшкалам шкалы Мейо на 0 баллов (нормальная картина или отсутствие активности заболевания) или 1 балл (эритема, снижение сосудистого рисунка). | | |

Уже на 2 неделе (самый ранний запланированный визит) и на каждом последующем визите значимые различия в изменении от исходного уровня ректального кровотечения и частоты стула, а также частичной оценки по шкале Мейо наблюдали при сравнении значений у пациентов из групп тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день и плацебо [2].

Пациентов, завершивших 8 недель в одном из индукционных исследований и достигших клинического ответа, повторно рандомизировали для участия в исследовании OCTAVE Sustain; 179 из 593 (30,2%) пациентов, принявших участие в исследовании OCTAVE Sustain находились в ремиссии исходно [2].

Первичной конечной точкой исследования OCTAVE Sustain была доля пациентов в состоянии ремиссии на 52 неделе. Двумя ключевыми вторичными конечными точками являлись доля пациентов с улучшением эндоскопических показателей на 52 неделе и доли пациентов с устойчивой ремиссией без терапии ГКС на 24 и на 52 неделях среди пациентов с ремиссией в исследовании OCTAVE Sustain на исходном уровне [2].

У значительно большей части пациентов, принимавших тофацитиниб как в дозе 5 мг два раза в день, так и в дозе 10 мг два раза в день, на 52 неделе были достигнуты следующие конечные точки по сравнению с плацебо: ремиссия, улучшение эндоскопической картины слизистой оболочки, нормализация эндоскопической картины слизистой оболочки, сохранение клинического ответа, ремиссия у пациентов с ремиссией на исходном уровне и устойчивая ремиссия без терапии ГКС на 24 или 52 неделе среди пациентов с ремиссией на исходном уровне (Таблица 4‑18) [2].

**Таблица 4‑18.** Доля пациентов, достигших конечных точек эффективности на неделе 52 (исследование OCTAVE sustain).

|  | **Оценка центральным эндоскопистом** | | | **Оценка локальным эндоскопистом** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Конечная точка** | **Плацебо (N = 198)** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день (N = 198)** | **Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день (N = 197)** | **Плацебо (N = 198)** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день (N = 198)** | **Тофацитиниб 10 мг 2 раза в день (N = 197)** |
| Ремиссияa | 11,1% | 34,3%\* | 40,6%\* | 13,1% | 39,4%\* | 47,7%\* |
| Улучшение эндоскопической картины слизистой оболочкиb | 13,1% | 37,4%\* | 45,7%\* | 15,7% | 44,9%\* | 53,8%\* |
| Нормализация эндоскопической картины слизистой оболочкиc | 4,0% | 14,6%\*\* | 16,8%\* | 5,6% | 22,2%\* | 29,4%\* |
| Поддержание клинического ответаd | 20,2% | 51,5%\* | 61,9%\* | 20,7% | 51,0%\* | 61,4%\* |
| Ремиссия среди пациентов в ремиссии исходноa,f | 10,2% | 46,2%\* | 56,4%\* | 11,9% | 50,8%\* | 65,5%\* |
| Поддержание ремиссии без терапии ГКС на неделях 24 и 52 среди пациентов с ремиссией исходноe,f | 5,1% | 35,4%\* | 47,3%\* | 11,9% | 47,7%\* | 58,2%\* |
| Ремиссия без терапии ГКС среди пациентов, получавших ГКС исходноa,g | 10,9% | 27,7%† | 27,6%† | 13,9% | 32,7%† | 31,0%† |
| **Примечание:**  ГКС – глюкокорикостероид; a – ремиссия определялась как клиническая ремиссия (показатель по шкале Мейо ≤ 2 баллов и отстутствие превышения 1 балла по какой-либо подшкале), а также показатель по подшкале кровотечения из прямой кишки, равный 0; b – улучшение эндоскопической картины слизистой оболочки, определяемое по подшкалам шкалы Мейо на 0 баллов (нормальная картина или отсутствие активности заболевания) или 1 балл (эритема, снижение сосудистого рисунка); c – эндоскопическая нормализация картины слизистой оболочки, определяемая как показатели по подшкалам шкалы Мейо, равные 0; d – поддержание клинического ответа определяли как снижение от значения в индукционном исследовании (OCTAVE Induction 1 или OCTAVE Induction 2) исходного показателя по шкале Мейо на ≥ 3 балла и на ≥ 30% с сопутствующим снижением показателя по подшкале кровотечения из прямой кишки на ≥ 1 балл или абсолютным показателем по этой подшкале, равным 0 или 1 балл; пациенты должны были быть с клиническим ответом исходно при включении в исследование OCTAVE sustain; e – поддержание ремиссии без терапии ГКС определялось как ремиссия при отсутствии использования ГКС в течение не менее 4 недель до визитов на неделях 24 и 52; f – N = 59 для плацебо, N = 65 для тофацитиниба 5 мг 2 раза в день, N = 55 для тофацитиниба 10 мг 2 раза в день; g – N = 101 для плацебо, N = 101 для тофацитиниба 5 мг 2 раза в день, N = 87 для тофацитиниба 10 мг 2 раза в день; \* – статистически значимые различия, p < 0,0001; \*\* – статистически значимые различия, p < 0,001; † – статистически значимые различия, p < 0,05. | | | | | | |

**Исследование поддержания ремиссии OCTAVE Sustain**

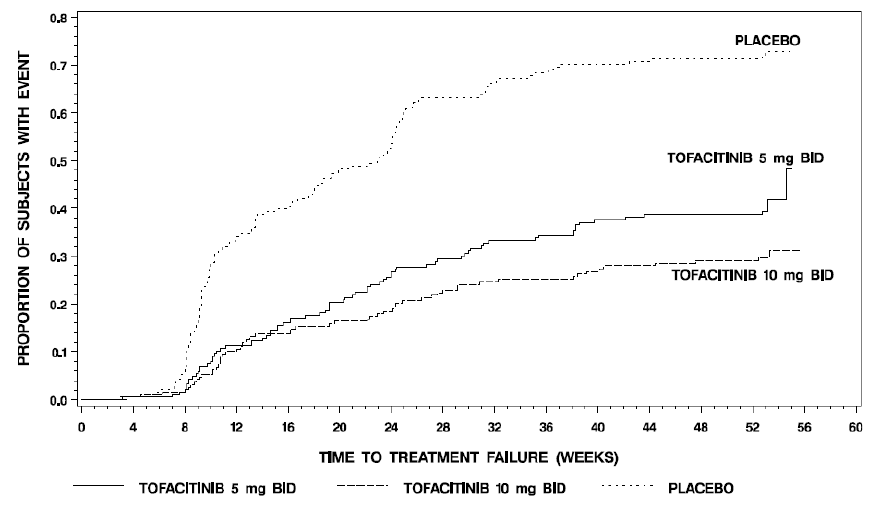
В обеих подгруппах пациентов с предшествующим недостаточных ответом на терапию ингибиторами TNF-α или без него большая доля пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, либо тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день, по сравнению с больными, получавшими плацебо, достигла на 52 неделе исследования OCTAVE Sustain следующих конечных точек: ремиссия, улучшение эндоскопической картины слизистой оболочки или устойчивая ремиссия без терапии ГКС на 24 и 52 неделе среди пациентов с ремиссией исходно (Таблица 4‑19). Эти различия по сравнению с плацебо были сопоставимыми в группах пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день или тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день в подгруппе пациентов без предшествующей неудачи терапии ингибиторами TNF-α. В подгруппе пациентов с предшествующей неудачей терапии ингибиторами TNF-α, наблюдаемое различие показателя на фоне активной терапии или плацебо было более выраженным для тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день по сравнению с тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день на 9,7–16,7 процентных пункта по всем первичным и ключевым вторичным конечным точкам [2].

**Таблица 4‑19.** Доля пациентов, достигших первичных и вторичных конечных точек на неделе 52 в зависимости от ответа на терапию TNF-α (исследование OCTAVE Sustain, оценка центральным эндоскопистом).

| **Конечная точка** | **Плацебо (N = 198)** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день**  **(N = 198)** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день**  **(N = 197)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Ремиссияa | | | |
| Подгруппа пациентов с предшествующей неудачей терапии ингибиторами TNF-α | 10/89  (11,2%) | 20/83  (24,1%) | 34/93  (36,6%) |
| Подгруппа пациентов без предшествующей неудачи терапии ингибиторами TNF-αb | 12/109  (11,0%) | 48/115  (41,7%) | 46/104  (44,2%) |
| Улучшение эндоскопической картины слизистой оболочкиc | | | |
| Подгруппа пациентов с предшествующей неудачей терапии ингибиторами TNF-α | 11/89  (12,4%) | 25/83  (30,1%) | 37/93  (39,8%) |
| Подгруппа пациентов без предшествующей неудачи терапии ингибиторами TNF-αb | 15/109  (13,8%) | 49/115  (42,6%) | 53/104  (51,0%) |
| Поддержание ремиссии без терапии ГКС на неделях 24 и 52 среди пациентов с ремиссией исходноd | | | |
| Подгруппа пациентов с предшествующей неудачей терапии ингибиторами TNF-α | 1/21  (4,8%) | 4/18  (22,2%) | 7/18  (38,9%) |
| Подгруппа пациентов без предшествующей неудачи терапии ингибиторами TNF-αb | 2/38  (5,3%) | 19/47  (40,4%) | 19/37  (51,4%) |
| **Примечание:**  TNF-α – фактор некроза опухоли-α (tumour necrosis factor-α); a – ремиссия определялась как клиническая ремиссия (показатель по шкале Мейо ≤ 2 баллов и отсутствие превышения 1 балла по какой-либо подшкале), а также показатель по подшкале кровотечения из прямой кишки, равный 0; b – включая пациентов, ранее не получивших ингибиторы TNF-α; c – улучшение эндоскопической картины слизистой оболочки, определяемое по подшкалам шкалы Мейо на 0 баллов (нормальная картина или отсутствие активности заболевания) или 1 балл (эритема, снижение сосудистого рисунка); d – поддержание ремиссии без терапии ГКС определялось как ремиссия при отсутствии использования ГКС в течение не менее 4 недель до визитов на неделях 24 и 52. | | | |

В обеих группах тофацитиниба, доля пациентов с неэффективностью терапии, была ниже по сравнению с плацебо при каждой оценке, начиная с 8 недели (Рисунок 4‑2) [2].

**Рисунок 4‑2.** Время до регистрации неудачи терапии в исследовании OCTAVE sustain (кривые Каплана-Мейера).



**Примечание:**

PREPORTION OF SUBJECT WITH EVENT – доля пациентов с событием; TIME TO TREATMENT FAILURE (WEEKS) – время до регистрации неудачи терапии (недели); TOFACITINIB 5 mg BID – тофацитиниб 5 мг 2 раза в день; TOFACITINIB 10 mg BID – тофацитиниб 10 мг 2 раза в день; PLACEBO – плацебо; неудачу терапии определяли как увеличение балла по шкале Мейо на ≥ 3 баллов по сравнению с исходным уровнем в исследовании OCTAVE sustain, сопровождавшееся увеличение показателя по подшкале ректального кровотечения на ≥ 1 балла и увеличением показателя по подшкале эндоскопической оценки на ≥ 1 балла, приводящего к абсолютному значению показателя по подшкале эндоскопической оценки до ≥ 2 балла после лечения по крайней мере в течение 8 недель в исследовании; p < 0,0001 при сравнении показателя на фоне терапии тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в день по сравнению со значением показателя при использовании плацебо; p < 0,0001 при сравнении показателя на фоне терапии тофацитинибом в дозе 10 мг 2 раза в день по сравнению со значением показателя при использовании плацебо.

Для тофацитиниба в сравнении с плацебо продемонстрировали более выраженное улучшение от исходного значения показателя физического компонента и показателя психологического компонента, а также всех 8 доменов SF-36 на неделе 24 и 52. Кроме того, тофацитиниб обладал превосходством над плацебо в отношении общего показателя и показателя по всем 4 подшкалам (симптомы со стороны кишечника, системная функция, эмоциональная функция и социальная функция) IBDQ на неделе 24 и 52. Улучшения на фоне терапии тофацитинибом в сравнении с плацебо также наблюдали при оценке по EQ-5D и различным доменам WPAI-UC [2].

**Открытое исследование расширенного доступа OCTAVE Open**

В исследовании OCTAVE Open включали больных, не достигших клинического ответа в исследованиях OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2, после 8 недель терапии тофацитинибом в дозе 10 мг 2 раза в день. После дополнительных 8 недель терапии в исследовании OCTAVE Open у 53% (154 из 293) пациентов отмечали клинический ответ, а у 14% (42 из 293) больных – достижение ремиссии [2].

Для пациентов, достигших клинического ответа в одном из индукционных исследований (OCTAVE Induction 1 или OCTAVE Induction 2) на фоне терапии тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в день, для которых зарегистрировали неудачу терапии после снижения дозы до 5 мг тофацитиниба два раза в день или после прерывания лечения в OCTAVE Sustain (т. е. рандомизации в группу плацебо), в исследовании OCTAVE Open дозу увеличивали до 10 мг тофацитиниба два раза в день. Среди пациентов с неудачей терапии в исследовании OCTAVE Sustain через 8 недель от начала терапии в исследовании OCTAVE Open ремиссию отмечали у 35% (20 из 58) пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день в исследовании OCTAVE Sustain, и у 40% (40 из 99) больных с перерывом в приеме препарата после исследования OCTAVE Sustain. Через 12 мес. терапии в исследовании OCTAVE Open 52% (25/48) и 45% (37/83) из этих пациентов соответственно достигли ремиссии [2].

Кроме того, через 12 мес. от начала исследования OCTAVE Open 74% (48/65) пациентов, достигших ремиссии в конце исследования OCTAVE Sustain, принимавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день либо тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день ежедневно, оставались в фазе ремиссии на фоне приема тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день [2].

Проведен анализ результатов исследований OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2 с целью оценки влияния терапии тофацитинибом на качество жизни, связанное со здоровьем. На неделях 4 и 8 отмечали статистически значимое (p < 0,05) улучшение показателей по всем подшкалам IBDQ у пациентов из групп тофацитиниба, по сравнению со значениями у больных из группы плацебо. В общей популяции наиболее выраженные различия отмечали для пунктов «стул был жидким» на неделях 4 и 8, и «проблемы с кровотечением из прямой кишки» на неделе 8 (средняя разность 1,1, оба пункта находились в доменах симптомов со стороны кишечника). Для этих пунктов также показали наибольший размер эффекта. Преимущество терапии тофацитинибом в целом было несколько более выраженным среди пациентов, ранее получавших ингибиторы TNF-α, чем у больных, не получавших препараты этого класса [12].

#### 4.3.1.6. Ювенильный идиопатический артрит

Эффективность тофацитиниба для лечения ЮИА изучали в завершенном исследовании JIA-I (A3921104) фазы III и продолжающемся расширенном исследовании (LTE) (A3921145). В этих исследованиях были включены следующие подгруппы пациентов: пациенты с полиартритом, артритом, положительным по ревматоидному фактору (РФ+) или отрицательным по ревматоидному фактору (РФ-), с олигоартритом, с системным ЮИА с активным артритом или без системных симптомов и две отдельные подгруппы пациентов с ювенильным псориатическим артритом и энтезит-ассоциированным артритом. Однако популяция оценки эффективности при ЮИА включала только подгруппы с RF+ или RF-полиартритом или распространенным олигоартритом; неубедительные результаты были отмечены в подгруппе пациентов с системным ЮИА с активным артритом и отсутствием текущих системных симптомов. Пациентов с ювенильным псориатическим артритом включили как отдельную подгруппу оценки эффективности. Пациентов с энтезит-ассоциированным артритом не включали в анализ эффективности.

Все пациенты получали тофацитиниб в дозе 5 мг в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, 2 раза в день или эквивалентную дозу тофацитиниба в растворе для приема внутрь в пересчете на массу тела 2 раза в день в течение 18 недель (вводный период); пациенты с достижением по крайней мере 30% улучшения в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии (American college rheumatology, ACR30) в конце открытой фазы, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу терапии тофацитинибом в дозе 5 мг в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в форме раствора для приема внутрь, или в группу плацебо, терапия в двойном слепом плацебо-контролируемом периоде продолжалась в течение 26 недель. Пациенты, не достигшие ACR30 по окончании открытого вводного периода или с наличием по крайней мере одного эпизода обострения заболевания в этот период, были исключены из исследования. В целом 225 пациентов были включены в открытую вводную фазу. Из них 173 (76,9%) пациентов могли быть рандомизированы в двойную слепую фазу для получения активной терапии тофацитинибом с дозировкой 5 мг в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, или раствор тофацитиниба для приема внутрь в пересчете на массу 2 раза в день (n = 88) или плацебо (n = 85). В группе тофацитиниба 58 (65,9%) пациентов и 58 (68,2%) пациентов в группе плацебо во время двойной слепой фазы принимали метотрексат, который был разрешен, но не обязателен по протоколу.

Данные 133 пациентов с пЮИА [РФ+ или РФ- полиартрит и распространенный олигоартрит] и 15 больных с ювенильным псориатическим артритом, рандомизированных в двойную слепую фазу исследования и включенные в анализ эффективности, представлены ниже.

К 44 неделе у статистически значимо меньшей доли пациентов в группе тофацитиниба зарегистрировали обострение, по сравнению с группой плацебо (28 против 53%, разность -24,7%, 95% ДИ от -40,8 до -8,5). У статистически значимо большей доли пациентов зарегистрировали достижение ACR30 (72 против 47%, разность 24,7, 95% ДИ 8,5–40,8), ACR50 (67 против 47%, разность 20,2, 95% ДИ 3,72–36,7) и ACR70 (55 против 38%, разность 17,4, 95% ДИ 0,65–34,0). При анализе развития обострения заболевания и результатов по ACR30/50/70 при ЮИА отмечали превосходство для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день по сравнению с плацебо в подгруппах пациентов с RF+ полиартритом, RF-полиартритом, распространенным олигоартритом, а также в подгруппах пациентов с ювенильным псориатическим артритом и ЮИА, соответствующее таковому для общей популяции в исследовании. Кроме того, превосходство тофацитиниба в отношении развития обострения заболевания и результатов по ACR30/50/70 отмечали в подгруппах больных, получавших и не получавших метотрексат в день 1 (n = 101 [76%] против n = 32 [24%]), а также в подгруппах пациентов, ранее получавших или не получавших БМАРП (n = 39 [29%] против n = 94 [71%]) [2].

В исследовании JIA-I на 2 неделе открытой вводной фазы ответ по ACR30 у пациентов с пЮИА составил 45,03% (Таблица 4‑20) [2].

