
Ксельжанс® (тофацитиниб)

БРОШЮРА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Данная брошюра предназначена для специалистов здравоохранения и содержит рекомендации в отношении порядка назначения лекарственного препарата тофацитиниб, включая оценку индивидуальных характеристик пациента и факторов риска, которые необходимо учитывать при назначении препарата, указаний по мониторингу лабораторных показателей, предупреждений и мер предосторожности, консультированию пациентов, а также в отношении порядка предоставления информации о выявленных нежелательных явлениях.

Брошюра для медицинских работников

Ксельжанс® (тофацитиниб)

Этот лекарственный препарат является объектом дополнительного мониторинга безопасности. Это позволит быстро идентифицировать новую информацию о безопасности. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Версия: 2.1 Дата утверждения:

Руководство по дозированию, применению, мониторингу и управлению рисками

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Ревматоидный артрит

Применение препарата Ксельжанс® в комбинации с метотрексатом (МТ) показано для лечения умеренного или тяжелого активного ревматоидного артрита (РА) у взрослых пациентов, у которых наблюдался неадекватный ответ или непереносимость одного или более базисных противоревматических препаратов.

Ксельжанс® может назначаться в качестве монотерапии в случае непереносимости МТ или когда лечение МТ нецелесообразно.

Псориатический артрит

Применение препарата Ксельжанс® в комбинации с МТ показан для лечения активного псориатического артрита (ПсА) у взрослых пациентов, у которых наблюдался неадекватный ответ или непереносимость терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП).

Анкилозирующий спондилоартрит

Применение тофацитиниба показано для лечения взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС), у которых наблюдался неадекватный ответ на

традиционную терапию.

Язвенный колит

Применение препарата Ксельжанс® показано для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью традиционной терапии либо биологических препаратов.

Ювенильный идиопатический артрит

Применение препарата Ксельжанс®/ показано для лечения активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (пЮИА) (полиартрита с положительным [RF+] или отрицательным [RF-] ревматоидным фактором и распространенного олигоартрита), а также ювенильного псориатического артрита (юПсА) у пациентов в возрасте от 2-х лет которых наблюдался неадекватный ответ на предшествующую терапию БПВП.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Ревматоидный артрит и псориатический артрит

Рекомендуемая доза при РА и ПсА составляет 5 мг в таблетках, покрытых пленочной оболочкой два раза в сутки. Данную дозу не следует превышать.

Лекарственная форма с модифицированным высвобождением (РА и ПсА)

При РА и ПсА рекомендуемая доза составляет 11 мг таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой один раз в сутки, которую не следует превышать. Терапия препаратом Ксельжанс® в дозе 5 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, может быть заменена на прием препарата Ксельжанс®/ в дозе 11 мг один раз в сутки в таблетках с модифицированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой на следующий день после применения последней дозы препарата в любой таблетированной форме и наоборот. Применение препарата Ксельжанс® 11 мг один раз в сутки таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, продемонстрировало фармакокинетическую эквивалентность терапии препаратом Ксельжанс® 5 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой.

Анкилозирующий спондилит

Рекомендуемой дозой тофацитиниба является 5 мг два раза в сутки.
Рекомендуемая доза 11 мг – одна таблетка один раз в сутки.

Язвенный колит

Индукционная терапия ЯК (с 0 по 8 неделю с продлением до 16 недели, при необходимости)

Рекомендуемой дозой при ЯК является 10 мг в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, применяемые внутрь два раза в сутки в рамках индукционной терапии в течение 8 недель. У пациентов, у которых не удалось достичь адекватного терапевтического эффекта к 8 неделе, индукционная терапия в дозе 10 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, может быть продлена на дополнительные 8 недель (до общей

продолжительности 16 недель) с последующим приемом поддерживающей дозы 5 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой. У любого пациента, у которого к 16 неделе не наблюдаются признаки терапевтического ответа, индукционную терапию препаратом Ксельжанс® следует прекратить.

