Декабрь 2021 г.

|  |
| --- |
| **Тема: ВАЖНОЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ — изменение в РАМКЕ С ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕМ: серьезные риски в отношении летальных исходов, злокачественных новообразований, серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений (СНССЯ) и тромбозов при применении препарата КСЕЛЬЖАНС (тофацитиниб) и изменения показаний к применению при ревматоидном артрите, псориатическом артрите, полиартикулярном ювенильном идиопатическом артрите** |

Уважаемые медицинские работники!

Цель настоящего письма — проинформировать вас о важной информации по безопасности препарата КСЕЛЬЖАНС (тофацитиниб), который одобрен для применения у взрослых с активной стадией умеренного или тяжелого ревматоидного артрита (РА), с активной стадией псориатического артрита (ПсА). (См. полные показания, включая ограничения применения, в полной инструкции по медицинскому применению препарата.)

На основании окончательных результатов завершенного пострегистрационного наблюдения за соблюдением требований по безопасности в клинических исследованиях ORAL с пероральным приемом препарата (A3921133; NCT02092467) были пересмотрены инструкция по медицинскому применению препарата и листок-вкладыш для препарата КСЕЛЬЖАНС, чтобы проинформировать о повышенной смертности по любой причине, злокачественных новообразованиях, серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений (СНССЯ) и тромбозах у пациентов, получавших лечение препаратом КСЕЛЬЖАНС, по сравнению с пациентами, получавшими лечение блокаторами фактора некроза опухоли (ФНО), а также проинформировать о внесении изменений в ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА у пациентов с РА, ПсА и паЮИА.

В инструкцию по медицинскому применению препарата внесены следующие изменения:

* **ОСОБОЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ В РАМКЕ:** были добавлены СНССЯ, и были внесены изменения в информацию о летальных исходах, злокачественных новообразованиях и тромбозе; **«ОСОБОЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ В РАМКЕ»** см. ниже.
* Показания и применение (раздел 1): были внесены изменения, согласно которым требовалось, чтобы у пациентов наблюдался недостаточный ответ или непереносимость одного или нескольких блокаторов ФНО при лечении РА, ПсА или паЮИА.
* Предупреждения и меры предосторожности (раздел 5): были добавлены СНССЯ (раздел 5.4) и внесены изменения в летальные исходы (раздел 5.2), злокачественные и лимфопролиферативные заболевания (раздел 5.3) и тромбоз (раздел 5.5).
* Клинические исследования (раздел 14): была добавлена информация об исследовании по наблюдению ORAL (раздел 14.5), включая результаты для каждой составной первичной конечной точки и других конечных точек.

**Серьезные риски применения препарата КСЕЛЬЖАНС**

К ним относятся серьезные инфекции, летальные исходы, злокачественные новообразования, серьезные нежелательные сердечно-сосудистые явления (СНССЯ) и тромбоз.

**«ОСОБОЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ В РАМКЕ»** было обновлено для включения серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений (СНССЯ) и исправлено с учетом летальных исходов, злокачественных новообразований и тромбоза следующим образом:

**ЛЕТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ**

**В большом рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в возрасте 50 лет и старше с как минимум одним фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний для сравнения препарата КСЕЛЬЖАНС в дозе 5 мг два раза в сутки или препарата КСЕЛЬЖАНС в дозе 10 мг два раза в сутки с блокаторами фактора некроза опухоли (ФНО) при приеме препарата КСЕЛЬЖАНС в дозе 5 мг два раза в сутки или 10 мг два раза в сутки наблюдалась более высокая частота смерти по любой причине, включая внезапную сердечно-сосудистую смерть.**

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ**

**У пациентов, получавших КСЕЛЬЖАНС и другие ингибиторы янус-киназы, применяемые для лечения воспалительных заболеваний, наблюдались случаи злокачественных новообразований, включая лимфому и солидные опухоли. У пациентов с РА наблюдалась более высокая частота злокачественных новообразований (за исключением немиеломного рака кожи -НМРК), получавших КСЕЛЬЖАНС в дозе 5 мг два раза в сутки или КСЕЛЬЖАНС в дозе 10 мг два раза в сутки, по сравнению с блокаторами ФНО.**