**Таблица 4‑20.** Первичные и вторичные конечные точки эффективности у пациентов с пЮИА на неделе 44 в исследовании JIA-I (все значения p < 0,05).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Первичная конечная точка** | **Группа лечения** | **Частота развития обострений** | **Разность (в %) по сравнению с плацебо (95% ДИ)** |
| Частота обострения | Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день (n = 67) | 28% | -24,7 (-40,8; -8,5) |
| Плацебо (n = 66) | 53% |
| **Вторичные конечные точки** | **Группа лечения** | **Частота достижения ответа** | **Разность (в %) по сравнению с плацебо (95% ДИ)** |
| ЮИА ACR30 | Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день (n = 67) | 72% | 24,7 (8,50; 40,8) |
| Плацебо (n = 66) | 47% |
| ЮИА ACR50 | Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день (n = 67) | 67% | 20,2 (3,72; 36,7) |
| Плацебо (n = 66) | 47% |
| ЮИА ACR70 | Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день (n = 67) | 55% | 17,4 (0,65; 34,0) |
| Плацебо (n = 66) | 38% |
| **Вторичная конечная точка (ошибка первого рода)** | **Группа лечения** | **Среднее значение, вычисленное методом наименьших квадратов (стандартная ошибка среднего)** | **Разность (в %) по сравнению с плацебо (95% ДИ)** |
| Изменение индекса инвалидизации CHAQ от исходного значения в двойной слепой фазе | Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день (N = 67, n = 46) | -0,11 (0,04) | -0,11 (-0,22; -0,01) |
| Плацебо (N = 66, n = 31) | 0,00 (0,04) |
| **Примечание:**  ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; пЮИА – полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит; ACR30 – достижение 30% улучшения в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии (American college rheumatology); ACR50 – достижение 30% улучшения в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии (American college rheumatology); ACR70 – достижение 70% улучшения в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии (American college rheumatology); CHAQ – опросник оценки здоровья детей (Children's Health Assessment Questionnaire); ДИ – доверительный интервал. | | | |

В ходе двойной слепой фазы для каждого из компонентов ответа согласно критериям ACR при ЮИА показали более выраженное улучшение по сравнению с исходным уровнем в открытой фазе (день 1) на неделе 24 и неделе 44 для пациентов с пЮИА, получавших лечение перорально раствором тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день или в дозе, эквивалентной по массе тела, два раза в день по сравнению с теми, кто получал плацебо в исследовании JIA-I.

Изменения физической функции в исследовании JIA-I определяли с помощью индекса инвалидизации CHAQ. Выраженность изменения индекса инвалидизации CHAQ у пациентов с пЮИА по сравнению с исходным уровнем в двойной слепой фазе было значительно ниже у пациентов, получавших тофацитиниб в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, по 5 мг два раза в день или в перорально в форме раствора в пересчете на массу тела два раза в день по сравнению со значением у больных из группы плацебо на неделе 44 (Таблица 4‑20). Для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день по сравнению с плацебо показали превосходство в отношении среднего изменения индекса инвалидизации CHAQ в ходе двойной слепой фазы от исходного значения в подгруппах пациентов с RF+ полиартритом, RF- полиартритом, распространенным олигоартритом, а также в подгруппах пациентов с ювенильным псориатическим артритом и ЮИА и соответствовали таковым для общей популяции исследования [2].

### 4.3.2. Клиническая безопасность

#### 4.3.2.1. Степень воздействия на пациентов

##### **4.3.2.1.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой**

В исследованиях фаз II и III, и в открытых неконтролируемых расширенных исследованиях длительностью до 114 мес. приняли участие 4040 пациентов (общая экспозиция 16113 пациенто-лет) [26].

##### **4.3.2.1.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой**

В 6 исследованиях клинической фармакокинетики фазы I приняли участие 112 здоровых добровольцев, которые принимали тофацитиниб в дозе 11 мг однократно или один раз в день в течение 5 дней натощак, или после приема пищи [27]. В открытом периоде исследования ORAL Shift IIIb–IV фазы приняли участие 694 пациента, из которых 623 больных получали лечение тофацитинибом в дозе 11 мг 1 раз в день в течение 24 недель [8], а для получения терапии в двойном слепом периоде были рандомизированы 533 пациента (267 в группу монотерапии тофацитинибом в указанной дозе, 266 – в группу комбинированной терапии) [8].

#### 4.3.2.2. Нежелательные явления

##### **4.3.2.2.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой**

Наиболее частые НР в течение первых 3 мес. двойных слепых плацебо-контролируемых или с активным контролем (метотрексат) исследований с участием пациентов с РА включали головную боль (3,9%), инфекции верхних дыхательных путей (3,8%), вирусные инфекции верхних дыхательных путей (3,3%), диарею (2,9%), тошноту (2,7%) и АГ (2,2%). В целом профили безопасности у пациентов с РА, АС и псориатическим артритом были сопоставимыми. Наиболее частыми НР на фоне использования тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день в исследования индукции ремиссии у пациентов с ЯК являлись головная боль, назофарингит, тошнота и артралгия (Таблица 4‑21) [2].

**Таблица 4‑21.** НР, зарегистрированные в клинических исследованиях с участием пациентов с РА, псориатическим артритом, АС или ЯК, на фоне использования тофацитиниба.

| **Класс системы органов** | **Частые (от ≥ 1/100 до < 1/10)** | **Нечастые (от ≥ 1/1000 до < 1/100)** | **Редкие (от ≥ 1/10000 до < 1/1000)** | **Очень редкие (< 1/10000)** | **Частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Инфекции и инвазии | Пневмония  Грипп  Опоясывающий лишай  Инфекции мочевыводящих путей  Синусит  Бронхит  Назофарингит  Фарингит | Туберкулез  Дивертикулит  Пиелонефрит  Целлюлит  Простой герпес  Вирусный гастроэнтерит  Вирусная инфекция | Сепсис  Уросепсис  Диссеминированный туберкулез  Бактериемия  Пневмония, вызванная  *Pneumocystis*  *jirovecii*  Пневмококковая пневмония  Бактериальная пневмония  Цитомегаловирусная инфекция  Артрит  бактериальный | Туберкулез центральной нервной системы  Криптококковый менингит  Некротический фасциит  Энцефалит  Стафилококковая бактериемия  Инфекции, вызванные комплексом *Mycobacterium avium*  Атипичная микобактериальная инфекция | – |
| Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) | – | Рак легких  НМРК | Лимфома | – | – |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Лимфопения  Анемия | Лейкопения  Нейтропения | – | – | – |
| Нарушения со стороны иммунной системы | – | – | – | – | Гиперчувствительность\*  Ангионевротический отек\*  Крапивница\* |
| Нарушения метаболизма и питания | – | Дислипидемия  Гиперлипидемия  Дегидратация | – | – | – |
| Психические расстройства | – | Бессонница | – | – | – |
| Нарушения со стороны нервной системы | Головная боль | Парестезия | – | – | – |
| Нарушения со стороны сердца | – | Инфаркт миокарда | – | – | – |
| Нарушения со стороны сосудов | Гипертензия | Венозная тромбоэмболия\*\* | – | – | – |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Кашель | Одышка  Отек слизистой оболочки придаточных пазух носа | – | – | – |
| Желудочно-кишечные нарушения | Боль в животе  Рвота  Диарея  Тошнота  Гастрит  Диспепсия | – | – | – | – |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | – | Стеатоз печени  Увеличение активности печеночных ферментов  Увеличение активности трансаминаз  Увеличение активности ГГТ | Нарушение показателей печеночных проб | – | – |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки | Сыпь | Эритема  Зуд | – | – | – |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Артралгия | Отек сустава  Тенденит | Мышечно-скелетная боль | – | – |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | Отек периферический | Лихорадка  Усталость | – | – | – |
| Лабораторные и инструментальные данные | Увеличение активности креатинфосфокиназы в крови | Увеличение уровня креатинина в крови  Увеличение уровня холестерина в крови  Увеличение уровня ЛПНП  Увеличение массы тела | – | – | – |
| Травмы, интоксикации и осложнения процедур | – | Растяжение связок  Растяжение мышц | – | – | – |
| **Примечание:**  \* – не основании спонтанных сообщений; \*\* – включая легочную эмболию и тромбоз глубоких вен; НР – нежелательная реакция; РА – ревматоидный артрит; АС – анкилозирующий спондилит (спондилоартрит); ЯК – язвенный колит; НМРК – немеланомный рак кожи; ЛПНП – липопротеины низкой плотности. | | | | | |

НР у пациентов с ЮИА в программе клинических исследований были сопоставимыми по типу и частоте с НР у взрослых пациентов с РА, за исключением некоторых инфекций (грипп, фарингит, синусит, вирусная инфекция) и желудочно-кишечных нарушений или общих расстройств (боль в животе, тошнота, рвота, лихорадка, головная боль, кашель), которые чаще встречались у детей с ЮИА. Метотрексат был наиболее частым препаратом, сопутствующим терапии, относящимся к традиционным сБМАРП (в 1 день у 156 из 157 пациентов). Данных о профиле безопасности тофацитиниба, применяемого одновременно с любыми другими традиционными сБМАРП, недостаточно [2].

В двойном слепом периоде исследования A3921104 фазы III наиболее частые НР относились к инфекциям (44,3%). Инфекции, как правило, были легкой или средней степени тяжести. В общей популяции безопасности у 7 пациентов развились серьезные инфекции во время лечения тофацитинибом в течение отчетного периода (до 28 дней после приема последней дозы исследуемого препарата), частота равнялась 1,92 пациента на 100 пациенто-лет. Этими серьезными инфекциями являлись пневмония, эпидуральная эмпиема (с синуситом и поднадкостничным абсцессом), эпителиальный копчиковый ход, аппендицит, пиелонефрит, вызванный кишечной палочкой, абсцесс конечностей и инфекция мочевыводящих путей. В комплексной популяции безопасности у 3 пациентов отмечали несерьезные случаи опоясывающего лишая в течение отчетного периода, частота равнялась 0,82 на 100 пациенто-лет. Еще у одного пациента развился случай серьезного опоясывающего лишая в период, не входящий в отчетный [2].

Пациенты, включенные в исследование A3921104, должны были иметь активность АСТ и АЛТ не превышающую верхнюю границу нормы (ВГН) в 1,5 раза. В общей популяции безопасности было 2 пациента с повышением уровня АЛТ в ≥ 3 раз выше ВГН при 2 последовательных визитах. Ни одно событие не отвечало критериям закона Хая. Оба пациента получали фоновую терапию метотрексатом, и каждый случай разрешался после прекращения лечения метотрексатом и полной отмены тофацитиниба [2].

##### **4.3.2.2.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой**

В исследовании ORAL Shift у 107 (41%) из 264 пациентов в группе тофацитиниба из группы монотерапии и у 109 (41%) из 266 больных из группы тофацитиниб + метотрексат зарегистрировали НЯ. Большинство НЯ были легкой или средней степени тяжести. Наиболее частыми НЯ (возникающими у ≥ 2% пациентов из обеих групп лечения) были увеличение активности АЛТ (5 [2%] из 264 в группе монотерапии тофацитинибом по сравнению с 10 [4%] из 266 в группе тофацитиниб + метотрексат) и назофарингит (5 [2%] против 7 [3%] соответственно). Частота НЯ, характеризующих переносимость (например, тошнота, рвота, диарея, головные боли, дискомфорт в животе), была низкой (< 2%) для обеих групп [8].

#### 4.3.2.3. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и явления, представляющие особый интерес

##### **4.3.2.3.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой**

Наиболее частыми серьезными НР в исследованиях с участием пациентов с РА были серьезные инфекции. В длительных исследованиях безопасности для всей популяции, подвергшейся воздействию, наиболее частыми серьезными инфекциями, о которых сообщалось при использовании тофацитиниба, были пневмония (1,7%), опоясывающий герпес (0,6%), инфекция мочевыводящих путей (0,4%), флегмона (0,4%), дивертикулит (0,3%) и аппендицит (0,2%). Среди оппортунистических инфекций были туберкулез и другие микобактериальные инфекции, криптококкоз, гистоплазмоз, кандидоз пищевода, мультидерматомный опоясывающий лишай, при использовании тофацитиниба отмечали случаи цитомегаловирусной инфекции, полиомавирусной инфекции и листериоза. У некоторых пациентов наблюдали диссеминированное, а не локализованное заболевание. Кроме того, регистрировали другие серьезные инфекции, которые в клинических исследованиях также не выявляли (например, кокцидиоидомикоз). В исследованиях индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ЯК наиболее частые серьезные НР относились к категориям нарушения со стороны ЖКТ и инфекции, наиболее частой серьезной НР являлось ухудшение ЯК [2].

В крупном рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности пациенты с РА были в возрасте 50 лет и старше и имели как минимум один дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдали дозозависимое повышение частоты ВТЭ у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибиторами TNF-α. Большинство из этих событий были серьезными, а некоторые закончились смертью. В промежуточном анализе безопасности частота тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) (95% ДИ) для тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день, тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день и ингибиторов TNF-α составила 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) и 0,09 (0,02–0,26) случаев на 100 пациенто-лет соответственно. По сравнению с ингибиторами TNF-α, отношение рисков (hazard ratio, HR) для ТЭЛА составило 5,96 (1,75–20,33) и 2,99 (0,81–11,06) для тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день и тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день соответственно [2].

При анализе в подгруппе пациентов с факторами риска ВТЭ в указанном выше промежуточном исследовании безопасности риск ТЭЛА был еще больше увеличен. По сравнению с ингибиторами TNF-α, HR для ТЭЛА составило 9,14 (2,11–39,56) для тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки и 3,92 (0,83–18,48) для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки [2].

В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях фаз II и III, в которых приняли участие 420 пациентов с АС (233 пациенто-лет), получавших тофацитиниб до 48 недель, случаев ВТЭ не зарегистрировали [2].

В исследованиях с участием пациентов с ЯК случаи ВТЭ отмечали среди больных с наличием факторов риска ВТЭ, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день [2].

В контролируемых клинических исследованиях фазы III частота инфекций в период 0–3 мес. при монотерапии тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день (всего 616 пациентов) и в группе монотерапии тофацитинибом по 10 мг два раза в день (всего 642 пациента) составила 16,2% (100 пациентов) и 17,9% (115 пациентов) соответственно по сравнению с 18,9% (23 пациента) в группе плацебо (всего 122 пациента). В контролируемых клинических исследованиях фазы III с фоновой терапией БМАРП частота инфекций в период 0–3 мес. при использовании тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки (всего 973 пациента) или 10 мг 2 раза в сутки ежедневно (всего 969 пациентов) равнялась 21,3% (207 пациентов) и 21,8% (211 пациентов) соответственно по сравнению с 18,4% (103 пациента) в группе плацебо (всего 559 больных) [2].

Наиболее частыми инфекциями являлись инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит (3,7 и 3,2% соответственно) [2].

Общая частота инфекций при использовании тофацитиниба в длительных исследованиях безопасности во всей популяции, подвергавшейся воздействию (всего 4867 пациентов), составила 46,1 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет (43,8 и 47,2 пациента с событиями при использовании тофацитиниба в дозе 5 мг и 10 мг два раза в день соответственно). Для пациентов на монотерапии (n = 1750) показатели составили 48,9 и 41,9 пациентов с событиями на 100 пациенто-лет для доз 5 мг и 10 мг два раза в день соответственно. Для пациентов с фоновой терапией БМАРП (n = 3117) показатели составили 41,0 и 50,3 пациента с событиями на 100 пациенто-лет для 5 мг и 10 мг два раза в день соответственно [2].

В клинических исследованиях фазы II и фазы III в ходе плацебо-контролируемого периода до 16 недель частота инфекций в группе тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день (n = 185) составила 27,6%, а частота в группе плацебо (n = 187) – 23,0%. В клинических исследованиях фазы II и фазы III с участием 316 пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день в течение 48 недель, частота инфекций составила 35,1% [2].

В рандомизированных 8-недельных исследованиях индукции ремиссии ЯК фазы II/III доля пациентов с инфекциями составила 21,1% (198 пациентов) в группе тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день, по сравнению с 15,2% (43 пациента) в группе плацебо. В рандомизированном 52-недельном исследовании поддержания ремиссии фазы III доля пациентов с инфекциями равнялась 35,9% (71 пациент) при использовании тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день и 39,8% (78 пациентов) в группе тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день ежедневно по сравнению с 24,2% (48 пациентов) в группе плацебо. За весь период применения тофацитиниба наиболее частой инфекцией был назофарингит, встречающийся у 18,2% больных (211 больных). За весь период применения тофацитиниба общая частота инфекций составила 60,3 события на 100 пациенто-лет (49,4% пациентов, всего 572 пациента) [2].

В 6-месячных и 24-месячных контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с РА частота серьезных инфекций в группе монотерапии тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки составила 1,7 пациента с событиями на 100 пациенто-лет. В группе монотерапии тофацитинибом по 10 мг 2 раза в сутки частота событий составила 1,6 пациента на 100 пациенто-лет, для группы плацебо – 0 событий на 100 пациенто-лет, а для группы метотрексата – 1,9 пациентов с событиями на 100 пациенто-лет. В исследованиях продолжительностью 6, 12 или 24 мес. частота серьезных инфекций при использовании тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день и в дозе 10 мг два раза в день в составе комбинированной терапии с БМАРП составила 3,6 и 3,4 пациента с событиями на 100 пациенто-лет соответственно по сравнению с 1,7 пациента с событиями на 100 пациенто-лет в группа плацебо плюс БМАРП. В ходе долгосрочных исследований безопасности для всей популяции, подвергшейся воздействию, общая частота серьезных инфекций составила 2,4 и 3,0 пациента с событиями на 100 пациенто-лет для групп тофацитиниба в дозе 5 мг и 10 мг два раза в день соответственно. Наиболее распространенными серьезными инфекциями были пневмония, опоясывающий герпес, инфекции мочевыводящих путей, целлюлит, гастроэнтерит и дивертикулит. Регистрировали также случаи оппортунистических инфекций [2].

В комбинированных клинических исследованиях фазы II и фазы III среди 316 пациентов с АС, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день до 48 недель, зарегистрировали 1 случай серьезной инфекции (асептический менингит), частота серьезных инфекций составила 0,43 пациента с событиями на 100 пациенто-лет [24].

Частота и тип серьезных инфекций в исследованиях с участием пациентов с ЯК были сопоставимы с частотой и типом серьезных инфекций в исследованиях с участием пациентов с РА, получавших монотерапию тофацитинибом [2].

Из 4271 включенного в исследования пациента с РА 608 больных были в возрасте 65 лет и старше, в том числе 85 больных – в возрасте 75 лет и старше. Частота серьезных инфекций среди пациентов в возрасте 65 лет и старше, получавших тофацитиниб, была выше, чем у пациентов, получавших тофацитиниб, в возрасте до 65 лет (4,8 на 100 пациенто-лет против 2,4 на 100 пациенто-лет соответственно) [2].

Согласно данным неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности, в котором оценивали безопасность тофацитиниба у пациентов с РА, более высокую частоту тяжелых инфекций отмечали для таблеток с пролонгированным высвобождением с дозировкой 11 мг, принимаемых один раз в день, чем для таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с дозировкой 5 мг, принимаемых 2 раза в день. Общий коэффициент заболеваемости (95% ДИ) (т. е. без поправки на возраст или пол) через 12 мес. после начала приема тофацитиниба составил 3,45 (1,93, 5,69) и 2,78 (1,74, 4,21), а через 36 мес. – 4,71 (3,08, 6,91) и 2,79 (2,01, 3,77) на 100 пациенто-лет для препарата с дозировкой 11 и 5 мг соответственно. Нескорректированное HR составило 1,30 (95% ДИ: 0,67, 2,50) через 12 мес. и 1,93 (95% ДИ: 1,15, 3,24) через 36 мес. для дозировки 11 мг по сравнению с 5 мг. Данные были основаны на небольшом количестве пациентов с относительно большими ДИ и ограниченным временем наблюдения [2].

Японцы и корейцы, получающие лечение тофацитинибом, или пациенты с длительно текущим РА, которые ранее получали два или более биологических БМАРП, или пациенты с абсолютным количеством лимфоцитов < 1000 клеток/мм3, или пациенты, получающие тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день, могут иметь повышенный риск опоясывающего лишая. В крупном (n = 4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, повышение частоты опоясывающего лишая наблюдали у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с больными, получавшими ингибиторы TNF-α. Частота (95% ДИ) опоясывающего герпеса для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день, тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день и ингибиторов TNF-α составила 3,75 (3,22, 4,34), 3,94 (3,38, 4,57) и 1,18 (0,90, 1,52) на 100 пациенто-лет соответственно [2].

В крупном (n = 4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА, которым 50 лет и старше с по крайней мере одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, частота (95% ДИ) нефатального инфаркта миокарда для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день, тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день ежедневно, и ингибиторов TNF-α равнялась 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) и 0,16 (0,07, 0,31) на 100 пациенто-лет соответственно. Сообщалось о нескольких фатальных инфарктах миокарда с частотой, сопоставимой у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибиторами TNF-α. В исследовании требовалось наблюдение не менее 1500 пациентов в течение 3 лет [2].

В крупном (n = 4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, частота (95% ДИ) рака легких для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день, тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день и ингибиторов TNF-α составила 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) и 0,13 (0,05, 0,26) на 100 пациенто-лет соответственно. В исследовании требовалось наблюдение не менее 1500 пациентов в течение 3 лет. Частота (95% ДИ) лимфомы при использовании тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день, и ингибиторов TNF-α равнялась 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) и 0,02 (0,00, 0,10) на 100 пациенто-лет соответственно [2].

Изучена безопасность применения тофацитиниба у пациентов с ЯК. Критерии, аналогичные критериям в клинических исследованиях, были применены к популяционной когорте пациентов с ЯК из административной базы данных IBM MarketScan® (n = 22 967) (с октября 2010 г. по сентябрь 2015 г.) для формирования когорты пациентов с ЯК, получавших ингибиторы TNF-α (n = 6366), и сравнения с когортой пациентов с ЯК, участвующих в клинических исследованиях и получавших тофацитиниб (n = 1157). Показатели заболеваемости на 100 пациенто-лет (95% доверительный интервал) в когорте пациентов с ЯК из базы данных были следующими: серьезные инфекции – 3,33 (2,73–4,02); оппортунистические инфекции, за исключением опоясывающего лишая, – 1,45 (1,06–1,93); опоясывающий лишай – 1,77 (1,34–2,29); злокачественные новообразования, за исключением немеланомного рака кожи (НМРК), – 0,63 (0,43–0,90); НМРК – 1,69 (1,35–2,10); тяжелые нежелательные сердечно-сосудистые явления (major adverse cardiac events, MACE) – 0,51 (0,31-0,79); ТЭЛА – 0,54 (0,30–0,89); тромбоз глубоких вен (ТГВ) – 1,41 (1,00–1,93); перфорации ЖКТ – 0,31 (0,16–0,54). По сравнению с данными, полученными у пациентов из когорты пациентов с ЯК из административной базы данных, у пациентов, получавших тофацитиниб, отмечали более низкие показатели заболеваемости серьезными инфекциями (1,75 [1,27–2,36]), оппортунистическими инфекциями, за исключением опоясывающего лишая, – 0,16 [0,04–0,42]), НМРК – 0,78 (0,47–1,22), ТЭЛА – 0,16 (0,04–0,41) и ТГВ – 0,04 (0,00–0,23), а также более высокие показатели заболеваемости опоясывающим лишаем – 3,57 (2,84–4,43). Частота заболеваемости злокачественными новообразованиями, за исключением НМРК, MACE и перфорациями ЖКТ была одинаковой. С учетом ограничений сравнения информации из базы данных с результатами контролируемых клинических исследований, авторы резюмировали, что заболеваемость опоясывающим лишаем среди пациентов, получавших ингибиторы TNF-α, была ниже, чем при использовании тофацитиниба, а заболеваемость тяжелыми инфекциями, оппортунистическими инфекциями, НМРК, ТЭЛА и ТГВ – выше [13].

В наблюдательном когортном исследовании с использованием информации из медицинских баз данных Truven и Medicare сравнили риск ВТЭ у пациентов с РА, получавших тофацитиниб или TNF-α. Авторы обнаружили информацию о 34074 пациентах с РА (средний возраст 50 лет, 5,6% впервые получали тофацитиниб) в базе данных Truven в период 2012–2016 гг. и о 17086 больных РА (средний возраст 71 лет, 5,8% впервые получали тофацитиниб) в базе данных Medicare в период 2012–2015 гг. Общие показатели заболеваемости ВТЭ на 100 пациенто-лет равнялись 0,60 (95% ДИ 0,26–1,19) и 0,34 (95% ДИ 0,27–0,41) в Truven, и 1,12 (95% ДИ 0,45–2,31) и 0,92 (95% ДИ 0,76–1,11) в Medicare для пациентов, получающих тофацитиниб, и пациентов, получающих ингибиторы TNF-α соответственно. При расчете HR с поправкой на показатель предрасположенности не показали существенных различий риска ВТЭ между пациентами, получавшими тофацитиниб, и пациентами, получавшими ингибиторы TNF-α, в любой из баз данных, с объединенным HR, равным 1,33 (95% ДИ 0,78–2,24). Авторы пришли к выводу, что ВТЭ у 50865 пациентов с РА, начавших лечение тофацитинибом или ингибиторами TNF-α, встречается нечасто (< 1 на 100 пациенто-лет). Риск развития ВТЭ у пациентов с РА, получающих тофацитиниб, был статистически незначимо выше, по сравнению с пациентами, получающими ингибиторы TNF-α [14].

В ходе метаанализа наблюдательных исследований сравнили риск развития новообразований на фоне терапии биологическими препаратами, не относящимися к ингибиторам TNF-α, или тофацитинибом у пациентов с РА. Из 2819 идентифицированных статей в общей сложности в анализ включили результаты 10 исследований с участием более 40587 пациентов с более чем 87622 пациенто-лет воздействия биологических препаратов, отличных от ингибиторов TNF-α, и 2221 пациента с более чем 4506 пациенто-лет воздействия тофацитинибом. В ходе объединенного анализа данных показали отсутствие повышенного риска развития рака в целом или конкретных типов рака у пациентов с РА, получающих лечение ритуксимабом (объединенный относительный риск [relative risk, RR] 0,87, 95% ДИ 0,74 1,03), тоцилизумабом (объединенный RR 0,92, 95% ДИ 0,79 1,06) или тофацитинибом, по сравнению с больными, получавшими традиционные сБМАРП или TNF-α. Но абатацепт был связан с несколько повышенным общим риск развития рака (объединенный RR 1,13, 95% ДИ 1,02–1,24) и НМРК (объединенный RR 1,26, 95% ДИ 1,09–1,45), по сравнению с традиционными сБМАРП или TNF-α у пациентов с РА. Авторы пришли к заключению, что среди больных РА наблюдали небольшое статистически значимое увеличение частоты развития рака при воздействии абатацептом, в то время как ритуксимаб, тоцилизумаб или тофацитиниб не увеличивали риск рака по сравнению с традиционными сБМАРП или TNF-α [28].

В ходе систематического обзора и метаанализа результатов 66 рандомизированных контролируемых исследований и 22 длительных расширенных исследований изучили риск развития серьезных инфекций на фоне терапии тофацитинибом или биологическими БМАРП у пациентов с РА. Заболеваемость (95% ДИ) для абатацепта, ритуксимаба, тоцилизумаба и ингибиторов TNF-α составила 3,04 (2,49, 3,72), 3,72 (2,99, 4,62), 5,45 (4,26, 6,96) и 4,90 (4,41, 5,44) соответственно. Заболеваемость (95% ДИ) для тофацитиниба в дозе 5 и 10 мг 2 раза в день в исследованиях фазы III составила 3,02 (2,25, 4,05) и 3,00 (2,24, 4,02) соответственно, а заболеваемость в длительных расширенных исследованиях равнялась 2,50 (2,05, 3,04) и 3,19 (2,74, 3,72) соответственно. Отношение рисков (risk ratio, RR) (95% ДИ) по сравнению с плацебо для тофацитиниба в дозах 5 и 10 мг 2 раза в день составляло 2,21 (0,60, 8,14) и 2,02 (0,56, 7,28) соответственно. Разность рисков (95% ДИ) при сравнении значений на фоне приема плацебо и тофацитиниба в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день равнялась 0,38% (от -0,24 до 0,99%) и 0,40% (от -0,22 до 1,02%) соответственно. Авторы пришли к выводу, что в интервенционных исследованиях у пациентов с активным РА от умеренной до тяжелой степени риск серьезных инфекций при использовании тофацитиниба сопоставим с опубликованными показателями для биологических БМАРП [10].

##### **4.3.2.3.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой**

В исследовании ORAL Shift серьезные нежелательные явления (СНЯ) зарегистрировали у 10 (4%) и 5 (2%) пациентов на фоне монотерапии, и комбинированной терапии тофацитинибом соответственно. Два пациента из группы комбинированной терапии тофацитинибом и метотрексатом умерли. Новых сигналов в отношении безопасности тофацитиниба до 48 недель исследования не зарегистрировали. Частота НЯ, представляющих особый интерес, также была сопоставима у пациентов из двух групп (Таблица 4‑22) [8].

**Таблица 4‑22.** НЯ, представляющие особый интерес, в исследовании ORAL Shift у пациентов с РА.

| **НЯ, представляющее особый интерес** | **Группа монотерапии тофацитинибом** | **Группа комбинированной терапии тофацитинибом и метотрексатом** |
| --- | --- | --- |
| Серьезные инфекции | 2 (1%) | 2 (1%) |
| Опоясывающий лишай\* | 2 (1%) | 3 (1%) |
| Оппортунистические инфекции\*\* | 0 | 0 |
| Новообразования\*\* | 2 (1%) | 1 (< 1%) |
| Новообразования, за исключением НМРК\*\* | 1 (< 1%) | 0 |
| НМРК\*\* | 1 (< 1%) | 1 (< 1%) |
| ТЭЛА | 1 (< 1%) | 2 (1%) |
| ТГВ | 0 | 2 (1%) |
| MACE | 0 | 1 (< 1%)\*\*\* |
| Туберкулез | 0 | 0 |
| Перфорация ЖКТ или обструкция\*\* | 0 | 0 |
| Интерстициальное заболевание легких\*\* | 1 (< 1%) | 0 |
| НЯ со стороны печени\*\* | 0 | 3 (1%) |
| **Примечание:**  НЯ – нежелательное явление; НМРК – немеланомный рак кожи; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен; MACE – тяжелые нежелательные сердечно-сосудистые явления (major adverse cardiac events); ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; \* – все эпизоды с вовлечением 2 или более дерматомов не являлись серьезными; \*\* – при оценке независимым экспертным комитетом; \*\*\* – произошло более чем через 28 дней после последнего приема препарата в ходе двойной слепой фазы. | | |

#### 4.3.2.4. Лабораторные отклонения

##### **4.3.2.4.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой**

В контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с РА выявили снижение абсолютного количества лимфоцитов до <500 клеток/мм3 у 0,3% пациентов, а абсолютное количество лимфоцитов от 500 до 750 клеток/мм3 отмечали у 1,9% пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день или в дозе 10 мг 2 раза в день. В популяции долгосрочных исследований безопасности у пациентов с РА подтвержденное снижение абсолютного количества лимфоцитов до <500 клеток/мм3 зарегистрировали у 1,3% пациентов, а абсолютное количество лимфоцитов от 500 до 750 клеток/мм3 отмечали у 8,4% пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день или в дозе 10 мг 2 раза в день. Подтвержденный уровень абсолютного количества лимфоцитов менее 750 клеток/мм3 был связан с повышенной частотой серьезных инфекций [2].

В контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с РА подтверждено снижение абсолютного количества нейтрофилов до <1000 клеток/мм3 у 0,08% пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день или в дозе 10 мг 2 раза в день. Не наблюдали подтвержденного снижения абсолютного количества нейтрофилов до <500 клеток/мм3 ни в одной из групп. Не выявили четкой связи между нейтропенией и возникновением серьезных инфекций. Характер и частота подтвержденного снижения абсолютного количества нейтрофилов в популяции пациентов с РА в длительных исследованиях безопасности были сопоставимы с наблюдаемыми в контролируемых клинических исследованиях [2].

Пациенты с РА, псориатическим артритом или АС, включаемые в контролируемые клинические исследования фазы III, должны были иметь количество тромбоцитов ≥ 100 000 клеток/мм3, поэтому нет информации по пациентам с количеством тромбоцитов < 100 000 клеток/мм3 до начала лечения тофацитинибом [2].

Подтвержденное повышение активности печеночных ферментов, более чем в 3 раза превышающее ВГН, редко наблюдали у больных РА. У пациентов с повышением активности печеночных ферментов модификация схемы лечения, например, снижение дозы сопутствующего БМАРП, прекращение приема тофацитиниба или снижение дозы тофацитиниба приводило к снижению или нормализации активности ферментов печени. В контролируемой части исследования монотерапии РА фазы III (0–3 мес.) повышение активности АЛТ более чем в 3 раза от ВГН наблюдали у 1,65, 0,41 и 0% пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно. В этом исследовании повышение активности АСТ более чем в 3 раза от ВГН наблюдали у 1,65, 0,41 и 0% пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно. В исследовании монотерапии РА III фазы (0–24 мес.) повышение активности АЛТ более чем в 3 раза от ВГН наблюдали у 7,1, 3,0 и 3,0% пациентов, получавших метотрексат, тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно. В этом исследовании повышение активности АСТ более чем в 3 раза от ВГН выявили у 3,3, 1,6 и 1,5% пациентов, получавших метотрексат, тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно. В контролируемой части исследований III фазы у пациентов с РА, получавших фоновую терапию БМАРП (0-3 мес.), повышение активности АЛТ более чем в 3 раза от ВГН наблюдали у 0,9, 1,24 и 1,14% пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно. В этих исследованиях повышение активности АСТ более чем в 3 раза от ВГН определили у 0,72, 0,5 и 0,31% пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно. В длительных расширенных исследованиях с участием пациентов с РА при монотерапии повышение активности АЛТ более чем в 3 раза от ВГН зарегистрировали у 1,1 и 1,4% пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно. Повышение активности АСТ более чем в 3 раза от ВГН наблюдали у < 1,0% пациентов, принимавших тофацитиниб в дозе 5 и 10 мг 2 раза в день. В длительных расширенных исследованиях с участием пациентов с РА при фоновой терапии БМАРП повышение активности АЛТ выше 3 ВГН наблюдали у 1,8 и 1,6% пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день соответственно. Повышение активности АСТ более чем в 3 раза от ВГН выявили у < 1,0% пациентов, принимавших тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день. В крупном (n = 4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний повышение активности АЛТ в 3 раза выше ВГН и более наблюдали у 6,01, 6,54 и 3,77% пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день, тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день и ингибиторы TNF-α соответственно. Повышение активности АСТ выше 3 ВГН наблюдали у 3,21, 4,57 и 2,38% пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день, тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день и ингибиторы TNF-α соответственно [2].

Показатели липидного профиля (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности [ЛПНП], холестерин липопротеинов высокой плотности [ЛПВП], триглицериды) впервые оценивали через 1 мес. после начала лечения тофацитинибом в контролируемом двойном слепом клиническом исследовании с участием пациентов с РА. В этот момент времени наблюдали увеличение показателей, которое оставалось стабильным в дальнейшем. Изменения показателей липидного профиля от исходного уровня до конца исследования (6–24 мес.) в контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с РА приведены ниже:

* Средний уровень холестерина ЛПНП увеличился на 15% у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день, и на 20% у больных, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день, через 12 мес. и повысился на 16% у пациентов из группы тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день, и на 19% у больных из группы тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день через 24 мес.
* Средний уровень холестерина ЛПВП увеличился на 17% у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день, и на 18% у больных, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день, через 12 мес. и повысился на 19% у пациентов из группы тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день, и на 20% у больных из группы тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день через 24 мес. [2].

После прекращения лечения тофацитинибом показатели липидного профиля вернулись к исходным уровням [2].

Средние соотношения холестерина ЛПНП/холестерина ЛПВП и отношение аполипопротеин (apolipoprotein, Apo)B/ApoA1 практически не изменились у пациентов, получавших тофацитиниб. В контролируемом клиническом исследовании с участием пациентов с РА повышенные уровни холестерина ЛПНП и аполипопротеина В снижались к исходным уровням в ответ на терапию статинами. В популяции длительных исследований безопасности с участием пациентов с РА повышение показателей липидного профиля оставалось соответствующим тому, что отмечали в контролируемых клинических исследованиях. В крупном (n = 4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, изменения показателей липидного профиля от исходного уровня до 24 мес. приведены ниже:

* Средний уровень холестерина ЛПНП увеличился на 13,80, 17,04 и 5,50% у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день, тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день и ингибиторы TNF-α соответственно через 12 мес., а через 24 мес. повышение составило 12,71, 18,14 и 3,64% соответственно.
* Средний уровень холестерина ЛПВП увеличился на 11,71, 13,63 и 2,82% у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день и ингибиторы TNF-α соответственно через 12 мес., а через 24 мес. повышение составило 11,58, 13,54 и 1,42% соответственно [2].

##### **4.3.2.4.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой**

В исследовании ORAL Shift, кроме увеличения активности АЛТ, зарегистрированного у 5 (2%) и 10 (4%) пациентов из групп монотерапии и комбинированной с метотрексатом терапии тофацитинибом в дозе 11 мг 1 раз в день, и повышения активности АСТ, отмечаемого у 5 (2%) и 6 (2%) пациентов соответственно, других изменений лабораторных показателей не выявили [8].

#### 4.3.2.5. Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями

##### **4.3.2.5.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой**

Поскольку тофацитиниб метаболизируется CYP3A4, возможны взаимодействия с лекарственными средствами, которые ингибируют или индуцируют CYP3A4. Экспозиция тофацитиниба увеличивается при совместном применении с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом), или при одновременном применении одного или нескольких лекарственных средств, приводящих как к умеренному ингибированию CYP3A4, так и к сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол). Экспозиция тофацитиниба снижается при совместном применении с мощными индукторами CYP (например, рифампицином) [2].

Ингибиторы только CYP2C19 или P-гликопротеина вряд ли значительно изменят фармакокинетику тофацитиниба [2].

Одновременное применение с кетоконазолом (сильным ингибитором CYP3A4), флуконазолом (умеренным ингибитором CYP3A4 и мощным ингибитором CYP2C19), такролимусом (слабым ингибитором CYP3A4) и циклоспорином (умеренным ингибитором CYP3A4) увеличивало AUC тофацитиниба, в то время как рифампицин (мощный индуктор CYP) снижал AUC тофацитиниба. Совместное введение тофацитиниба с мощными индукторами CYP (например, с рифампицином) может привести к потере клинического ответа или его снижению. Одновременное применение мощных индукторов CYP3A4 с тофацитинибом не рекомендуется. Совместное введение с кетоконазолом и флуконазолом увеличивало Cmax тофацитиниба, в то время как такролимус, циклоспорин и рифампицин снижали Cmax тофацитиниба. Сопутствующий прием метотрексата в дозе 15–25 мг 1 раз в неделю не влиял на фармакокинетику тофацитиниба у пациентов с РА [2].

Одновременный прием тофацитиниба не влиял на фармакокинетику левоноргестрела и этинилэстрадиола, входящих в состав пероральных контрацептивов, у здоровых добровольцев (женщин) [2].

У пациентов с РА одновременный прием тофацитиниба с метотрексатом в дозе 15–25 мг 1 раз в неделю снижал AUC и Cmax метотрексата на 10 и 13% соответственно. Учитывая степень снижения экспозиции метотрексатом, изменения дозы метотрексата не требуется [2].

##### **4.3.2.5.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой**

На момент написания брошюры исследователя информации по безопасности, связанной с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями тофацитиниба при использовании в лекарственной форме таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, в релевантных источниках литературы не найдено.