**У пациентов с РА лимфома и рак легкого наблюдались чаще у пациентов, получавших КСЕЛЬЖАНС в дозе 5 мг два раза в сутки или КСЕЛЬЖАНС в дозе 10 мг два раза в сутки, чем у пациентов, получавших блокаторы ФНО. Пациенты, которые курят в настоящее время или курили в прошлом, подвергаются дополнительному повышенному риску.**

**У пациентов, которым была выполнена трансплантация почки, получавших одновременно лечение препаратом КСЕЛЬЖАНС и иммунодепрессантами, наблюдалась повышенная частота посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний, связанных с инфекцией вирусом Эпштейна — Барр.**

**СЕРЬЕЗНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ (СНССЯ)**

**У пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше с как минимум одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, получавших препарат КСЕЛЬЖАНС в дозе 5 мг два раза в сутки или препарат КСЕЛЬЖАНС в дозе 10 мг два раза в сутки, наблюдалась более высокая частота серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений (СНССЯ) (определяемых как смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания, инфаркт миокарда и инсульт), по сравнению с пациентами, получавшими блокаторы ФНО. Пациенты, которые курят в настоящее время или курили в прошлом, подвергаются дополнительному повышенному риску. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда или инсульт, следует прекратить терапию препаратом КСЕЛЬЖАНС.**

**ТРОМБОЗ**

**У пациентов, получавших КСЕЛЬЖАНС и другие ингибиторы янус-киназы, применяемые для лечения воспалительных заболеваний, наблюдались случаи развития тромбоза, включая тромбоэмболию легочной артерии, тромбоз глубоких вен и артериальный тромбоз. Многие из этих явлений были серьезными, а некоторые имели летальный исход. У пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше с как минимум одним фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, получавших препарат КСЕЛЬЖАНС в дозе 5 мг два раза в сутки или препаратом КСЕЛЬЖАНС в дозе 10 мг два раза в сутки по сравнению с блокаторами ФНО в большом продолжающемся пострегистрационном исследовании, наблюдалось увеличение частоты возникновения этих явлений. Следует избегать применения препарата КСЕЛЬЖАНС у пациентов из группы риска. У пациентов с симптомами тромбоза следует прекратить терапию препаратом КСЕЛЬЖАНС и незамедлительно выполнить обследование для оценки состояния.**

Предупреждения и меры предосторожности были обновлены аналогичным образом.

**ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ** для лечения РА, ПсА и паЮИА были пересмотрены, чтобы проинформировать, что препарат КСЕЛЬЖАНС показан к применению следующим образом:

* Ревматоидный артрит: препарат КСЕЛЬЖАНС показан для лечения взрослых пациентов с активной стадией ревматоидного артрита умеренной или тяжелой степени с недостаточным ответом на один или несколько блокаторов ФНО или их непереносимостью. *Ограничения применения:* применение препарата КСЕЛЬЖАНС в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПВП) или сильными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн и циклоспорин, не рекомендуется.
* Псориатический артрит: препарат КСЕЛЬЖАНС показан для лечения взрослых пациентов с активной стадией псиориатического артрита с недостаточным ответом на один или несколько блокаторов ФНО или их непереносимостью. *Ограничения применения:* применение препарата КСЕЛЬЖАНС в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПВП) или сильными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн и циклоспорин, не рекомендуется.
* Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит: препарат КСЕЛЬЖАНС показан для лечения активной стадии полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (паЮИА) у пациентов в возрасте 2 лет и старше с недостаточным ответом на один или несколько блокаторов ФНО или его непереносимостью. *Ограничения применения:* применение препарата КСЕЛЬЖАНС в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПВП) или мощными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн и циклоспорин, не рекомендуется.