#### 

#### 4.3.2.6. Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями

##### **4.3.2.6.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой**

Доля пациентов, прекративших лечение из-за НР в течение первых 3 мес. в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях или исследованиях с активным контролем (метотрексат), составила 3,8% для пациентов, принимавших тофацитиниб, наиболее частые инфекции, приводящие к прекращению терапии в течение первых 3 мес. в контролируемых клинических исследованиях, включали опоясывающий герпес (0,19%) и пневмонию (0,15%) [2].

##### **4.3.2.6.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой**

В исследовании ORAL Shift по 5 пациентов из каждой группы прекратили участие в исследовании из-за развития НЯ [8].

### 4.3.3. Пострегистрационный опыт применения

#### 4.3.3.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Безопасность у пациентов с ревматоидным артритом**

Исследование ORAL Surveillance (A3921133) было крупным (n = 4362), рандомизированным с активным контролем пострегистрационным исследованием безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, которые имели как минимум один дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, АГ, СД, семейный анамнез преждевременной ишемической болезни сердца [ИБС], ИБС в анамнезе, включая в анамнезе процедуру реваскуляризации, аортокоронарное шунтирование, инфаркт миокарда, остановку сердца, нестабильную стенокардию, острую коронарную недостаточность и наличие внесуставных проявлений РА, например, узелков, синдрома Шегрена, анемии, легочных проявлений). Пациенты должны были находиться на стабильной дозе метотрексата при включении в исследование; корректировка дозы была разрешена во время исследования [2].

Пациентов рандомизировали для открытой терапии тофацитинибом в дозе 10 мг 2 раза в день, тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в день или ингибитором TNF-α (этанерцепт 50 мг 1 раз в неделю либо адалимумаб 40 мг каждую вторую неделю) в соотношении 1:1:1. Со-первичными конечными точками были злокачественные новообразования, за исключением НМРК и MACE; определение кумулятивной заболеваемости и статистическую оценку конечных точек проводили двойным слепым методом. В исследовании было предусмотрено наблюдение не менее чем 1500 пациентов в течение 3 лет. Терапия тофацитинибом 10 мг два раза в день была прекращена, и пациенты были переведены на тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день из-за дозозависимого сигнала о ВТЭ. Для пациентов, принимающих тофацитиниб по 10 мг 2 раза в сутки, данные, собранные до и после смены дозы, были проанализированы отдельно [2].

В исследовании не подтвердили критерий не меньшей безопасности при первичном сравнении тофацитиниба в обеих дозах по отношению к ингибиторам TNF-α, поскольку верхняя граница 95% ДИ для HR превышала предварительно определенный критерий не меньшей эффективности 1,8 для MACE и злокачественных новообразований, кроме НМСК [2].

Окончательные результаты представлены ниже для MACE, инфаркта миокарда, злокачественных новообразований, за исключением НМРК, рака легких и лимфомы для каждой группы лечения. Результаты промежуточного анализа безопасности (2019 г.) представлены для ВТЭ, серьезных инфекций и смертности [2].

***MACE (включая инфаркт миокарда)***

У пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдали увеличение частоты нефатального инфаркта миокарда по сравнению с ингибитором TNF-α (Таблица 4‑23) [24].

**Таблица 4‑23.** Частота и HR для MACE и инфаркта миокарда у пациентов с РА в исследовании A3921133.

| **Параметр** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день** | **Тофацитиниб 5 или 10 мг 2 раза в день** | **Ингибиторы TNF-α** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| MACE | | | | |
| Частота (95% ДИ) на 100 пациенто-лет | 0,91 (0,67, 1,21) | 1,05 (0,78, 1,38) | 0,98 (0,79, 1,19) | 0,73 (0,52, 1,01) |
| HR (95% ДИ) по отношению к ингибиторам TNF-α | 1,24 (0,81, 1,91) | 1,43 (0,94, 2,18) | 1,33 (0,91, 1,94) | нп |
| Фатальный инфаркт миокарда | | | | |
| Частота (95% ДИ) на 100 пациенто-лет | 0,00 (0,00, 0,07) | 0,06 (0,01, 0,18) | 0,03 (0,01, 0,09) | 0,06 (0,01, 0,17) |
| HR (95% ДИ) по отношению к ингибиторам TNF-α | 0,00 (0,00, ∞) | 1,03 (0,21, 5,11) | 0,50 (0,10, 2,49) | нп |
| Нефатальный инфаркт миокарда | | | | |
| Частота (95% ДИ) на 100 пациенто-лет | 0,37 (0,22, 0,57) | 0,33 (0,19, 0,53) | 0,35 (0,24, 0,48) | 0,16 (0,07, 0,31) |
| HR (95% ДИ) по отношению к ингибиторам TNF-α | 2,32 (1,02, 5,30) | 2,08 (0,89, 4,86) | 2,20 (1,02, 4,75) | нп |
| **Примечание***:*  HR – отношение рисков (hazard ratio); MACE – тяжелые нежелательные сердечно-сосудистые явления (major adverse cardiac events); РА – ревматоидный артрит; TNF-α – фактор некроза опухоли-α (factor necrosis tumor-α); ДИ – доверительный интервал; нп – не применимо. | | | | |

С помощью многофакторной модели Кокса с пошаговым исключением выделили следующие прогностические факторы для развития инфаркта миокарда (фатального или нефатального): возраст ≥ 65 лет, мужчина, курение в настоящее время или в анамнезе, СД в анамнезе и заболевание коронарных артерий в анамнезе (включая инфаркт миокарда, ИБС, стабильную стенокардию или операции на коронарных артериях) [2].

***Возникновение новообразований***

У пациентов, получавших тофацитиниб, в сравнении с больными, получавшими ингибиторы TNF-α, отмечали повышение риска развития новообразований, исключая НМРК, особенно рака легких и лимфомы (Таблица 4‑24) [2].

**Таблица 4‑24.** Частота и HR для новообразований, исключая НМРК, в исследовании A3921133.

| **Параметр** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день** | **Тофацитиниб 5 мг 2 раза в день** | **Тофацитиниб 5 или 10 мг 2 раза в день** | **Ингибиторы TNF-α** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Новообразования, исключая НМРК | | | | |
| Частота (95% ДИ) на 100 пациенто-лет | 1,13 (0,87, 1,45) | 1,13 (0,86, 1,45) | 1,13 (0,94, 1,35) | 0,77 (0,55, 1,04) |
| HR (95% ДИ) по отношению к ингибиторам TNF-α | 1,47 (1,00, 2,18) | 1,48 (1,00, 2,19) | 1,48 (1,04, 2,09) | нп |
| Рак легких | | | | |
| Частота (95% ДИ) на 100 пациенто-лет | 0,23 (0,12, 0,40) | 0,32 (0,18, 0,51) | 0,28 (0,19, 0,39) | 0,13 (0,05, 0,26) |
| HR (95% ДИ) по отношению к ингибиторам TNF-α | 1,84 (0,74, 4,62) | 2,50 (1,04, 6,02) | 2,17 (0,95, 4,93) | нп |
| Лимфома | | | | |
| Частота (95% ДИ) на 100 пациенто-лет | 0,07 (0,02, 0,18) | 0,11 (0,04, 0,24) | 0,09 (0,04, 0,17) | 0,02 (0,00, 0,10) |
| HR (95% ДИ) по отношению к ингибиторам TNF-α | 3,99 (0,45, 35,70) | 6,24 (0,75, 51,86) | 5,09 (0,65, 39,78) | нп |
| **Примечание:**  HR – отношение рисков (hazard ratio); НМРК – немеланомный рак кожи; РА – ревматоидный артрит; TNF-α – фактор некроза опухоли-α (factor necrosis tumor-α); ДИ – доверительный интервал; нп – не применимо. | | | | |

С помощью многофакторной модели Кокса с пошаговым исключением выделили следующие прогностические факторы для развития новообразований, исключая НМРК: возраст ≥ 60 лет, курение в настоящее время или в анамнезе [2].

***Венозная тромбоэмболия***

В ходе промежуточного анализа результатов исследования A3921133 повышенную и дозозависимую заболеваемость ВТЭ отмечали у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибиторами TNF-α, большинство этих событий были серьезными, а некоторые случаи ТЭЛА привели к смерти. Заболеваемость (95% ДИ) для ТЭЛА для тофацитиниба 10 мг два раза в день, 5 мг два раза в день и ингибиторов TNF-α составила 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) и 0,09 (0,02–0,26) на 100 пациенто-лет соответственно. По отношению к значению показателя на фоне терапии ингибиторами TNF-α, HR для ТЭЛА при использовании тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день равнялось 5,96 (1,75–20,33), а для дозы 5 мг два раза в день – 2,99 (0,81–11,06). Заболеваемость (95% ДИ) для ТГВ для тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день, 5 мг два раза в день и ингибиторов TNF-α составляла 0,38 (0,20–0,67), 0,30 (0,14–0,55) и 0,18 (0,07–0,39) на 100 пациенто-лет соответственно. По отношению к значению показателя на фоне терапии ингибиторами TNF-α, HR для ТГВ при использовании тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день равнялась 2,13 (0,80–5,69), а для дозы 5 мг два раза в день – 1,66 (0,60–4,57) [2].

***Смертность***

В ходе промежуточного анализа результатов исследования A3921133 повышенную смертность в течение 28 дней после последнего приема препарата наблюдали у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с больными, терапию которых проводили ингибиторами TNF-α. Заболеваемость (95% ДИ) составила 0,89 (0,59–1,29) для тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день, 0,57 (0,34–0,89) для тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в день и 0,27 (0,12–0,51) для ингибиторов TNF-α; с HR (95% ДИ), равным 3,28 (1,55–6,95) для тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день и 2,11 (0,96–4,67) для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день По отношению к значению показателя на фоне терапии ингибиторами TNF-α смертность в основном была связана с сердечно-сосудистыми событиями, инфекциями и злокачественными новообразованиями [2].

Для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в течение 28 дней после последнего приема препарата заболеваемость (95% ДИ) на 100 пациенто-лет составила 0,45 (0,24–0,75) для тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день, 0,24 (0,10–0,47) для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день и 0,21 (0,08–0,43) для ингибиторов TNF-α; с коэффициентом инцидентности (incident rate ratio, IRR) (95% ДИ), составлявшим 2,12 (0,80-6,20) для тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день и 1,14 (0,36–3,70) для тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день по сравнению с ингибиторами TNF-α [2].

Для фатальных инфекций в течение 28 дней после последнего приема препарата заболеваемость на 100 пациенто-лет (95% ДИ) составила 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 день, тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день и ингибиторов TNF-α соответственно; с IRR (95% ДИ), равным 3,70 (0,71–36,5) для дозы тофацитиниба 10 мг два раза в день и 3,00 (0,54–30,4) для дозы тофацитиниба 5 мг два раза в день по сравнению с ингибиторами TNF-α [2].

***Серьезные инфекции***

В ходе промежуточного анализа для серьезных инфекций без летального исхода заболеваемость (95% ДИ) на 100 пациенто-лет составила 3,51 (2,93–4,16), 3,35 (2,78–4,01) и 2,79 (2,28–3,39) для тофацитиниба в дозе 10 мг, тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в день и ингибиторов TNF-α соответственно. Риск серьезных (смертельных и несмертельных) инфекций был выше у пациентов старше 65 лет, по сравнению с более молодыми пациентами [2].

В многоцентровом наблюдательном исследовании изучили возможность отмены тофацитиниба после достижения низкой активности заболевания у пациентов с РА. В исследование включили больных, завершивших участие в исследованиях фазы III или в длительном расширенном исследовании. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов, не получавших тофацитиниб в течение 52 недель после отмены препарата. Клинические исходы сравнили между пациентами, оставшимися на терапии тофацитинибом, и прекративших прием препарата. Из 64 пациентов 54 прекратили терапию тофацитинибом и 10 продолжили ее. Через 52 недели после окончания лечения в предыдущем исследовании 20 из 54 пациентов (37%) в группе прекращения лечения не принимали тофацитиниб без обострения заболевания. Активность заболевания на 52 неделе после лечения была выше у пациентов в группе прекращения лечения, чем в группе продолжения терапии. В группе прекращения лечения исходный титр РФ был значительно ниже у пациентов без терапии тофацитинибом, чем у больных, которые возобновили прием препарата (40 против 113 ЕД/мл). Большая часть пациентов с более низким РФ не принимала тофацитиниб на 52 неделе по сравнению с пациентами с более высоким РФ исходно. У пациентов, у которых терапию тофацитинибом пришлось возобновить, активность заболевания после повторного начала терапии тофацитинибом или другими биологическими препаратами снизилась. Авторы пришли к выводу, что примерно у трети пациентов с РА можно прекратить прием тофацитиниба без риска обострения. Низкий уровень РФ является прогностическим фактором для возможности сохранения низкой активности заболевания после прекращения приема тофацитиниба [15].

В проспективном наблюдательном исследовании изучили исходы снижения дозы, отмены и возобновления терапии тофацитинибом у пациентов с РА. В исследовании использовали данные 100 больных с высокой или умеренной активностью заболевания, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день в течение 1 года. Всех пациентов, достигнувших ремиссии или низкой активности заболевания, разделили на группы отмены, снижения дозы или продолжения терапии и наблюдали до развития обострения, или окончания исследования. В случае обострения прерванную терапию тофацитинибом возобновляли. В течение первого года 68 пациентов достигли ремиссии или низкой активности заболевания. В последующем обострение зарегистрировали при следующих общих показателях заболеваемости на человека в год (95% ДИ): 0,73 (0,43–1,22) у пациентов из группы отмены, 0,44 (0,25–0,77) у больных из группы снижения дозы и 0,04 (0,01–0,27) у пациентов из группы продолжения терапии. В ходе оценки выживаемости по методу Каплана-Мейера медиана времени без обострений (95% ДИ) составила 7,0 мес. (2,8–11,2) для пациентов из группы отмены терапии и 21,0 мес. (4,1–37,9) для больных из группы снижения дозы. В ходе регрессионного анализа Кокса установлено, что скорректированное HR (95% ДИ) составило 18,11 (2,38–138) для пациентов из группы отмены терапии и 9,13 (1,19–70,4) для больных из группы снижения дозы по отношению к значению показателя у пациентов из группы продолжения терапии. Возобновление исходной схемы лечения в случаях обострений приводило к быстрой ремиссии (93% для пациентов из группы отмены терапии и 100% для больных из группы снижения дозы). Авторы заключили, что после достижения ремиссии или низкой активности заболевания стратегия снижения дозы предпочтительнее немедленной отмены тофацитиниба. Возобновление исходного режима в случаях обострения может восстановить контроль над РА [16].

В наблюдательном когортном исследовании сравнили эффективность ингибиторов TNF-α, биологических БМАРП с другим механизмом действия и тофацитиниба у пациентов с РА из Швейцарии. Авторы использовали информацию из медицинских баз данных по 4023 курсам лечения 2600 пациентов, из которых 1862 больных получали на ингибиторы TNF-α, 1355 – биологические БМАРП с другим механизмом действия, а 806 – тофацитиниб. Ингибиторы TNF-α чаще использовали в качестве первых биологических тсБМАРП у пациентов более молодого возраста и с более короткой продолжительностью заболевания. Общая длительность поддерживающей терапии препаратом была значительно ниже для TNF-α, по сравнению с тофацитинибом (HR 1,29, 95% ДИ от 1,14 до 1,47), но сопоставима между биологическими БМАРП с другим механизмом действия и тофацитинибом (HR 1,09, 95% ДИ от 0,96 до 1,24). Длительность поддерживающей терапии TNF-α снижалась при отсутствии сопутствующей терапии традиционными сБМАРП (HR 1,27, 95% ДИ от 1,08 до 1,49), в то время как для биологических БМАРП с другим механизмом действия или тофацитиниба не наблюдали изменений длительности поддерживающей терапии при сопутствующей терапии традиционными сБМАРП. Авторы пришли к выводу, что длительность поддерживающей терапии тофацитинибом была сопоставима с длительностью поддерживающей терапии биологическими БМАРП с другим механизмом действия и несколько выше, чем для TNF-α. Сопутствующая терапия традиционными сБМАРП, по-видимому, необходима для оптимизации эффективности лечения TNF-α, но не для биологических БМАРП с другим механизмом действия или тофацитиниба [29].

Проведен анализ безопасности тофацитиниба у пациентов с псориатическим артритом на основании данных, полученных в ходе исследований III фазы, длительных расширенных исследований в сравнении с информацией, полученной в ходе пострегистрационного применения. Когорта сравнения доз тофацитиниба включала информацию по пациентам за месяцы 0–12 в двух исследованиях фазы III (тофацитиниб 5 мг 2 раза в день [n = 238] и тофацитиниб 10 мг 2 раза в день [n = 236]); когорта сравнения тофацитиниба во всех дозах (n = 783) включала данные, полученные в двух исследованиях фазы III и одном продолжающемся длительном расширенном исследовании (данные были получены в мае 2016 г.). Наблюдательная сравнительная когорта (n = 5799) включала информацию по пациентам, начавшим лечение обычными сБМАРП, биологическими БМАРП или апремиластом, полученную из базы данных Truven MarketScan США с 2010 по 2015 год. В когортах сравнивали заболеваемость для серьезных инфекций, требующих госпитализации, опоясывающего лишая, злокачественных новообразований, за исключением НМРК, НМРК и MACE. Заболеваемость на 100 пациенто-лет для серьезных инфекций, требующих госпитализации, была сходной в когорте сравнения доз тофацитиниба (5 мг два раза в день: 1,3; 10 мг два раза в день: 2,0) и в когорте наблюдательного сравнения (1,1–7,9; в зависимости от лечения). Для когорты сравнения доз тофацитиниба отмечали более высокую частоту опоясывающего лишая (5 мг два раза в день: 2,0; 10 мг два раза в день: 2,7), чем для наблюдательной сравнительной когорты (0,8–2,0). Заболеваемость НМРК, как правило, была ниже в когорте сравнения тофацитиниба во всех дозах (0,5), чем в наблюдательной сравнительной когорте (0,4–6,0). Заболеваемость для MACE, злокачественных новообразований, за исключением НМРК, и НМРК была сходной между когортами. Авторы пришли к заключению, что у пациентов с псориатическим артритом тофацитиниб имел профиль безопасности, сходный с профилями других препаратов системной терапии в ходе применения в клинических условиях, за исключением риска опоясывающего лишая, известного риска для тофацитиниба [18].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы IIa изучили эффективность топического применения тофацитиниба у пациентов с атопическим дерматитом. В исследовании приняли участие 69 взрослых пациентов, которых рандомизировали на 2 группы в соотношении 1:1. Пациенты из первой группы 2 раза в день применяли 2% мазь тофацитиниба, а больные из второй группы – плацебо. Длительность терапии составила 4 недели. Через 4 недели терапии среднее относительное изменение от исходного значения индекса площади и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index, EASI) было значительно выраженнее (p <0,001) для тофацитиниба (81,7%) по сравнению с плацебо (29,9%). У пациентов при лечении тофацитинибом продемонстрировали значительное (p <0,001) улучшение по сравнению с плацебо по всем конечным точкам эффективности и приводило к снижению зуда на 4 неделе. Значительное улучшение отмечали при оценке по EASI, по общей оценке врачом (Physician’s Global Assessment, PGA), и отмечали уменьшение пораженной площади поверхности тела к 1 неделе, а уменьшение зуда – ко 2 дню. Безопасность/местная переносимость в целом были одинаковыми для активной терапии и плацебо, хотя при использовании носителя по сравнению с тофацитинибом наблюдали больше НЯ. Авторы пришли к выводу, что мазь тофацитиниба обладала значительно большей эффективностью по сравнению с плацебо с ранним началом эффекта и сопоставимой безопасностью/местной переносимостью. Ингибирование JAK посредством местной доставки потенциально является многообещающей терапевтической мишенью при лечении пациентов с атопическим дерматитом [19].