Действие медицинского работника, назначающего лекарственный препарат

* Перед началом или продолжением терапии препаратом КСЕЛЬЖАНС следует взвесить пользу и риски для конкретного пациента, особенно у пациентов, которые курят в настоящее время или курили в прошлом, пациентов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, пациентов, у которых развилось злокачественное новообразование во время лечения, и пациентов с известным злокачественным новообразованием, кроме пациентов, успешно прошедших лечение по поводу немеланомного рака кожи.
* Использовать препарат КСЕЛЬЖАНС в качестве препарата резервного ряда для лечения РА, ПсА и паЮИА у пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью одного или нескольких блокаторов ФНО. См. пересмотренные показания, как указано выше.
* Консультировать пациентов по поводу пользы и риска применения препарата КСЕЛЬЖАНС. Настоятельно рекомендовать пациентам ознакомится с листком-вкладышем для пациента, который они получают с каждым назначением препарата, и в котором объясняются риски для безопасности и предоставляется другая важная информация.
* Сообщите пациенту, что препараты КСЕЛЬЖАНС могут увеличивать риск возникновения некоторых видов злокачественных новообразований, и что у пациентов, принимающих КСЕЛЬЖАНС, были зарегистрированы случаи лимфомы и других злокачественных новообразований. Инструктировать пациентов о необходимости сообщать своему лечащему врачу о любом типе злокачественного новообразования в анамнезе.
* Информировать пациентов о том, что препарат КСЕЛЬЖАНС может повышать риск возникновения СНССЯ, определяемого как инфаркт миокарда, инсульт и смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания. Инструктировать всех пациентов, особенно пациентов, которые курят в настоящее время или курили в прошлом, или пациентов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний о необходимости предупреждения о развитии признаков и симптомов сердечно-сосудистых явлений. Пациентов следует информировать о симптомах серьезных сердечно-сосудистых явлений и шагах, которые следует предпринять в случае ее возникновения. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда или инсульт, следует прекратить терапию препаратом КСЕЛЬЖАНС.
* Следует избегать применения препаратов КСЕЛЬЖАНС в форме раствора для перорального приема у пациентов с возможным повышенным риском развития тромбоза. Прекратить терапию и незамедлительно обследовать пациентов с симптомами тромбоза. Рекомендовать пациентам прекратить применение препарата КСЕЛЬЖАНС и немедленно позвонить своему врачу, если у пациента возникнут какие-либо симптомы тромбоза (внезапное затрудненное дыхание, боль в грудной клетке, усиливающаяся при дыхании, отек ног или рук, боль или болезненная чувствительность в ногах, покраснение или изменение пигментации кожи на пораженной ноге или руке).

Сообщение о нежелательных явлениях

Медицинским работникам и пациентам рекомендуется сообщать о нежелательных явлениях у пациентов, принимающих препарат КСЕЛЬЖАНС, компании Pfizer по телефону +7(727)2500916.

Данное письмо не является полным описанием пользы и риска применения препарата КСЕЛЬЖАНС. Для получения дополнительной информации см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата и листок-вкладыш. Они прилагаются и доступны по адресу: <http://www.ndda.kz> Безопасность пациентов имеет крайне важное значение для компании Pfizer, и компания постоянно контролирует безопасность своих лекарственных препаратов. Составители хотели бы проинформировать вас об этих обновлениях инструкции по медицинскому применению препарата и листка-вкладыша для пациента, чтобы вы могли рассмотреть их при консультировании ваших пациентов по применению препарата КСЕЛЬЖАНС.

Если у вас возникли какие-либо вопросы или вы хотите получить дополнительную информацию, позвоните по телефону: +7(727)2500916.

С уважением,

[Подпись: неразборчиво]

Д-р Тамаш Конц (Tamas Koncz), магистр наук, доктор философии

Главный врач-специалист

Отдел воспалительных заболеваний и иммунологии

Pfizer Inc.

**ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ**

Ревматоидный артрит

Препарат КСЕЛЬЖАНС (тофацитиниб) показан для лечения взрослых пациентов с активной стадией ревматоидного артрита (РА) умеренной или тяжелой степени тяжести с недостаточным ответом на один или несколько блокаторов ФНО или их непереносимостью. Ограничения применения: применение препаратов КСЕЛЬЖАНС в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПВП) или мощными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн и циклоспорин, не рекомендуется.

Псориатический артрит

Препарат КСЕЛЬЖАНС (тофацитиниб) показан для лечения взрослых пациентов с активной стадией псиориатического артрита (ПсА) с недостаточным ответом на один или несколько блокаторов ФНО или их непереносимостью. Ограничения применения: применение препаратов КСЕЛЬЖАНС в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПВП) или сильными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн и циклоспорин, не рекомендуется.

Полиартикулярный вариант ювенильного идиопатического артрита

Препарат КСЕЛЬЖАНС (тофацитиниб) показан для лечения активной стадии полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (паЮИА) у пациентов в возрасте 2 лет и старше с недостаточным ответом на один или несколько блокаторов ФНО или его непереносимостью. Ограничения применения: применение препаратов КСЕЛЬЖАНС в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПВП) или мощными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн и циклоспорин, не рекомендуется.

**ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ**

**СЕРЬЕЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ**

**Пациенты, получающие препарат КСЕЛЬЖАНС\*, подвергаются повышенному риску развития серьезных инфекций, которые могут привести к госпитализации или летальному исходу. Большинство пациентов, у которых развились эти инфекции, одновременно получали иммунодепрессанты, такие как метотрексат или кортикостероиды.**

**В случае возникновения серьезной инфекции прием препарата КСЕЛЬЖАНС следует прекратить до установления контроля над инфекцией.**

**Зарегистрированные инфекции включают:**

* **туберкулез в активной стадии, который может быть в легочной или внелегочной форме. Пациентов следует проверять на наличие латентного туберкулеза перед назначением препарата КСЕЛЬЖАНС и во время терапии. Лечение латентной инфекции следует начинать до начала применения препарата КСЕЛЬЖАНС.**
* **Инвазивные микозы, включая криптококкоз и пневмоцистоз. Инвазивные микозы у пациентов чаще имеют диссеминированную форму, чем местную.**
* **Бактериальные, вирусные, включая опоясывающий герпес, и другие инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами.**

К наиболее частым серьезным инфекциям, наблюдавшимся у пациентов, принимавших КСЕЛЬЖАНС, относятся пневмония, панникулит, опоясывающий герпес, инфекция мочевыводящих путей, дивертикулит и аппендицит. Следует избегать применения препарата КСЕЛЬЖАНС пациентам с активной тяжелой инфекцией, включая локализованные инфекции.

**Перед началом терапии препаратом КСЕЛЬЖАНС у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией,** а также у пациентов, проживавших или путешествовавших в регионы эндемичного ТБ или микоза, **следует тщательно взвесить риски и пользу от лечения.** Сообщалось о реактивации вируса, включая вирус герпеса, и реактивацию вируса гепатита B. Перед началом терапии следует проводить скрининг на вирусный гепатит в соответствии с клиническими рекомендациями.

**Следует проводить тщательный мониторинг пациентов на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после лечения препаратом КСЕЛЬЖАНС, включая возможное развитие туберкулеза у пациентов, у которых был отрицательный результат теста на латентную туберкулезную инфекцию до начала терапии.**

Также рекомендуется с осторожностью применять этот препарат у пациентов с наличием хронического заболевания легких в анамнезе и у пациентов, у которых развилось интерстициальное заболевание легких, поскольку они могут быть более склонны к возникновению инфекций.

**ЛЕТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ**

**В большом рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в возрасте 50 лет и старше с как минимум одним фактором риска сердечно-сосудистых (СС) заболеваний при сравнении препарата КСЕЛЬЖАНС в дозе 5 мг два раза в сутки или препарата КСЕЛЬЖАНС в дозе 10 мг два раза в сутки с блокаторами фактора некроза опухоли (ФНО) наблюдалась более высокая частота смерти по любой причине при приеме препарата КСЕЛЬЖАНС в дозе 5 мг два раза в сутки или 10 мг два раза в сутки, включая внезапную СС смерть.** Для лечения ЯК препарат КСЕЛЬЖАНС следует применять в самой низкой эффективной дозе и в течение минимально возможного периода времени, необходимого для достижения/поддержания терапевтического ответа.