В двойном слепом рандомизированном исследовании изучили эффективность и безопасность использования тофацитиниба у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). В исследовании приняли участие 30 пациентов, которых рандомизировали на 2 группы в соотношении 2:1. Пациенты из первой группы получали тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день, а больные из второй группы – плацебо. Первичными конечными точками являлись безопасность и переносимость тофацитиниба, а вторичными конечными точками – клинический ответ и изменение механистических свойств артерий. В ходе исследования установили, что применение тофацитиниба у пациентов с СКВ являлось безопасным. Тофацитиниб улучшал кардиометаболические и иммунологические показатели, связанные с преждевременным атеросклерозом при СКВ. Тофацитиниб улучшал уровень холестерина ЛПВП (p = 0,0006, ДИ 95%: 4,12, 13,32) и число больших частиц ЛПВП (р = 0,0008, ДИ 95%: 1,58, 5,33); концентрацию холестеринацилтрансферазы (p = 0,024, 95% ДИ: 1,1, -26,5), эффлюксную способность холестерина (p = 0,08, 95% ДИ: -0,01, 0,24), снижал жесткость артерий и улучшал эндотелийзависимую вазорелаксацию и снижал генную сигнатуру IFN I типа, количество гранулоцитов низкой плотности и циркулирующих нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular trap, NET). Некоторые из этих изменений были более выражены у пациентов с аллелем риска *STAT4* [20].

#### 4.3.3.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Эффективность тофацитиниба MR, принимаемого 1 раз в день, и тофацитиниба IR, принимаемого 2 раза в день сравнивали на основании результатов двух наблюдательных когортных исследований с участием пациентов с РА. В каждом исследовании примерно две трети пациентов начали терапию препаратом MR. Авторы установили улучшение приверженности к терапии и по крайней мере сопоставимую эффективность при использовании тофацитиниба MR по сравнению с IR в течение 12 мес., особенно у пациентов без предшествующей расширенной терапии. Установлена не меньшая эффективность тофацитиниба MR по сравнению с IR, продемонстрированная по CDAI через 6 мес.; надежность этих результатов была подтверждена с использованием всех множественных анализов чувствительности [17].

## 

## Список литературы

1. Xeljanz (tofacitinib) Tablets. Company: Pfizer Inc. Application No.: 203214. Approval Date: 11/06/2012. Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review [Electronic resource]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/203214Orig1s000TOC.cfm (accessed: 03.08.2022).

2. EMA. Xeljanz : EPAR - Product Information [Electronic resource]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information\_en.pdf (accessed: 03.08.2022).

3. Papp K.A. et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials // Br. J. Dermatol. 2015. Vol. 173, № 4. P. 949–961.

4. Zhang J. et al. The efficacy and safety of tofacitinib in Asian patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Dermatol. Sci. 2017. Vol. 88, № 1. P. 36–45.

5. Merola J.F. et al. Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis: Two 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol. 2017. Vol. 77, № 1. P. 79-87.e1.

6. Zhang L. et al. The efficacy and safety of tofacitinib, peficitinib, solcitinib, baricitinib, abrocitinib and deucravacitinib in plaque psoriasis - A network meta-analysis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV. 2022. Vol. 36, № 11. P. 1937–1946.

7. Xeljanz (tofacitinib) Tablets. Company: Pfizer Inc. Application No.: 203214. Approval Date: 11/06/2012. Medical Review [Electronic resource]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2012/203214Orig1s000TOC.cfm (accessed: 03.08.2022).

8. Cohen S.B. et al. Methotrexate withdrawal in patients with rheumatoid arthritis who achieve low disease activity with tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate (ORAL Shift): a randomised, phase 3b/4, non-inferiority trial // Lancet Rheumatol. 2019. Vol. 1, № 1. P. e23–e34.

9. Cohen S.B. et al. Efficacy and safety of tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate in adult patients with rheumatoid arthritis: 24-week open-label phase results from a phase 3b/4 methotrexate withdrawal non-inferiority study (ORAL Shift) // RMD Open. BMJ Specialist Journals, 2021. Vol. 7, № 2. P. e001673.

10. Strand V. et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials // Arthritis Res. Ther. 2015. Vol. 17, № 1. P. 362.

11. Fleischmann R. et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial // The Lancet. 2017. Vol. 390, № 10093. P. 457–468.

12. Dubinsky M.C. et al. Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: inflammatory bowel disease questionnaire items in phase 3 randomized controlled induction studies // Inflamm. Bowel Dis. 2021. Vol. 27, № 7. P. 983–993.

13. Curtis J.R. et al. Tofacitinib treatment safety in moderate to severe ulcerative colitis: comparison of observational population cohort data from the IBM MarketScan® administrative claims database with tofacitinib trial data // Inflamm. Bowel Dis. Oxford University Press US, 2021. Vol. 27, № 9. P. 1394–1408.

14. Desai R.J. et al. Comparative risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib versus those receiving tumor necrosis factor inhibitors: An observational cohort study // Arthritis Rheumatol. 2019. Vol. 71, № 6. P. 892–900.

15. Kubo S. et al. Discontinuation of tofacitinib after achieving low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, observational study // Rheumatology. Oxford University Press, 2017. Vol. 56, № 8. P. 1293–1301.

16. Mori S., Ueki Y. Outcomes of dose reduction, withdrawal, and restart of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational study // Clin. Rheumatol. 2019. Vol. 38, № 12. P. 3391–3400.

17. Cohen S.B. et al. Real-world evidence to contextualize clinical trial results and inform regulatory decisions: tofacitinib modified-release once-daily vs immediate-release twice-daily for rheumatoid arthritis // Adv. Ther. 2021. Vol. 38, № 1. P. 226–248.

18. Burmester G.R. et al. An integrated analysis of the safety of tofacitinib in psoriatic arthritis across phase III and long-term extension studies with comparison to real-world observational data // Drug Saf. 2020. Vol. 43, № 4. P. 379–392.

19. Bissonnette R. et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial // Br. J. Dermatol. 2016. Vol. 175, № 5. P. 902–911.

20. Hasni S.A. et al. Phase 1 double-blind randomized safety trial of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in systemic lupus erythematosus: 1 // Nat. Commun. Nature Publishing Group, 2021. Vol. 12, № 1. P. 3391.

21. Guimarães P.O. et al. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2021. Vol. 385, № 5. P. 406–415.

22. Murugesan H. et al. An evaluation of efficacy and safety of tofacitinib, a JAK inhibitor in the management of hospitalized patients with mild to moderate COVID-19 - an open-label randomized controlled study // J. Assoc. Physicians India. 2022. Vol. 69, № 12. P. 11–12.

23. EMA. Xeljanz. Assessment report [Electronic resource]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xeljanz-epar-public-assessment-report\_en.pdf.

24. Sung Y.-K., Lee Y.H. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and mavrilimumab in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2021. Vol. 59, № 8. P. 557–565.

25. Strand V. et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial // RMD Open. BMJ Specialist Journals, 2016. Vol. 2, № 2. P. e000308.

26. Pfizer Canada ULC. Product monograph. XELJANZ® tofacitinib, tablets, oral 5 mg tofacitinib (as tofacitinib citrate) 10 mg tofacitinib (as tofacitinib citrate). PrXELJANZ® XR tofacitinib extended-release, tablets, oral 11 mg tofacitinib (as tofacitinib citrate) [Electronic resource]. 2022. URL: https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202206/Xeljanz\_PM\_EN\_258173\_09-May-2022.pdf (accessed: 03.08.2022).

27. Xeljanz (tofacitinib) Extended Release (XR) Tablets. Company: Pfizer, Inc.. Application No.: 208246. Approval Date: 02/23/2016. Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review [Electronic resource]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2016/208246Orig1s000TOC.cfm (accessed: 03.08.2022).

28. Xie W. et al. Risk of malignancy with non-TNFi biologic or tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies // Semin. Arthritis Rheum. 2020. Vol. 50, № 5. P. 930–937.

29. Finckh A. et al. Comparative effectiveness of antitumour necrosis factor agents, biologics with an alternative mode of action and tofacitinib in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis in Switzerland // RMD Open. BMJ Specialist Journals, 2020. Vol. 6, № 1. P. e001174.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-TFC (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат тофацитиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Яквинус®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг (Пфайзер Инк., США), которому DT-TFC полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственным формам и дозировкам, имея отличия в качественном и количественном составе пленочной оболочки таблетки и типе целлюлозы микрокристаллической, входящей в состав ядра таблетки. Поскольку лекарственный препарат DT-TFC является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Тофацитиниб является первым в своем классе ингибитором JAK. Механизм действия тофацитиниба включает ингибирование JAK1, JAK2 и JAK3 с меньшей ингибирующей активностью в отношении TyK2. Ингибирование этих киназ уменьшает высвобождение воспалительных цитокинов, что, в свою очередь, уменьшает активацию и пролиферацию лимфоцитов. В модели адъювантного артрита тофацитиниб увеличивал плотность кортикального слоя и трабекулярной части кости у крыс, выраженно снижал отек, воспаление и опосредованную остеокластами резорбцию костной ткани, уменьшал число клеток CD68/ED-1, CD3, содержание лиганда рецептора-активатора ядерного фактора кВ RANKL в тканях лап, уровни ИЛ-6 (транскрипт и белок) и RANKL, а также заметно улучшал клиническое состояние. Уменьшение выраженности воспаления суставов и снижение уровня CРБ в сыворотке крови коррелировали с клиническими проявлениями у крыс, получавших терапию. Тофацитиниб значительно снижал количество CD4+ IFN-γ+ Т-клеток и уровень мРНК ИЛ-1 в селезенке крыс. Тофацитиниб не оказывал существенного неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую, дыхательную, почечную функции или функции ЖКТ. На крысах с адъювантным артритом установили аддитивный эффект тофацитиниба и дексаметазона, вводимых подкожно в дозе 1,5 и 0,225 мг/кг соответственно, с фактором взаимодействия, составившим 0,76. В исследовании *in vitro* различия в зависимости от пола и вида были обнаружены во взаимодействиях дексаметазона и тофацитиниба с синергическим эффектом для лимфоцитов мужчин, и аддитивным и антагонистическим эффектом для лимфоцитов женщин и самок крыс.

В фармакокинетических исследованиях тофацитиниба у крыс, кроликов, собак и обезьян продемонстрировали быстрое всасывание после перорального введения с коротким периодом полувыведения (T1/2), находившимся в интервале от 0,6 до 2,8 ч для всех видов. Тофацитиниб связывался с белками в минимальной или умеренной степени у мышей (67%), крыс (85%), собак (80%), обезьян (65%) и человека (62%). После перорального введения крысам тофацитиниб выводился как через почки (~50%), так и с фекалиями (~ 50%). У кроликов и обезьян тофацитиниб после перорального приема в основном выводился с мочой (~56%) и в меньшей степени с фекалиями (~30%). Основными ферментами, участвующими в метаболизме тофацитиниба в микросомах печени человека *in vitro*, были изоформы CYP3A4/3A5 и CYP2C19. На крысах установили, что низкая F тофацитиниба в первую очередь обусловлена эффектами первого прохождения через печень и кишечник.

Исследования общей токсичности были проведены на крысах (однократная доза, 2-недельные, 6-недельные и 6-месячные токсикологические исследования при пероральном введении) и яванских макаках (однократная доза, 2-недельные, 1-месячные и 39-недельные токсикологические исследования при пероральном введении). В 6-месячном исследовании токсичности при пероральном введении на крысах, в котором животным вводили тофацитиниб в дозе 1, 10 или 100 мг/кг/сут, или носитель, органами-мишенями являлись: лимфатические узлы (лимфоцитарное истощение и атрофия), тимус (лимфоцитарное истощение и атрофия), селезенка (лимфоцитарное истощение и атрофия), костный мозг (снижение клеточности), надпочечники (вакуолизация коры), ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка), печень (увеличение активности ферментов печени и гипертрофия) и легкие (гистиоцитоз, возможной причиной которого была иммуносупрессия), кроме того, определили изменения показателей клинического анализа крови (снижение количества лейкоцитов и эритроцитов). В целом, чем дольше была продолжительность токсикологических исследований на крысах, тем тяжелее были признаки токсичности (например, в более коротких исследованиях показали лимфоидное истощение, а в исследовании хронической токсичности – атрофию органов лимфатической системы). На основании 6-месячного исследования токсичности при пероральном введении у крыс с атрофией органов лимфатической системы, с эффектами в отношении ЖКТ и гистиоцитозом легких, NOAEL соответствовала низкой исследуемой дозе (1 мг/кг/сут), с которой ассоциировалась AUC(0-24), равная 765 и 742 нг\*ч/мл для самцов и самок соответственно.

В 39-недельном исследовании токсичности при пероральном введении у обезьян, в котором животным вводили тофацитиниб в дозе 0, 0,25, 1 и 5 мг/кг два раза в сутки (суточная доза составила 0,5, 2 и 10 мг/кг соответственно), признаки токсичности включали тяжелую иммуносупрессию, приводящую к инфекциям, и снижение иммунологического надзора, что привело к развитию лимфом у 3 животных при дозе 10 мг/кг/сут и гематологическим изменениям (снижению количества лейкоцитов, лимфоцитов, эритроцитов, гематокрита и уровня гемоглобина). Органами-мишенями токсичности являлись селезенка (вирусные включения и лимфоцитарная гиперплазия), тимус (лимфоцитарная гиперплазия), лимфатические узлы (лимфоцитарная гиперплазия), костный мозг (эритроидная гиперплазия) и желудок (вирусные включения, воспаление-вторичные инфекции). В более коротких исследованиях на обезьянах зарегистрировали общее лимфоцитарное истощение в органах лимфатической системы, а в длительных введение тофацитиниба приводило к лимфоцитарной гиперплазии. Лимфомы были положительными по кодируемому малой РНК 1 вирусу Эпштейна-Барра, и EBNA-2, что указывало на то, что эти лимфомы были связаны с лимфокриптовирусной инфекцией. NOAEL определили соответствующей средней дозе (2 мг/кг/сут или 1 мг/кг два раза в день). Заключение было сделано на основании того, что наблюдаемые данные в отношении гематологических показателей и лимфатической системы являлись ожидаемыми фармакологическими эффектами. Эти результаты наблюдались при низких и средних дозах, но не считались дозолимитирующими. Дозолимитирующая токсичность была сочтена тяжелой иммуносупрессией, приводящей к развитию лимфом у обезьян при введении в высокой дозе 10 мг/кг/сут (5 мг/кг два раза в день) или 2 мг/кг/сут (1 мг/кг два раза в день), NOAEL ассоциировалась с AUC(0-24), равными 397 и 652 нг\*ч/мл для самцов, и самок соответственно.

Исследования ювенильной токсичности при пероральном введении были проведены на крысах (1 мес.) и яванских макаках (39 недель). Крысам перорально вводили тофацитиниб в дозах 1, 10 и 100 мг/кг/сут или носитель. В этих исследованиях изучали влияние тофацитиниба только на органы иммунной системы. Новых данных или более тяжелых признаков токсичности у молодых животных по сравнению с таковой у взрослых крыс не наблюдали. Мишенями токсичности были показатели клинического анализа крови (снижение количества лейкоцитов, эритроцитов и лимфоцитов), тимус (лимфоидное истощение), селезенка (уменьшение количества лимфоцитов) и лимфатические узлы (лимфоидное истощение). Токсикокинетической оценки в этом исследовании не проводили.

В 39-недельном исследовании на неполовозрелых обезьянах животным перорально вводили тофацитиниб в дозе 0,5, 2 и 10 мг/кг/сут, разделенной на 2 введения (те же дозы, что и в исследовании хронической токсичности на взрослых обезьянах) или носитель. При этом оценивались основные системы органов, но стандартных гистопатологических исследований не проводили. Это считалось приемлемым для целей данного исследования. В ходе исследования не наблюдали ни развития лимфом, ни преждевременной гибели или влияния лекарственного средства на сердечно-сосудистую систему (в том числе изменений на ЭКГ). По сравнению с результатами исследования хронической токсичности на взрослых обезьянах, потенциально новой находкой в исследовании на неполовозрелых обезьянах было увеличение очагов инфильтрации воспалительными клетками в сердце при высоких дозах. Мишенями являлись: показатели клинического анализа крови (снижение количества лейкоцитов, эритроцитов и лимфоцитов), селезенка (лимфоцитарная гиперплазия), костный мозг (лимфоидные фолликулы), лимфатические узлы (лимфоцитарная гиперплазия) и сердце (очаги инфильтрации воспалительными клетками). Поскольку эти наблюдения были аналогичны тем, которые отмечали в исследовании хронической токсичности у взрослых обезьян, и эти результаты со стороны крови и лимфатической системы являются ожидаемыми фармакологическими эффектами, которые не считаются дозолимитирующими, дозолимитирующая токсичность была определена на основании наличия очагов инфильтрации воспалительными клетками в сердце. Следовательно, NOAEL определили равной 2 мг/кг/сут (1 мг/кг два раза в день), что ассоциировалось с AUC(0-24), составившей 424 нг\*ч/мл.

Стандартная батарея генетической токсикологии для тофацитиниба включала тест на обратные мутации бактерий, анализ хромосомных аберраций *in vitro* на лимфоцитах человека и микроядерный анализ на крысах *in vivo*. В тесте обратных мутаций бактерий и микроядерном анализе *in vivo* на крысах результаты оценки тофацитиниба были отрицательными. Однако для тофацитиниба показали статистически значимое увеличение хромосомных аберраций в культивируемых лимфоцитах человека в 3-часовом тесте с метаболической активацией, но без метаболической активации результат оценки был отрицательным. Положительный ответ отмечали при концентрации ≥ 1700 мкг/мл, что соответствовало супрессии митотической активности на 48%. Дополнительно были проведены следующие тесты: анализ прямых мутаций в Х-сцепленном гене HGPRT в клетках CHO *in vitro* для оценки мутации в генах млекопитающих и анализ внепланового синтеза ДНК в гепатоцитах крыс *in vivo*, результаты которых были отрицательными. На основании совокупности доказательств заключили, что тофацитиниб не обладает генотоксическим потенциалом.

Канцерогенный потенциал тофацитиниба оценивали в 2-летнем исследовании на крысах и в 6-месячном исследовании на трансгенных мышах rasH2. В исследовании на крысах результаты были специфичны для пола и включали увеличение частоты аденом интерстициальных клеток в яичках у самцов, доброкачественных тимом у самок и злокачественных гиберном у самок. Тофацитиниб не обладал канцерогенными свойствами на трансгенных мышах rasH2. Повышение частоты развития лимфом наблюдали в ходе 39-недельного общего токсикологического исследования на взрослых яванских макаках.

Проведена батарея исследований репродуктивной токсичности тофацитиниба для оценки влияния на фертильность самцов и самок крыс, эмбриофетальное развитие крыс и кроликов, и пери- и постнатальное развитие крыс. В исследовании влияния на женскую фертильность тофацитиниб повышал постимплантационные потери и снижал частоту наступления беременности из-за уменьшения количества желтых тел, мест имплантации, повышения частоты ранней резорбции, и потерь в пре- и постимплантационный период.