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ**

**У пациентов, получавших КСЕЛЬЖАНС и другие ингибиторы янус-киназы, применяемые для лечения воспалительных заболеваний, наблюдались случаи злокачественных новообразований, включая лимфому и солидные опухоли. У пациентов с РА наблюдалась более высокая частота злокачественных новообразований (за исключением НМРК), получавших КСЕЛЬЖАНС в дозе 5 мг два раза в сутки или КСЕЛЬЖАНС в дозе 10 мг два раза в сутки, по сравнению с блокаторами ФНО.**

**У пациентов с РА лимфома и рак легкого наблюдались чаще у пациентов, получавших КСЕЛЬЖАНС в дозе 5 мг два раза в сутки или КСЕЛЬЖАНС в дозе 10 мг два раза в сутки, чем у пациентов, получавших блокаторы ФНО. Пациенты, которые** **курят в настоящее время или курили в прошлом, подвергаются дополнительному повышенному риску.**

**У пациентов, которым была выполнена трансплантация почки, получавших одновременно лечение препаратом КСЕЛЬЖАНС и иммунодепрессантами, наблюдалась повышенная частота посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний, связанных с инфекцией вирусом Эпштейна — Барр.**

Следует учитывать пользу и риски для конкретного пациента перед началом или продолжением терапии препаратом КСЕЛЬЖАНС, особенно у пациентов с известной злокачественной опухолью (кроме пациентов, успешно прошедших лечение по поводу НМРК), пациентов, у которых развилось злокачественное новообразование во время лечения, и пациентов, курят в настоящее время или курили в прошлом. Препарат КСЕЛЬЖАНС в дозе 10 мг два раза в сутки не рекомендуется для лечения РА или ПсА.

Другие злокачественные новообразования наблюдались в клинических исследованиях или в условиях пострегистрационного применения препарата, включая, помимо прочего, рак легкого, рак молочной железы, меланому, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы. У пациентов, получавших лечение препаратом КСЕЛЬЖАНС, были зарегистрированы случаи НМРК. У пациентов с повышенным риском возникновения рака кожи рекомендуется периодически проводить обследование кожи. В популяции пациентов с ЯК терапия препаратом КСЕЛЬЖАНС в дозе 10 мг два раза в сутки была ассоциирована с более высоким риском развития НМРК.

**СЕРЬЕЗНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ (СНССЯ)**

**У пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше с как минимум одним СС фактором риска, получавших препарат КСЕЛЬЖАНС в дозе 5 мг два раза в сутки или препарат КСЕЛЬЖАНС в дозе 10 мг два раза в сутки, наблюдалась более высокая частота СНССЯ (определяемых как смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания, инфаркт миокарда и инсульт), по сравнению с пациентами, получавшими блокаторы ФНО. Пациенты, которые курят в настоящее время или курили в прошлом, подвергаются дополнительному повышенному риску. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда или инсульт, прием препарата КСЕЛЬЖАНС следует прекратить.**

Перед началом или продолжением терапии препаратом КСЕЛЬЖАНС следует взвесить пользу и риски для конкретного пациента, особенно у пациентов, которые курят в настоящее время или курили в прошлом, а также у пациентов с другими СС факторами риска. Информировать пациентов о симптомах серьезных СС явлений.

**ТРОМБОЗ**

**У пациентов, получавших КСЕЛЬЖАНС и другие ингибиторы янус-киназы, применяемые для лечения воспалительных заболеваний, наблюдались случаи развития тромбоза, включая тромбоэмболию легочной артерии, тромбоз глубоких вен и артериальный тромбоз. Многие из этих явлений были серьезными, а некоторые имели летальный исход. У пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше с как минимум одним фактором риска СС заболеваний, получавших препарат КСЕЛЬЖАНС в дозе 5 мг два раза в сутки, по сравнению с препаратом КСЕЛЬЖАНС в дозе 10 мг два раза в сутки или блокаторами ФНО в большом продолжающемся пострегистрационном исследовании, наблюдалось увеличение частоты возникновения этих явлений. Следует избегать применения препарата КСЕЛЬЖАНС у пациентов, подверженным риску. Прекратить терапию препаратом КСЕЛЬЖАНС и незамедлительно обследовать пациентов с симптомами тромбоза.**