Оценка фертильности самцов была неадекватной. Самцам вводили тофацитиниб в течение 63 дней, затем введение было остановлено, и самцы не подвергались воздействию препарата в течение 1 мес. Из-за короткого T1/2 (от 0,6 до 2,8 ч) элиминация лекарственного средства происходила быстро. Спаривание самцов проводили через 1 мес. после введения, когда экспозиция тофацитинибом уже отсутствовала. Неблагоприятных последствий для спаривания или беременности у самок, не получавших тофацитиниб, не наблюдали. Продолжительность введения на момент спаривания была недостаточной для воздействия тофацитинибом на полный цикл сперматогенеза.

Тофацитиниб обладал тератогенными свойствами как у крыс, так и у кроликов. Следовательно, лекарственное средство относится к категории C для применения при беременности. У крыс отмечали увеличение постимплантационных потерь, состоящих из ранних и поздних резорбций, и, как следствие, снижение числа жизнеспособных плодов, наблюдали уменьшение массы матки. Тератогенные эффекты включали анасарку, мембранозный дефект межжелудочковой перегородки и многочисленные пороки развития скелета. У кроликов тератологические находки включали торакогастрошизис, омфалоцеле, микростомию, микрофтальмию, мембранозную межжелудочковую перегородку, отсутствие желчного пузыря и множественные пороки развития скелета.

Тофацитиниб не влиял на развитие потомства, стандартные показатели оценки развития, рост, половое или поведенческое развитие в исследовании пери- и постнатальной токсичности у крыс. Тофацитиниб обнаружили в грудном молоке лактирующих крыс.

Тофацитиниб не обладал фототоксичностью и не вызывал кожной сенсибилизации.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Клинических исследований препарата DT-TFC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг, не проводилось. Так как препарат DT-TFC (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат тофацитиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Яквинус®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг (Пфайзер Инк., США), которому DT-TFC полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственным формам и дозировкам, имея отличия в качественном и количественном составе пленочной оболочки таблетки и типе целлюлозы микрокристаллической, входящей в состав ядра таблетки. Клинических исследований лекарственного препарата DT-TFC пока не проводилось.

Абсолютная F тофацитиниба после перорального приема составляет около 74%. После перорального приема достижение Cmax тофацитиниба наблюдается через 0,5–1 ч. В абсорбции тофацитиниба из кишечника принимает участие P-гликопротеин. После приема с пищей скорость абсорбции тофацитиниба снижалась (Cmax уменьшалась примерно на 32%), однако эффекта приема пищи в отношении степени абсорбции (AUC) не наблюдали. На основании результатов, полученных в исследовании баланса масс, установили, что основная часть (около 65%) введенного препарата присутствует в плазме крови в виде исходного соединения, а остальная – в виде 8 метаболитов. На экспозицию каждым из метаболитов приходилось менее 8% от общей экспозиции, а их потенциал в отношении ингибирования JAK1/3 составлял не более 10% от активности исходного соединения. Связывание с белками плазмы крови тофацитиниба умеренное, главным образом с альбумином, несвязанная фракция составляла 0,61. Vss после внутривенного введения тофацитиниба в дозе 10 мг здоровым добровольцам составлял около 87 л, что свидетельствовало об экстенсивном распределении в ткани. Значение T1/2β составляло около 3 ч. При использовании 2 раза в день равновесное состояние достигалось в течение 24–48 ч с несущественной кумуляцией. Метаболизм являлся основным путем выведения тофацитиниба, осуществлялся главным образом с участием CYP3A4 и незначительным участием CYP2С19. Около 80% от дозы выводилось с мочой, 29% в виде неизмененного соединения, а 51% в виде метаболитов. Выведение с фекалиями было несущественным и составляло около 20% от дозы (7% в виде исходного соединения, 13% в виде метаболитов). Тофацитиниб не ингибировал CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Тофацитиниб обладал низким потенциалом в отношении ингибирования P-гликопротеина, OCT-2, OATP1B1 и OATP1B3. Тофацитиниб не является субстратом BCRP.

Клиническая эффективность тофацитиниба была изучена в 2 исследованиях фазы II и 7 исследованиях III и IIIb–IV фаз, и в ходе одного пострегистрационного исследования у пациентов с РА, в 3 исследованиях III фазы у пациентов с псориатическим артритом, и в 3 исследованиях III фазы у пациентов с ЯК. Исследования являлись рандомизированными двойными слепыми плацебо контролируемыми, в ряде исследований использовали также препарат активного контроля (адалимумаб). В исследованиях фаз II и III, и в открытых неконтролируемых расширенных исследованиях длительностью до 114 мес. приняли участие 4040 пациентов (общая экспозиция 16113 пациенто-лет). В указанных исследованиях установили, что терапия тофацитинибом приводит к повышению частоты достижения ответа согласно критериям ACR, улучшению функции суставов, снижению выраженности структурных изменений и улучшению качества жизни. В ходе исследования фазы III установили, что лечение тофацитинибом ассоциируется с улучшением ответа по критериям ACR и снижением инвалидизации у пациентов с ЮИА, в котором приняли участие пациенты с ювенильным псориатическим артритом. Кроме того, в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях PsA-I (OPAL BROADEN) и PsA-II (OPAL BEYOND) с участием пациентов с псориатическим артритом с неадекватным ответом на традиционные сБМАРП или ингибиторы TNF-α соответственно определили, что прием тофацитиниба улучшает признаки и симптомы заболевания согласно критериям ACR, физическое функционирование и качество жизни [24]. В 2 исследованиях по оценке эффективности индукции ремиссии и 1 исследовании по поддержанию ремиссии у пациентов с ЯК определили более высокую частоту достижения и поддержания ремиссии на фоне терапии тофацитинибом, чем при использовании плацебо, а также улучшение качества жизни.

Наиболее частые НР в течение первых 3 мес. двойных слепых плацебо-контролируемых или с активным контролем (метотрексат) исследований с участием пациентов с РА, АС и псориатическим артритом включали головную боль, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, диарею, тошноту и АГ. Наиболее частыми НР на фоне использования тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день в исследования индукции ремиссии у пациентов с ЯК являлись головная боль, назофарингит, тошнота и артралгия. В двойном слепом периоде исследования A3921104 фазы III наиболее частые НР относились к инфекциям (44,3%). Наиболее частыми серьезными НР в исследованиях с участием пациентов с РА были серьезные инфекции. Более высокую частоту тяжелых инфекций у пациентов с РА отмечали для таблеток с пролонгированным высвобождением с дозировкой 11 мг, принимаемых один раз в день, чем для таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с дозировкой 5 мг, принимаемых 2 раза в день. Заболеваемость опоясывающим лишаем среди пациентов с ЯК, получавших тофацитиниб, была выше, а заболеваемость тяжелыми инфекциями, оппортунистическими инфекциями, НМРК, ТЭЛА и ТГВ – ниже, чем у больных, получавших ингибиторы TNF-α. У пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше наблюдали дозозависимое повышение частоты ВТЭ у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибиторами TNF-α. В другом исследовании риск развития ВТЭ у пациентов с РА, получающих тофацитиниб, был статистически незначимо выше, по сравнению с пациентами, получающими ингибиторы TNF-α. У пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, получавших тофацитиниб, наблюдали увеличение частоты риска нефатального инфаркта миокарда, новообразований, исключая НМРК, особенно рака легких и лимфомы, и смертности, которая в основном была связана с сердечно-сосудистыми событиями, инфекциями и злокачественными новообразованиями по сравнению с ингибиторами TNF-α.

В ходе пострегистрационных исследований установили, что примерно у трети пациентов с РА можно прекратить прием тофацитиниба без риска обострения. Низкий уровень РФ является прогностическим фактором для возможности сохранения низкой активности заболевания после прекращения приема тофацитиниба. Однако после достижения ремиссии или низкой активности заболевания стратегия снижения дозы предпочтительнее немедленной отмены тофацитиниба. Возобновление исходного режима в случаях обострения может восстановить контроль над РА. У пациентов с РА установлено улучшение приверженности к терапии и по крайней мере сопоставимая эффективность при использовании тофацитиниба MR по сравнению с IR в течение 12 мес., особенно у пациентов без предшествующей расширенной терапии. Установлена не меньшая эффективность тофацитиниба MR по сравнению с IR, продемонстрированная по CDAI через 6 мес.; надежность этих результатов была подтверждена с использованием всех множественных анализов чувствительности.

У пациентов с псориатическим артритом тофацитиниб имел профиль безопасности, сходный с профилями других препаратов системной терапии в ходе применения в клинических условиях, за исключением риска опоясывающего лишая, известного риска для тофацитиниба. В ходе изучения возможности применения тофацитиниба у пациентов с другими нозологиями установили, что ингибирование JAK посредством местной доставки потенциально является многообещающей терапевтической мишенью при лечении пациентов с атопическим дерматитом, предполагает безопасность и улучшение кардиометаболических и иммунологических показателей, связанных с преждевременным атеросклерозом при СКВ, а также снижение риска смерти или дыхательной недостаточности у пациентов с Covid-19, или более выраженное снижение маркеров воспаления, по сравнению с группой стандартной терапии.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения исследуемого препарата DT-TFC, как и оригинального препарата Яквинус®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов тофацитиниба у пациентов в монотерапии и при пострегистрационном наблюдении).

Нежелательные явления перечислены ниже по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

*Инфекции и инвазии:* частые – пневмония, грипп, опоясывающий герпес, инфекции мочевого тракта, синусит, бронхит, назофарингит, фарингит; нечастые – туберкулез, дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, простой герпес, вирусный гастроэнтерит, вирусная инфекция; редкие – сепсис, туберкулез центральной нервной системы (ЦНС)а, криптококковый менингита, уросепсиса, диссеминированный туберкулез, некротизирующий фасциита, бактериемияа, стафилококковая бактериемияа, пневмония, вызванная Pneumocystis jiroveci, пневмококковая пневмонияа, бактериальная пневмония, энцефалита, атипичная инфекция, вызванная микобактериямиа, инфекция, вызванная комплексом Mycobacterium aviumа, цитомегаловирусная инфекция, бактериальный артритб.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* частые – повышение артериального давления.

Со стороны пищеварительной системы: частые – боль в животе, рвота, диарея, тошнота, гастрит, диспепсия.

Со стороны обмена веществ: частые – гиперлипидемия; нечастые –дислипидемия, дегидратация.

*Со стороны нервной системы:* частые – головная боль; нечастые – парестезия.

*Психические расстройства:* нечастые – бессонница.

*Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани*: частые – артралгии; нечастые – боль в мышцах и костях, отек суставов, тендинит.

Со стороны крови и лимфатической системы: частые – анемия; нечастые –лейкопения, лимфопения, нейтропения.

*Со стороны иммунной системы:* нечастые – гиперчувствительностьг

Со стороны дыхательной системы: частые – кашель; нечастые – одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа.

Со стороны кожных покровов: частые – сыпь; нечастые – эритема, кожный зуд.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечастые – жировой гепатоз.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)*: нечастые – рак кожи, не связанный с меланомойв.

Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях: частые –повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), холестерина крови, повышение массы тела, повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК); нечастые – повышение активности ферментов печени, повышение активности трансаминаз, нарушение функциональных проб печени, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Общие нарушения и реакции в месте введения: частые – лихорадка, периферические отеки, утомляемость.

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:* нечастые – растяжение связок, растяжение мышц.

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

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

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

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

В исследовании по протоколу № CL041050156 каждый доброволец получит по 2 приема тофацитиниба в разовой дозе 10 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 7 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности тофацитиниба и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев как мужского, так и женского пола. Допустимость включения как мужчин, так и женщин подтверждается результатами ранее проводившихся исследований биоэквивалентности[[1]](#footnote-2) и фармакокинетики[[2]](#footnote-3) с участием здоровых добровольцев.С целью обеспечения максимальной безопасности применения тофацитиниба у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению тофацитиниба у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема тофацитиниба беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом тофацитиниба.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с вилдаглиптином, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

#### 5.3.1.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

* ***Ревматоидный артрит***

лечение взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

* ***Псориатический артрит***

лечение взрослых пациентов с активным псориатическим артритом с неадекватным ответом на один или несколько БПВП.

* ***Анкилозирующий спондилоартрит***

лечение взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС) с неадекватным ответом на традиционную терапию.

* ***Бляшечный псориаз***

лечение взрослых с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия.

* ***Язвенный колит***

индукционная или поддерживающая терапия взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна (АЗТ), 6-меркаптопурина (6-МП) или ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО).

* ***Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит***

лечение активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (пЮИА) у пациентов в возрасте 2 лет и старше.

#### 5.3.1.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

* ***Ревматоидный артрит***

лечение взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

* ***Псориатический артрит***

в комбинации с метотрексатом лечение взрослых пациентов с активным псориатическим артритом с недостаточным ответом или непереносимостью предшествующей терапии БПВП.

* ***Язвенный колит***

индукционная или поддерживающая терапия взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна (АЗТ), 6-меркаптопурина (6-МП) или ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО).

### 5.3.2. Противопоказания

#### 5.3.2.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

* повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата;
* тяжелое нарушение функции печени;
* инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции);
* клиренс креатинина менее 40 мл/мин;
* одновременное применение живых вакцин;
* следует избегать одновременного применения препарата с биологическими препаратами, такими как, ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF-α), антагонисты интерлейкинов (IL-IR, IL-6R), моноклональные анти-СD20 антитела, антагонисты IL-17, антагонисты IL-12/IL-23, антиинтегрины, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции;
* тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания;
* дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
* беременность (безопасность и эффективность не исследовались);
* период грудного вскармливания;
* детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались), за исключением пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом.

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

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

**С осторожностью**

Препарат следует применять с осторожностью:

* при повышенном риске перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе).
* у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний.

#### 

#### 5.3.2.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

* повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата;
* тяжелое нарушение функции печени;
* инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции);
* клиренс креатинина менее 40 мл/мин;
* одновременное применение живых вакцин;
* следует избегать одновременного применения тофацитиниба с такими препаратами, как ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF-α), антагонисты интерлейкинов (IL-IR, IL-6R), моноклональные анти-СD20 антитела, антагонисты IL-17, антагонисты IL-12/IL-23, антиинтегрины, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции;
* активные инфекции, включая локальные;
* беременность;
* период грудного вскармливания;
* детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

**С осторожностью**

* Препарат следует применять с осторожностью:
* при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе).
* у пациентов с хроническими заболеваниями легких, так как они могут быть более подвержены инфекциям.
* у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний.
* у пациентов с ранее существовавшим тяжелым сужением желудочно-кишечного тракта (патологическим или ятрогенным).

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

#### 5.3.3.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Способность тофацитиниба проникать в грудное молоко у человека не изучена. Следует прекратить кормление грудью в период терапии препаратом.

#### 5.3.3.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения препарата тофацитиниба у беременных женщин не проводились. Тофацитиниб не следует применять во время беременности, если в этом нет явной необходимости.

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

Не известно, выделяется ли тофацитиниб в женское грудное молоко. Следует прекратить кормление грудью в период терапии тофацитинибом

### 5.3.4. Способ применения и дозы

#### 5.3.4.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Внутрь вне зависимости от приема пищи.

**Анкилозирующий спондилоартрит**

Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день.

**Ревматоидный артрит**

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

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

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

**Псориатический артрит**

Рекомендуемая доза тофацитиниба составляет 5 мг два раза в сутки в комбинации со стандартными синтетическими БМАРП (ссБМАРП).

**Бляшечный псориаз**

Рекомендованная доза тофацитиниба для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки.

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

**Язвенный колит**

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

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

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

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

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

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

**Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит**

Тофацитиниб может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Рекомендуемая доза тофацитиниба составляет 5 мг два раза в сутки (Таблица 5‑1).

**Таблица 5‑1.** Рекомендуемая дозировка тофацитиниба для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом в возрасте 2 лет и старше.

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

Коррекция дозы в связи с лабораторными отклонениями

Может потребоваться коррекция дозы или прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая лимфопению, нейтропению и анемию (Таблица 5‑2, Таблица 5‑3, Таблица 5‑4).

Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000/мм3 или с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл. Не рекомендуется начинать терапию препаратом у пациентов с количеством лимфоцитов менее 500 клеток/мм3.

**Таблица 5‑2.** Коррекция дозы при лимфопении.

|  |  |
| --- | --- |
| Сниженное число лимфоцитов | |
| Результат анализа (клеток/мм3) | Рекомендации |
| Число лимфоцитов больше или  равно 500 | Без изменений |
| Число лимфоцитов меньше 500  (подтверждено повторным  анализом) | Прекращение лечения |

**Таблица 5‑3.** Коррекция дозы при нейтропении.

| Низкое значение АЧН | |
| --- | --- |
| Лабораторное  значение (клеток/мм3) | Рекомендации |
| АЧН > 1000 | Без изменений |
| АЧН 500–1000 | При стойком снижении в этом диапазоне следует снизить  дозу или отменить прием до достижения АЧН более  1000 клеток/мм3.  Для пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в  сутки, приостановить прием препарата. При АЧН более 1000 клеток/мм3 возобновить прием тофацитиниба в  дозе 5 мг два раза в сутки.  Для пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, уменьшить дозу препарата до 5 мг два раза в сутки. При АЧН более 1000 клеток/мм3 увеличить прием тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки, основываясь на  клиническом ответе на лечение. |
| АЧН < 500  (подтверждено при  повторной оценке) | Прекращение лечения |

**Таблица 5‑4.** Коррекция дозы при анемии.

|  |  |
| --- | --- |
| Низкое значение гемоглобина | |
| Лабораторное значение (г/дл) | Рекомендации |
| > 9,0 г/дл и снижение на  2 г/дл или менее | Без изменений |
| < 8,0 г/дл или снижение  более чем на 2 г/дл  (подтверждено при  повторной оценке) | Следует прекратить применение тофацитиниба до  нормализации гемоглобина. |

**Применение у особых групп пациентов**

***Нарушение функции почек***

Если дозировка тофацитиниба составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг один раз в сутки. Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Если дозировка тофацитиниба составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг два раза в сутки. Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

*Ревматоидный артрит*

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

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

*Псориатический артрит*

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

*Анкилозирующий спондилоартрит*

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

*Бляшечный псориаз*

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

*Язвенный колит*

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

*Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит*

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

***Нарушение функции печени***

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

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

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

*Ревматоидный артрит*

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

*Псориатический артрит*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Тофацитиниб не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендуемая доза тофацитиниба составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени.

Анкилозирующий спондилоартрит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Тофацитиниб не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендуемая доза тофацитиниба составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции средней степени.

*Бляшечный псориаз*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Тофацитиниб не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени доза тофацитиниба не должна превышать 5 мг два раза в сутки.

*Язвенный колит*

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

*Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Тофацитиниб не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Для пациентов с нарушениями печеночной функции средней степени рекомендуемая доза тофацитиниба составляет 5 мг один раз в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 5 мг два раза в сутки.

***Одновременное применение с ингибиторами цитохрома Р450 (CYP3A4) и изоферментом CYP2C19***

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

*Ревматоидный артрит*

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

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

*Псориатический артрит*

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

Анкилозирующий спондилоартрит

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

Бляшечный псориаз

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

Язвенный колит

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

*Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит*

У пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, которые приводят как к умеренному ингибированию CYP3A4, так и к сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза тофацитиниба составляет 5 мг один раз в день, если доза при нормальной функции почек составляет 5 мг два раза в день.

***Одновременное применение с индукторами цитохрома Р450 (CYP3A4)***

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

Бляшечный псориаз у пациентов японской и корейской национальностей

У пациентов данной категории повышен риск развития опоясывающего герпеса. Следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 5 мг два раза в сутки.

*Пожилые пациенты (> 65 лет)*

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

***Дети***

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

#### 5.3.4.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Лечение должно назначаться и контролироваться врачами, имеющими опыт диагностики и лечения заболеваний, при которых показан тофацитиниб.