Препарат КСЕЛЬЖАНС в дозе 10 мг два раза в сутки не рекомендуется для лечения РА или ПсА. В долгосрочном продленном исследовании ЯК было зарегистрировано пять случаев тромбоэмболии легочной артерии у пациентов, принимавших препарат КСЕЛЬЖАНС в дозе 10 мг два раза в сутки, включая один летальный исход у пациента с распространенным злокачественным новообразованием. Для лечения ЯК препарат КСЕЛЬЖАНС следует применять в самой низкой эффективной дозе и в течение минимально возможного периода времени, необходимого для достижения/поддержания терапевтического ответа.

ПЕРФОРАЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В клинических исследованиях были зарегистрированы случаи перфорации желудочно-кишечного тракта, хотя роль ингибирования JAK в развитии этих явлений неизвестна. В этих исследованиях многие пациенты с ревматоидным артритом получали фоновую терапию нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). Не было заметной разницы в частоте возникновения случаев перфорации желудочно-кишечного тракта между группами, получавшими плацебо и препарат КСЕЛЬЖАНС, в клинических исследованиях у пациентов с ЯК, при этом многие из них получали фоновую терапию кортикостероидами. Препарат КСЕЛЬЖАНС следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском прободения желудочно-кишечного тракта (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе или пациентов, принимающих НПВС).

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Ангионевротический отек и крапивница, которые могут отражать гиперчувствительность к препарату, наблюдались у пациентов, получавших препарат КСЕЛЬЖАНС; при этом некоторые явления были серьезными. Если возникает серьезная реакция гиперчувствительности, следует незамедлительно прекратить прием тофацитиниба, выполняя при этом оценку потенциальной причины или причин реакции.

ОТКЛОНЕНИЯ ОТ НОРМЫ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗОВ

**Отклонения от нормы количества лимфоцитов:** в первый месяц применения терапия препаратом КСЕЛЬЖАНС ассоциировалась с начальным лимфоцитозом с последующим постепенным уменьшением среднего количества лимфоцитов. Следует избегать применения препарата КСЕЛЬЖАНС у пациентов с количеством лимфоцитов меньше 500 клеток/мм3. Если подтвержденное абсолютное количество лимфоцитов у пациента составляет менее 500 клеток/мм3, лечение препаратом КСЕЛЬЖАНС не рекомендуется. Риск развития инфекции может повышаться с увеличением степени лимфопении, и при оценке индивидуального риска развития инфекции у пациента следует уделять внимание количеству лимфоцитов. Количество лимфоцитов определяют на исходном уровне и затем через каждые 3 месяца.

**Нейтропения:** лечение препаратом КСЕЛЬЖАНС сопровождалось повышением частоты возникновения нейтропении (меньше 2000 клеток/мм3), по сравнению с плацебо. Следует избегать начала применения препарата КСЕЛЬЖАНС у пациентов с подтвержденным АКН менее 1000 клеток/мм3. У пациентов со стойким снижением АКН до уровня 500–1000 клеток/мм3 следует приостановить терапию препаратом КСЕЛЬЖАНС до тех пор, пока АКН не достигнет значения большего или равного 1000 клеток/мм3. У пациентов с АКН менее 500 клеток/мм3 лечение препаратом КСЕЛЬЖАНС не рекомендуется. Количество нейтрофилов определяют на исходном уровне и после 4–8 недель лечения, а затем каждые 3 месяца.

**Анемия:** следует избегать применения препарата КСЕЛЬЖАНС у пациентов с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл. У пациентов, уровень гемоглобина у которых упал ниже 8 г/дл, или у которых падение уровня гемоглобина за период лечения превысило 2 г/дл, лечение препаратом КСЕЛЬЖАНС следует приостановить. Уровень гемоглобина измеряют на исходном уровне, спустя 4–8 недель лечения и затем каждые 3 месяца.

**Повышение уровня печеночных ферментов:** применение препарата КСЕЛЬЖАНС сопровождалось более частым повышением уровней печеночных ферментов по сравнению с плацебо. Большинство из этих отклонений от нормы наблюдались в исследованиях с фоновой терапией БПВП (в основном метотрексатом). Если подозревается лекарственное поражение печени, лечение КСЕЛЬЖАНСОМ следует приостановить до исключения этого диагноза. Для выявления потенциальных случаев лекарственного повреждения печени рекомендуется выполнять рутинный мониторинг биохимических показателей функции печени и незамедлительно устанавливать причины повышения уровней печеночных ферментов.

**Повышение уровней липидов:** лечение препаратом КСЕЛЬЖАНС сопровождалось дозозависимым повышением показателей содержания липидов, включая уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Максимальное влияние на эти показатели обычно наблюдалось через 6 недель. Клинически значимых изменений в соотношении холестерина ЛПНП/ЛПВП не отмечалось. Лечение пациентов с гиперлипидемией следует проводить в соответствии с клиническими рекомендациями. Оценку липидных показателей следует проводить приблизительно через 4–8 недель после начала терапии препаратом КСЕЛЬЖАНС.

ВАКЦИНАЦИЯ

Следует избегать введения живых вакцин во время лечения препаратом КСЕЛЬЖАНС. Интервал между вакцинацией живыми вакцинами и началом терапии тофацитинибом должен отвечать требованиям действующих руководств по вакцинации в отношении иммунодепрессантных средств. Ревакцинацию следует проводить согласно действующим рекомендациям по иммунизации до начала лечения препаратом КСЕЛЬЖАНС.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ИЛИ ПОЧЕК

Применение препарата КСЕЛЬЖАНС у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не рекомендуется. Для пациентов с умеренным нарушением функции печени или умеренным или тяжелым нарушением функции почек, принимающих препарат КСЕЛЬЖАНС в дозе 5 мг два раза в сутки следует снизить дозу до 5 мг один раз в сутки. Для пациентов с ЯК и умеренным нарушением функции печени или умеренным или тяжелым нарушением функции почек, принимающих препарат КСЕЛЬЖАНС в дозе 10 мг два раза в сутки, следует снизить дозу до 5 мг два раза в сутки.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Наиболее частыми неблагоприятными реакциями были серьезные инфекции. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в течение первых 3 месяцев в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с РА, получавших препарат КСЕЛЬЖАНС в дозе 5 мг два раза в сутки и плацебо соответственно (возникшими у 2 % или более пациентов, получавших препарат КСЕЛЬЖАНС с БПВП или без таковых), были инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, диарея, головная боль и артериальная гипертензия. Профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активной стадией ПсА, получавших лечение препаратом КСЕЛЬЖАНС, согласуется с профилем безопасности, установленным у пациентов с РА.

Нежелательными реакциями, зарегистрированными у ≥ 5 % пациентов, получавших препарат КСЕЛЬЖАНС в дозах 5 мг или 10 мг два раза в сутки, и возникавшими с частотой на ≥ 1 % выше, чем у пациентов, получавших плацебо, в клинических исследованиях индукционной или поддерживающей терапии при ЯК, были назофарингит, повышенный уровень холестерина, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, сыпь, диарея и опоясывающий герпес.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Имеющихся данных о применении препарата КСЕЛЬЖАНС у женщин во время беременности недостаточно для установления связанного с этими препаратами риска основных врожденных пороков развития, выкидыша или неблагоприятных исходов для матери либо плода. Существуют риски для матери во время беременности и вынашиваемого плода, ассоциированные с ревматоидным артритом и ЯК. В исследованиях на животных применение тофацитиниба в дозе, в 6,3 раза превышающей максимальную рекомендуемую дозу 10 мг два раза в сутки, продемонстрировало неблагоприятные результаты для эмбриофетального развития. Значимость этих результатов для женщин, способных к деторождению, неясна. Для женщин детородного возраста следует рассмотреть возможность планирования и предотвращения беременности.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\* Если не указано иное, термин «КСЕЛЬЖАНС» в важной информации по безопасности относится к препаратам КСЕЛЬЖАНС, КСЕЛЬЖАНС XR и КСЕЛЬЖАНС в форме раствора для перорального применения.