Применение тофацитиниба не было изучено, и следует избегать его применения в комбинации с ингибиторами ФНО, антагонистами интерлейкинов (ИЛ-IR, ИЛ-611), моноклональными анти-CD20 антителами, антагонистами ИЛ-17, антагонистами ИЛ-12/ИЛ-23, антиинтегринами, селективными ко-стимулирующие модуляторами и мощными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции.

Лечение тофацитинибом должно быть прервано, если у пациента развивается серьезная инфекция, до тех пор, пока инфекция не контролируется.

Внутрь вне зависимости от приема пищи.

Необходимо глотать таблетки целиком. Не следует дробить таблетку, измельчать или разжевывать.

**Ревматоидный артрит**

Тофацитиниб можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом (МТТ) или другими небиологическими БПВП.

Рекомендуемая доза составляет 11 мг один раз в сутки.

Установлена фармакокинетическая эквивалентность (AUC и Сmax) тофацитиниба 11 мг при приеме один раз в сутки и тофацитиниба 5 мг при приеме два раза в сутки.

*Переход от тофацитиниба 5 мг на тофацитиниб 11 мг для лечения ревматоидного артрита*

Пациенты, получавшие тофацитиниб 5 мг два раза в сутки, могут быть переведены на тофацитиниб 11 мг один раз в сутки на следующий день после приема последней дозы тофацитиниба 5 мг.

**Псориатический артрит**

Рекомендуемая доза составляет 11 мг один раз в сутки в комбинации со стандартными синтетическими БМАРП (ссБМАРП).

Установлено, что экспозиция (AUC и Cmах) тофацитиниба 11 мг при приеме один раз в сутки эквивалентна экспозиции тофацитиниба 5 мг при приеме два раза в сутки.

*Переход от тофацитиниба 5 мг на тофацитиниб* *11 мг для лечения псориатического артрита*

Пациенты, получавшие тофацитиниб 5 мг два раза в сутки, могут быть переведены на тофацитиниб 11 мг один раз в сутки на следующий день после приема последней дозы тофацитиниба 5 мг.

**Коррекция дозы в связи с лабораторными отклонениями**

Может потребоваться коррекция дозы или прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая лимфопению, нейтропению и анемию (Таблица 5‑5, Таблица 5‑6 и Таблица 5‑7).

Не рекомендуется начинать терапию тофацитинибом у пациентов с количеством лимфоцитов менее 750 клеток/мм3.

**Таблица 5‑5.** 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 уменьшении этого показателя в пределах указанного диапазона (2 определенных подряд значения в пределах этого диапазона при рутинном лабораторном исследовании) необходимо приостановить применение тофацитиниба с пролонгированным высвобождением в дозировке 11 мг до достижения АКЛ более 750. |
|  | Когда АКЛ составит более 750, терапию следует возобновить в соответствии с клинической целесообразностью. |
| АКЛ менее 500 | Если эта величина лабораторного показателя подтверждается при повторном анализе в течение 7 дней, применение препарата должно быть прекращено. |

Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АКН) менее 1000/мм3.

**Таблица 5‑6.** 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 уменьшении этого показателя в пределах указанного диапазона (2 определенных подряд значения в пределах этого диапазона при рутинном лабораторном исследовании) необходимо приостановить применение тофацитиниба с пролонгированным высвобождением в дозировке 1 1 мг до достижения АКН более 1000. |
|  | Когда АКН превысит 1000, терапию следует возобновить в соответствии с клинической целесообразностью. |
| АКН менее 500 | Если эта величина лабораторного показателя подтверждается при повторном анализе в течение 7 дней, применение препарата должно быть прекращено. |

Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл.

**Таблица 5‑7.** Коррекция дозы при анемии.

|  |  |
| --- | --- |
| **Низкое значение гемоглобина** | |
| **Лабораторное значение (г/дл)** | **Рекомендации** |
| > 9,0 г/дл и снижение на  2 г/дл или менее | Доза остается на прежнем уровне. |
| < 8,0 г/дл или снижение  более чем на 2 г/дл  (подтверждено при  повторной оценке) | Следует прекратить применение тофацитиниба до  нормализации гемоглобина. |

**Применение у особых групп пациентов**

***Нарушение функции почек***

Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (включая пациентов на гемодиализе) следует уменьшить дозу до 5 мг (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки, если рекомендованная доза при нормальной функции почек составляет 11 мг (таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки,

Пациенты с нарушением функции почек тяжелой степени должны продолжать получать сниженную дозу даже после гемодиализа.

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

*Ревматоидный артрит*

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

Доза тофацитиниба не должна превышать 11 мг один раз в сутки у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе).

*Псориатический артрит*

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза тофацитиниба составляет 11 мг один раз через каждые сутки для пациентов с тяжелым нарушением функции почек (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе).

***Нарушение функции печени***

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется.

Для пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени следует уменьшить дозу до 5 мг (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки, если рекомендованная доза при нормальной функции печени составляет 11 мг (таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки. Не следует применять тофацитиниб в лечении пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

*Ревматоидный артрит*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Не следует применять тофацитиниб у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Доза тофацитиниба не должна превышать 11 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести.

*Псориатический артрит*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Тофацитиниб не рекомендуется принимать пациентам с тяжелым нарушением функции печени. Рекомендуемая доза тофацитиниба составляет 11 мг один раз через каждые сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести.

***Одновременное применение с ингибиторами цитохрома Р450 (CYP3A4) и изоферментом 2С19 (CYP2C19)***

Суточную дозу тофацитиниба следует уменьшить вдвое у пациентов, получающих сильные ингибиторы цитохрома Р450 (CYP) ЗА4 (например, кетоконазол), и у пациентов, получающих 1 или несколько сопутствующих лекарственных средств, приводящих к умеренному ингибированию CYP3A4 одновременно с сильным ингибированием CYP2C19 (например, флуконазол).

Следует уменьшить дозу тофацитиниба до 5 мг (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки для пациентов, получающих дозу 11 мг (таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки.

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

*Ревматоидный артрит*

У пациентов, получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол), доза тофацитиниба не должна превышать 11 мг один раз в сутки.

У пациентов, получающих один или несколько сопутствующих препаратов, способных умеренно ингибировать изофермент CYP3A4 и активно ингибировать изофермент CYP2C19 (например, флуконазол), доза тофацитиниба не должна превышать 11 мг один раз в день.

*Псориатический артрит*

Рекомендуемая доза тофацитиниба составляет 11 мг один раз через каждые сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол). Рекомендуемая доза тофацитиниба составляет 11 мг один раз через каждые сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол).

***Одновременное применение с индукторами цитохрома Р450 (CYP3A4)***

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

***Пожилые пациенты (> 65 лет)***

Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется. Данные о применении препарата у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничены.

***Детский возраст***

Безопасность и эффективность тофацитиниб у новорожденных и детей до < 18 лет еще не установлены.

### 5.3.5. Побочное действие

#### 5.3.5.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

**Ревматоидный артрит**

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

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

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

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

**Псориатический артрит**

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

Процент пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций в течение первых 12 недель двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования составил 3,2% для пациентов, принимающих тофацитиниб и 2,5% для пациентов, принимающих плацебо. Наиболее распространенной инфекцией, которая приводила к прекращению терапии, был синусит.

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

**Анкилозирующий спондилоартрит**

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

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

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

В популяции безопасности комбинированных клинических исследований фазы 2 и фазы 3 в общей сложности 420 пациентов получали тофацитиниб в дозах 2 мг, 5 мг или 10 мг два раза в сутки. Из них 316 пациентов получали тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки в течение до 48 недель. Среди этих 316 пациентов 253 получали лечение в течение 6 месяцев или дольше, а из этих 253 пациентов 108 получали лечение в течение 12 месяцев или дольше. В комбинированном двойном слепом плацебо-контролируемом периоде исследования 185 пациентов были рандомизированы и получали лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки, а 187 были рандомизированы и получали плацебо в течение срока до 16 недель. Допускалось сопутствующее лечение стабильными дозами БПВП. НГ1ВП или кортикостероидов (< 10 мг/день). В исследуемую популяцию, состоящую из 420 пациентов, рандомизированных и получавших тофацитиниб, вошли 13 (3,1%) пациентов в возрасте 65 лет и старше и 18 (4,3%) пациентов с сахарным диабетом на исходном уровне.

**Бляшечный псориаз**

У пациентов с псориазом наиболее частыми нежелательными реакциями на протяжении первых 12–16 недель (с развитием более чем у 2% пациентов, получающих терапию тофацитинибом и как минимум на 1% выше, чем наблюдалось у пациентов, получающих плацебо) на фоне применения тофацитиниба были диарея, инфекции верхних дыхательных путей, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации холестерина в плазме крови, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия и головная боль. Количество пациентов, у которых терапию тофацитинибом необходимо было отменить вследствие развития побочных реакций в течение первых 12–16 недель терапии в клинических исследованиях составляло 3% по сравнению с 4% пациентов, получающих плацебо.

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

**Язвенный колит**

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

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

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

В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии наиболее частая причина прекращения исследования заключалась в ухудшении язвенного колита. За исключением прекращение приема препарата по причине ухудшения язвенного колита доля пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций, составила менее 5% в любой из групп, принимавшей тофацитиниб или плацебо в этих исследованиях.

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

**Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит**

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

Нежелательные явления перечислены ниже по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 – < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100); редко (≥ 1/10000 – <1/1000); очень редко (< 1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Инфекции и инвазии: частые – пневмония, опоясывающий герпес, бронхит, грипп, синусит, инфекции мочевого тракта, назофарингит, фарингит; нечастые – туберкулез (в том числе диссеминированный туберкулез), дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, вирусная инфекция, простой герпес, вирусный гастроэнтерит; редкие - сепсис, туберкулез центральной нервной системы (ЦНС)а, энцефалита, некротизирующий фасциита, криптококковый менингита, диссеминированный туберкулез, уросепсиса, пневмония, вызванная Pneumocystis jiroveci, пневмококковая пневмонияа, бактериальная пневмония, стафилококковая бактериемияа, атипичная инфекция, вызванная микобактериямиа, инфекция, вызванная комплексом Mycobacterium aviumа, цитомегаловирусная инфекция, бактериемияа, бактериальный артритб. Среди пациентов, принимавших тофацитиниб, частота серьезных инфекций была выше у лиц старше 65 лет, чем у лиц младше 65 лет.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частые – повышение артериального давления; нечастые – венозная тромбоэмболияд.

Со стороны пищеварительной системы: частые – боль в животе, рвота, гастрит, диарея, тошнота, диспепсия.

Со стороны обмена веществ: частые – гиперлипидемия; нечастые – дислипидемия, дегидратация.

*Со стороны нервной системы:* частые – головная боль; нечастые – парестезия.

*Психические расстройства:* нечастые – бессонница.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: частые – артралгии; нечастые –боль в мышцах и костях, тендинит, отек суставов, мышечное напряжение.

Со стороны крови и лимфатической системы: частые –анемия; нечастые –лейкопения, нейтропения, лимфопения.

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

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

*Со стороны иммунной системы:* нечастые – гиперчувствительностьг

*Со стороны дыхательной системы:* частые – кашель; нечастые – одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа.

Со стороны кожных покровов: частые – сыпь; нечастые – кожный зуд, эритема.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечастые – жировой гепатоз.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):* нечастые – рак кожи, не связанный с меланомойв.

Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях: частые – повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), КФК, холестерина крови (в клинических исследованиях впервые отмечались после первого месяца терапии и в дальнейшем оставались стабильными), повышение массы тела; нечастые – повышение активности ферментов печени, повышение активности трансаминаз, повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушение функциональных проб печени, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). При повышении активности печеночных ферментов снижение дозы сопутствующего БПВП, отмена или снижение дозы тофацитиниба приводила к уменьшению или нормализации данного параметра.

Общие нарушения и реакции в месте введения: частые – лихорадка, утомляемость, периферические отеки.

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:* нечастые – растяжение связок, растяжение мышц.

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

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

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

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

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

#### 5.3.5.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

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

**Ревматоидный артрит**

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

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

**Псориатический артрит**

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

Процент пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций в течение первых 12 недель двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования составил 3,2% для пациентов, принимающих тофацитиниб и 2,5% для пациентов, принимающих плацебо. Наиболее распространенной инфекцией, которая приводила к прекращению терапии, был синусит.

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

Нежелательные явления перечислены ниже по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 – <1/10); нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100); редко (≥ 1/10000 – < 1/1000); очень редко (< 1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

*Инфекции и инвазии:* частые – пневмония, грипп, опоясывающий герпес, инфекции мочевого тракта, синусит, бронхит, назофарингит, фарингит; нечастые – туберкулез, дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, простой герпес, вирусный гастроэнтерит, вирусная инфекция; редкие – сепсис, туберкулез центральной нервной системы (ЦНС)а, криптококковый менингит3, уросепсис3, диссеминированный туберкулез, некротизирующий фасциит3, бактериемия3, стафилококковая бактериемия3, пневмония, вызванная Pneumocystis jiroveci, пневмококковая пневмония3, бактериальная пневмония, энцефалит3, атипичная инфекция, вызванная микобактериями3, инфекция, вызванная комплексом Mycobacterium avium3, цитомегаловирусная инфекция, бактериальный артрит6.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* частые – повышение артериального давления.

Со стороны пищеварительной системы: частые – боль в животе, рвота, диарея, тошнота, гастрит, диспепсия.

Со стороны обмена веществ: частые – гиперлипидемия; нечастые - дислипидемия, дегидратация.

*Со стороны нервной системы:* частые – головная боль; нечастые – парестезия.

*Психические расстройства:* нечастые – бессонница.

*Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани*: частые – артралгии; нечастые – боль в мышцах и костях, отек суставов, тендинит.

Со стороны крови и лимфатической системы: частые – анемия; нечастые –лейкопения, лимфопения, нейтропения.

*Со стороны иммунной системы:* нечастые – гиперчувствительностьг

Со стороны дыхательной системы: частые – кашель; нечастые – одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа.

Со стороны кожных покровов: частые – сыпь; нечастые – эритема, кожный зуд.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечастые – жировой гепатоз.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)*: нечастые – рак кожи, не связанный с меланомойв.

Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях: частые – повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), холестерина крови, повышение массы тела, повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК); нечастые – повышение активности ферментов печени, повышение активности трансаминаз, нарушение функциональных проб печени, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Общие нарушения и реакции в месте введения: частые – лихорадка, периферические отеки, утомляемость.

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:* нечастые – растяжение связок, растяжение мышц.

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

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

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

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

### 5.3.6. Передозировка

#### 5.3.6.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Симптомы**

Опыт передозировки при применении тофацитиниба отсутствует.

**Лечение**

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

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

#### 

#### 5.3.6.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

**Симптомы**

Опыт передозировки при применении тофацитиниба отсутствует.

**Лечение**

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

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

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

#### 5.3.7.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Взаимодействия, влияющие на применение тофацитиниба**

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

При одновременном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином) экспозиция тофацитиниба уменьшается. Одновременное применение рифампицина (мощного индуктора изофермента CYP3A4) снижает AUC и Cmax тофацитиниба на 84% и 74%, соответственно. Вероятность влияния ингибиторов изофермента CYP2C19 или Р-гликопротеина на фармакокинетику тофацитиниба мала.

Одновременное применение такролимуса (слабого ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC тофацитиниба на 21% и снижает Cmax тофацитиниба на 9%. Одновременное применение циклоспорина (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC тофацитиниба на 73% и снижает Cmax тофацитиниба на 17%. Одновременное многократное применение тофацитиниба и мощных иммунодепрессантов у пациентов с ревматоидным артритом, псориазом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилоартритом, язвенным колитом или полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом не изучалось.

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

**Взаимодействия, при которых тофацитиниб влияет на фармакокинетику других препаратов**

Исследования in vitro показали, что тофацитиниб в концентрациях, даже более чем в 80 раз превышающих равновесную Сmах общего тофацитиниба, возникающую при применении 5 мг и 10 мг два раза в день тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, псориазом, язвенным колитом и полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, существенно не ингибирует и не индуцирует активность основных препаратов, метаболизируемых цитохромами (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8. CYP2C9, СYP2C19. CYP2D6 и CYP3A4). Данные результаты были подтверждены исследованиями in vitro лекарственного взаимодействия, которые показали отсутствие изменений фармакокинетики мидазолама, высокоселективного субстрата изофермента CYP3A4, при одновременном применении с тофацитинибом.

Данные in vitro показывают, что тофацитиниб не ингибирует активность основного человеческого фермента, метаболизирующего лекарственные средства, уридин 5- дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УГТ) [УГТ1А1, УГТ1А4, УГТ1А6, УГТ1А9 и УГТ2В7], в концентрациях, в 250 раз превышающих равновесную Сmах общего тофацитиниба, возникающую при применении 5 мг и 10 мг два раза в день тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, псориазом, язвенным колитом и полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом.

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

Одновременное применение с тофацитинибом не оказывало влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов, левоноргестрела и этинилэстрадола у здоровых женщин. Одновременное применение тофацитиниба с метотрексатом в дозе 15–25 мг один раз в неделю снижало показатели AUC и Сmах метотрексата на 10% и 13%, соответственно. Данные изменения фармакокинетики метотрексата не требовали коррекции дозы, либо подбора индивидуальных доз метотрексата.

У пациентов с ревматоидным артритом, псориазом, язвенным колитом и полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом клиренс тофацитиниба с течением времени не изменялся. Это свидетельствует о том, что тофацитиниб не влияет на активность изоферментов CYP у этих пациентов. Таким образом, маловероятно, что одновременное применение субстратов изоферментов CYP с тофацитинибом приведет к клинически значимому увеличению их метаболизма у пациентов с ревматоидным артритом, псориазом, язвенным колитом и полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом. Сопутствующий прием тофацитиниба не оказывал влияния на фармакокинетику метформина, свидетельствуя, что тофацитиниб не воздействует на переносчик органических катионов (ОСТ2) у здоровых добровольцев.

#### 

#### 5.3.7.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

**Взаимодействия, влияющие на применение тофацитиниба**

Поскольку тофацитиниб метаболизируется под действием изофермента CYP3A4, весьма вероятно взаимодействие с препаратами, которые ингибируют или индуцируют данный изофермент. При одновременном применении с мощными ингибиторами цитохрома Р450 (CYP) ЗА4 (например, кетоконазолом), а также при одновременном применении с одним или несколькими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазолом) экспозиция тофацитиниба увеличивается.

Экспозиция тофацитиниба понижается при одновременном применении с мощными индукторами CYP (например, рифампицином). Вероятность влияния ингибиторов изофермента CYP2C19 или Р-гликопротеина на фармакокинетику тофацитиниба мала. Одновременное применение с метотрексатом (15–25 мг метотрексата один раз в неделю) не оказывает влияния на фармакокинетику тофацитиниба.

Одновременное применение кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4) и однократной дозы тофацитиниба повышает AUC и Сmах тофацитиниба на 103% и 16%, соответственно. Одновременное применение флуконазола (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4, а также мощного ингибитора изофермента CYP2C19) увеличивает AUC и Сmах тофацитиниба на 79% и 27%, соответственно.

Одновременное применение такролимуса (слабого ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC тофацитиниба на 21% и снижает Сmах тофацитиниба на 9%. Одновременное применение циклоспорина (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC тофацитиниба на 73% и снижает Сmах тофацитиниба на 17%. Одновременное многократное применение тофацитиниба и мощных иммунодепрессантов у пациентов с ревматоидным артритом, псориазом, псориатическим артритом или язвенным колитом не изучалось.

Одновременное применение рифампицина (мощного индуктора изофермента CYP3A4) снижает AUC и Сmах тофацитиниба на 84% и 74%, соответственно.

**Взаимодействия, при которых тофацитиниб влияет на фармакокинетику других препаратов**

Исследования in vitro показали, что тофацитиниб в концентрациях, даже более чем в 80 раз превышающих равновесную Сmах общего тофацитиниба, возникающую при применении 5 мг и 10 мг два раза в день тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, псориазом и язвенным колитом, существенно не ингибирует и не индуцирует активность основных препаратов, метаболизируемых цитохромами (CYP1А2, CYP2B6, CYP2C8. CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4). Данные результаты были подтверждены исследованием лекарственного взаимодействия, которое показало отсутствие изменений фармакокинетики мидазолама, высокоселективного субстрата изофермента CYP3A4, при одновременном применении с тофацитинибом.

Данные in vitro показывают, что тофацитиниб не ингибирует активность основного человеческого фермента, метаболизирующего лекарственные средства, уридин 5- дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УГТ) [УГТ1А1, УГТ1А4, УГТ1А6, УГТ1А9 и УГТ2В7], в концентрациях, в 250 раз превышающих равновесную Сmax общего тофацитиниба, возникающую при применении 5 мг и 10 мг два раза в день тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, псориазом и язвенным колитом.

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

Одновременное применение с тофацитинибом не оказывало влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов, левоноргестрела и этинилэстрадола у здоровых женщин. Одновременное применение тофацитиниба с метотрексатом в дозе 15–25 мг один раз в неделю снижало показатели AUC и Сmax метотрексата на 10% и 13%, соответственно. Данные изменения фармакокинетики метотрексата не требовали коррекции дозы, либо подбора индивидуальных доз метотрексата.

Одновременный прием тофацитиниба не оказывал влияния на фармакокинетику метформина, свидетельствуя, что тофацитиниб не воздействует на переносчик органических катионов (ОСТ2) у здоровых добровольцев.

У пациентов с ревматоидным артритом, псориазом и язвенным колитом клиренс тофацитиниба с течением времени не изменялся. Это свидетельствует о том, что тофацитиниб не влияет на активность изоферментов CYP у этих пациентов. Таким образом, маловероятно, что одновременное применение субстратов изоферментов CYP с тофацитинибом приведет к клинически значимому увеличению их метаболизма у пациентов с ревматоидным артритом, псориазом и язвенным колитом.

**Пациенты детского возраста**

Исследования проводились только у взрослых.

### 5.3.8. Особые указания

#### 5.3.8.1. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Комбинированное применение с другими противоревматическими средствами**

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

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

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

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

*Общие инфекции*

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

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

**Серьезные инфекции**

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

Тофацитиниб не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Перед применением тофацитиниба следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией, после контакта с больным туберкулезом наличием тяжелой или оппортунистической инфекции в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу или микозам, а также у пациентов с предрасположенностью к развитию инфекции. Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии тофацитинибом. Тофацитиниб следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис, до тех пор, пока не будет установлен контроль над состоянием пациента. При развитии новой инфекции на фоне применения тофацитиниба пациент подлежит быстрому и полному диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, страдающим иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение.

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

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

**Туберкулез**

Перед применением тофацитиниба следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с туберкулезом в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу.

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

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

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

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

**Реактивация вирусных инфекций**

Реактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях тофацитиниба. В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших терапию тофацитинибом. Влияние тофацитиниба на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатиты В и С исключили из клинических исследований. Перед началом терапии тофацитинибом следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита.

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

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

**Венозная тромбоэмболия**

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) наблюдалась у пациентов, принимавших тофацитиниб в клинических исследованиях и пострегистрационных отчетах. В одном крупном текущем рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, с хотя бы одним сердечно-сосудистым фактором риска, пациенты получали лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки или ингибитором TNF-α. В данном исследовании наблюдалось дозозависимое повышение частоты развития легочной эмболии (ЛЭ) у пациентов, которые получали терапию тофацитинибом в сравнении с терапией ингибиторами TNF-α. Многие случаи ЛЭ были серьезными и некоторые случаи имели летальный исход.

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

Случаи тромбоза глубоких вен (ТГВ) наблюдались во всех трех группах пациентов данного исследования.

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

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

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

**Анкилозирующий спондилоартрит**

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

У пациентов, получавших лечение тофацитинибом, были зарегистрированы случаи лимфомы. Несмотря на то, что у пациентов с ревматоидным артритом, особенно с высокоактивной формой заболевания, и у пациентов с псориазом может наблюдаться более высокий риск (в несколько раз выше) развития лимфомы по сравнению с общей популяцией, роль тофацитиниба, если таковая имеется, в развитии лимфомы не установлена.

В клинических исследованиях и пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая (но не ограничиваясь) рак легких, рак груди, меланома, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы. Влияние терапии тофацитинибом на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно.

**Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)**

Сообщалось о случаях развития РКНМ у пациентов, получающих терапию тофацитинибом. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи.

Тофацитиниб в дозировке 10 мг два раза в день противопоказан пациентам с высоким риском легочной эмболии. Дополнительными факторами риска, которые следует учитывать при определении риска развития ЛЭ у пациента, являются пожилой возраст, ожирение, курение и иммобилизация.

**Случаи перфорации органов ЖКТ**

В клинических исследованиях описаны случаи перфорации органов ЖКТ, хотя роль ингибирования янус-киназы при этих явлениях неизвестна. Такие случаи в основном были описаны как перфорация дивертикула, перитонит, абсцесс в брюшной полости и аппендицит. Все пациенты с ревматоидным артритом, у которых развилась перфорация органов ЖКТ, получали сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или глюкокортикоидами. Относительный вклад сопутствующей терапии и применения тофацитиниба при развитии перфорации органов ЖКТ неизвестен. Частота развития таких осложнений у пациентов с псориазом, согласно данным клинических исследований, составляет 0,09 случаев/100 пациенто-лет.

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

**Риск сердечно-сосудистых заболеваний**

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

**Ферменты печени**

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

**Гиперчувствительность**

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

**Лабораторные показатели**

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

Нейтрофилы: лечение тофацитинибом сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (< 2000 клеток/мм3) по сравнению с плацебо. Начинать лечение тофацитинибом пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН менее 1000 клеток/мм3) не рекомендуется. У пациентов, получающих тофацитиниб в дозировке 10 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500–1000 клеток/мм3 следует снизить дозу тофацитиниба до 5 мг два раза в день до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм3. У пациентов, получающих тофацитиниб в дозировке 5 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500–1000 клеток/мм3 следует прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм3. У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм3 лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать на исходном уровне и после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца. Гемоглобин: не рекомендуется начинать терапию тофацитинибом у пациентов с низким уровнем гемоглобина (менее 9 г/дл). Лечение тофацитинибом следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл, либо при снижении уровня гемоглобина на 2 г/дл и более на фоне лечения. Гемоглобин следует контролировать на начальном этапе терапии, после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца.

Липиды: лечение тофацитинибом сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Оценку липидных параметров следует выполнять по прошествии около 4–8 недель после начала терапии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии тофацитинибом позволяет достичь исходных показателей.

**Вакцинации**

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

**Пациенты с нарушением функции почек**

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

**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.

#### 5.3.8.2. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

**Серьезные инфекции**

У пациентов, получающих иммуномодуляторы, включая биологические препараты и тофацитиниб, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями. Наиболее частые серьезные инфекции, о которых сообщалось при применении тофацитиниба, включали пневмонию, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес, инфекцию мочевыводящих путей, дивертикулит и аппендицит. Среди оппортунистских инфекций сообщалось о случаях развития туберкулеза и других микобактериальных инфекций, криптококоза, гистоплазмоза, кандидоза пищевода, опоясывающего герпеса с поражением различных дерматомов, цитомегаловирусной инфекции, ВК-вирусных инфекций и листериоза. У некоторых пациентов отмечалось диссеминированное, а не локализованное заболевание, и пациенты с ревматоидным артритом часто принимали сопутствующие иммуномодулирующие средства, такие как метотрексат или кортикостероиды, которые в дополнение к ревматоидному артриту могут предрасполагать к развитию инфекции. Могут также возникать другие серьезные инфекции, о которых не сообщалось в клинических исследованиях (например, кокцидиоидомикоз).

Тофацитиниб не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Перед применением тофацитиниба следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией, после контакта с больным туберкулезом, наличием тяжелой или оппортунистической инфекции в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу или микозам, а также у пациентов с предрасположенностью к развитию инфекции.

Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии тофацитинибом. Тофацитиниб следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис. При развитии новой инфекции на фоне применения тофацитиниба пациент подлежит быстрому и полному диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, страдающим иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение.

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

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

**Туберкулез**

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

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

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

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

**Реактивация вирусных инфекций**

Реактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях тофацитиниба. В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших терапию тофацитинибом. Влияние тофацитиниба на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатиты В и С исключили из клинических исследований. Перед началом терапии тофацитинибом следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита. При применении тофацитиниба у представителей японской и корейской национальностей отмечаются более частые случаи развития опоясывающего герпеса, чем у представителей других национальностей.

**Злокачественные новообразования и лимфопролиферативное расстройство [исключая немеланомный рак кожи (НМРК)]**

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

У пациентов, получавших лечение тофацитинибом, были зарегистрированы случаи лимфомы. Несмотря на то, что у пациентов с ревматоидным артритом, особенно с высокоактивной формой заболевания, и у пациентов с псориазом может наблюдаться более высокий риск (в несколько раз выше) развития лимфомы по сравнению с общей популяцией, роль тофацитиниба, если таковая имеется, в развитии лимфомы не установлена.

В клинических исследованиях и пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая (но не ограничиваясь) рак легких, рак груди, меланома, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы. Влияние терапии тофацитинибом на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно.

**Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)**

Сообщалось о случаях развития РКНМ у пациентов, получающих терапию тофацитинибом. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи.

**Легочная эмболия**

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) наблюдалась у пациентов, принимающих тофацитиниб в клинических исследованиях и пострегистрационных отчетах. В одном крупном текущем рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше с хотя бы одним сердечно­-сосудистым фактором риска, венозные тромбоэмболические осложнения (VTE), проявлявшиеся как явления ТЭЛА, наблюдались с повышенной частотой у пациентов, которые получали терапию препаратом тофацитиниб 10 мг два раза в день по сравнению с терапией препаратом тофацитиниб 5 мг два раза в день или ингибиторами TNF-α, особенно у пациентов с ожирением (индекс массы тела [ИМТ] > 30). Многие из этих событий ТЭЛА были серьезными, а некоторые привели к смерти. Эти события ТЭЛА были зарегистрированы чаще у пациентов, принимающих тофацитиниб 10 мг два раза в день, по сравнению с другими исследованиями программы тофацитиниба. Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоэмболических явлений. Необходимо применять тофацитиниб 10 мг два раза в день с осторожностью у пациентов, для которых 10 мг два раза в день является рекомендуемой дозой и у которых определены факторы риска.

Необходимо незамедлительно обследовать пациентов с признаками и симптомами ТЭЛА и отменить препарат тофацитиниб у пациентов с подозрением на ТЭЛА, независимо от применяемой дозы и показаний.

**Случаи перфорации органов ЖКТ**

В клинических исследованиях описаны случаи перфорации органов ЖКТ, хотя роль ингибирования янус-киназы при этих явлениях неизвестна. Такие случаи в основном были описаны как перфорация дивертикула, перитонит, абсцесс в брюшной полости и аппендицит. Частота перфорации желудочно-кишечного тракта у пациентов с ревматоидным артритом по данным всех клинических исследований (фазы 1, фазы 2, фазы 3 и долгосрочного расширенного исследования) для всех групп лечения, при применении всех доз составила 0,11 случаев/100 пациенто-лет при терапии тофацитинибом. Все пациенты с ревматоидным артритом, у которых развилась перфорация органов ЖКТ. получали сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или глюкокортикоидами. Относительный вклад сопутствующей терапии и применения тофацитиниба при развитии перфорации органов ЖКТ неизвестен. Частота развития таких осложнений у пациентов с псориазом, согласно данным клинических исследований, составляет 0,09 случаев/100 пациенто-лет.

Частота развития таких осложнений у пациентов с псориатическим артритом, согласно данным клинических исследований (фазы 3 и долгосрочного расширенного исследования) – 0,13 пациента с событиями на 100 пациенто-лет при терапии тофацитинибом.

Тофацитиниб следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ.

**Гиперчувствительность**

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

**Лабораторные показатели**

**Лимфоциты**

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

***Нейтрофилы***

Лечение тофацитинибом сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (< 2000 клеток/мм3) по сравнению с плацебо. Начинать лечение тофацитинибом пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН менее 1000 клеток/мм3) не рекомендуется. У пациентов, получающих тофацитиниб в дозировке 10 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500–1000 клеток/мм3 следует снизить дозу тофацитиниба до 5 мг два раза в день до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм3. У пациентов, получающих тофацитиниб в дозировке 5 мг два раза в день или 11 мг один раз в день, со стойким снижением АЧН до 500–1000 клеток/мм3 следует прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм3. У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм3 лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать на исходном уровне и после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца.

**Гемоглобин**

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

**Липиды**

Лечение тофацитинибом сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Оценку липидных параметров следует выполнять по прошествии около 4-8 недель после начала терапии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии тофацитинибом позволяет достичь исходных показателей.

**Вакцинации**

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

**Пациенты с нарушением функции почек**

Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется коррекции дозы. Доза тофацитиниба не должна превышать 11 мг один раз в сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

В клинических исследованиях тофацитиниб не изучали у пациентов с исходными значениями клиренса креатинина (расчет производился по формуле Кокрофта-Голта) < 40 мл/мин.

**Пациенты с нарушением функции печени**

Коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции печени легкой степени. Доза тофацитиниба не должна превышать 11 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Тофацитиниб не следует использовать у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. В клинических исследованиях тофацитиниб не изучали у пациентов с тяжелым нарушением функции печени или у пациентов с положительной HBV или HCV серологией.

**Сочетание с другими методами лечения**

**Ревматоидный артрит**

Тофацитиниб не был изучен, и следует избегать его применения у пациентов с РА в сочетании с биологическими БМАРП, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты интерлейкинов IL-1R, IL-6R, моноклональные анти-CD20 антитела, селективные ко- стимулирующие модуляторы, мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн и циклоспорин, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции.

**Псориатический артрит**

Тофацитиниб не был изучен, и следует избегать его применения у пациентов с активным псориатическим артритом в сочетании с биологическими БМАРП, такими как ингибиторы TNF-α, антагонисты IL-17 и антагонисты IL-12/IL-23, и мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн и циклоспорин, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции.

Использование тофацитиниба в сочетании с ингибиторами фосфодиэстеразы 4 не изучалось в клинических исследованиях тофацитиниба.

***Общие данные***

Как и с любым другим недеформируемым материалом, следует соблюдать осторожность при применении тофацитиниба у пациентов с ранее существовавшим тяжелым сужением желудочно-кишечного тракта (патологическим или ятрогенным). Были зарегистрированы редкие сообщения об обструктивных симптомах у пациентов с известными стриктурами в связи с приемом других препаратов, использующих недеформируемые лекарственные формы с модифицированным высвобождением.

### 5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния тофацитиниба на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами не проводились.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тофацитиниб является первым в своем классе ингибитором JAK. Механизм действия тофацитиниба включает ингибирование JAK1, JAK2 и JAK3 с меньшей ингибирующей активностью в отношении TyK2. Ингибирование этих киназ уменьшает высвобождение воспалительных цитокинов, что, в свою очередь, уменьшает активацию и пролиферацию лимфоцитов. Первый ингибитор JAK тофацитиниб (Яквинус®) был одобрен FDA в 2012 г. В России препарат был зарегистрирован в 2013 г. (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и в 2021 г. (таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой).

Для изучения тофацитиниба было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства тофацитиниба.

В клинических исследованиях было показано, что абсолютная F тофацитиниба после перорального приема составила около 74%. После перорального приема достижение Cmax тофацитиниба наблюдали через 0,5–1 ч. Эффекта приема пищи в отношении степени абсорбции (AUC) не наблюдали. Тофацитиниб экстенсивно распределяется в ткани. Значение T1/2β составляло около 3 ч. При использовании 2 раза в день равновесное состояние достигалось в течение 24–48 ч с несущественной кумуляцией. Тофацитиниб не ингибирует CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, обладает низким потенциалом в отношении ингибирования P-гликопротеина, OCT-2, OATP1B1 и OATP1B3, и не является субстратом BCRP.

Клиническая эффективность тофацитиниба подтверждена в 2 исследованиях фазы II и 7 исследованиях III и IIIb–IV фаз, и в ходе одного пострегистрационного исследования у пациентов с РА, в 3 исследованиях III фазы у пациентов с псориатическим артритом, и в 3 исследованиях III фазы у пациентов с ЯК. Исследования являлись рандомизированными двойными слепыми плацебо контролируемыми, в ряде исследований использовали также препарат активного контроля (адалимумаб). В исследованиях фаз II и III, и в открытых неконтролируемых расширенных исследованиях длительностью до 114 мес. приняли участие 4040 пациентов (общая экспозиция 16113 пациенто-лет).

Наиболее частыми серьезными НР в исследованиях с участием пациентов с РА были серьезные инфекции. Более высокую частоту тяжелых инфекций у пациентов с РА отмечали для таблеток с пролонгированным высвобождением с дозировкой 11 мг, принимаемых один раз в день, чем для таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с дозировкой 5 мг, принимаемых 2 раза в день. Для тофацитиниба характерным является увеличение заболеваемости опоясывающим лишаем. У пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, получавших тофацитиниб, наблюдали увеличение частоты риска нефатального инфаркта миокарда, новообразований, исключая НМРК, особенно рака легких и лимфомы, и смертности, которая в основном была связана с сердечно-сосудистыми событиями, инфекциями и злокачественными новообразованиями по сравнению с ингибиторами TNF-α.

В ходе пострегистрационных исследований установили, что примерно у трети пациентов с РА можно прекратить прием тофацитиниба без риска обострения. Низкий уровень РФ является прогностическим фактором для возможности сохранения низкой активности заболевания после прекращения приема тофацитиниба. Однако после достижения ремиссии или низкой активности заболевания стратегия снижения дозы предпочтительнее немедленной отмены тофацитиниба. Возобновление исходного режима в случаях обострения может восстановить контроль над РА. В пострегистрационный период также выявлено положительное влияние применения тофацитиниба у пациентов с другими заболеваниями, среди которых атопический дерматит, СКВ и COVID-19.

Лекарственный препарат DT-TFC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг, (АО «Р-Фарм», Россия), представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату тофацитиниба – Яквинус®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг (Пфайзер Инк., США). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, дозировкам и лекарственным формам препарату Яквинус®, имея отличия в качественном и количественном составе пленочной оболочки таблетки и типе целлюлозы микрокристаллической, входящей в состав ядра таблетки, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

1. Li, Xin; Liu, Lihua; Deng, Yang; Li, Yuan; Zhang, Ping; Wang, Yangyang; Xu, Bing; Feng, Jie; Huang, Lu (2020). Pharmacokinetics and Bioequivalence of 2 Immediateâ Release Tofacitinib Tablet Formulations in Chinese Healthy Volunteers Under Fasting and Fed Conditions. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. doi:10.1002/cpdd.864 [↑](#footnote-ref-2)
2. EMA. EPAR for Tofacitinib. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xeljanz-h-c-4214-x-0024-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf> [↑](#footnote-ref-3)