Поддерживающая терапия ЯК (постиндукционный период)

Рекомендуемой дозой для поддерживающей терапии является 5 мг тофацитиниба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, принимаемых внутрь два раза в сутки.

Не рекомендуется применение тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, для поддерживающей терапии у пациентов с ЯК, у которых имеются известные факторы риска возникновения явлений венозной тромбоэмболии (ВТЭ), значимых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (ЗССНЯ) и новообразований, за исключением случаев, когда не существует подходящего альтернативного лечения.

Применение тофацитиниба внутрь в дозе 10 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, может рассматриваться у пациентов с ЯК в отсутствие повышенного риска ВТЭ, ЗССНЯ и новообразований в случаях, если у больного наблюдается снижение ответа на тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, и отсутствие ответа на альтернативные варианты лечения язвенного колита, например, терапию ингибиторами фактора некроза опухоли (ингибиторами ФНО). Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в качестве поддерживающей терапии должен применяться в течение как можно более короткого периода времени. Следует использовать наименьшую эффективную дозу, необходимую для поддержания ответа.

У пациентов, у которых наблюдался ответ на лечение препаратом Ксельжанс®, терапия кортикостероидами может быть уменьшена и/или отменена в соответствии с методами лечения.

Возобновление терапии при ЯК

Если терапия прерывается, можно рассматривать вопрос о возобновлении лечения препаратом Ксельжанс®. В случае предшествующего ответа может рассматриваться повторная индукционная терапия препаратом Ксельжанс® 10 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой. Во время клинических исследований было выявлено, что период перерыва в лечении возможен на интервал до 1 года. Эффективность может быть восстановлена при 8-недельной терапии в дозе 10 мг в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, два раза в сутки.

Полиартикулярный ЮИА и ювенильный ПсА (пациенты в возрасте 2 лет и старше)

Тофацитиниб может назначаться в комбинации с метотрексатом (МТ) или в качестве монотерапии при непереносимости МТ или нецелесообразности дальнейшей терапии МТ.

Рекомендуемая доза для пациентов в возрасте 2 лет и старше зависит от массы тела:

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

Масса тела (кг)	Режим дозирования
10 - < 20	3,2 мг (3,2 мл раствора для приема внутрь) два раза в сутки
20 - < 40	4 мг (4 мл раствора для приема внутрь) два раза в сутки
≥ 40	5 мг (5 мл раствора для приема внутрь или 5 мг в таблетках, покрытых пленочной оболочкой) два раза в сутки

Пациенты с массой тела ≥ 40 кг, получающие раствор для приема тофацитиниба внутрь в дозе 5 мл два раза в сутки, могут быть переведены на прием тофацитиниба 5 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой. Пациенты с массой тела < 40 кг не могут быть переведены с применения тофацитиниба в виде раствора для приема внутрь.

Лечение препаратом Ксельжанс® больных РА, ПсА, АС, ЯК и ЮИА должно начинаться и контролироваться лечащим врачом, имеющим опыт диагностики и лечения соответствующих заболеваний.

Следует избегать применения препарата Ксельжанс® в сочетании с биологическими препаратами и сильными иммунодепрессантами из-за возможности усиления иммуносупрессии и увеличения риска развития инфекций.

Прекращение приема при АС

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клиническое улучшение при АС проявляется в течение 16 недель после начала лечения тофацитинибом. Следует пересмотреть вопрос о продолжении терапии у пациента, у которого не наблюдается терапевтического улучшения в течение данного периода времени.

Рекомендации по применению

Противопоказания к применению

- Повышенная чувствительность к действующему(-им) веществу(-ам) или к любому из вспомогательных компонентов, перечисленных в Общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП).
- Активный туберкулез (ТБ) или другие серьезные инфекции, например сепсис или оппортунистические инфекции.
- Тяжелая степень нарушения функции печени.
- Беременность и лактация.

Применение у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

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

Учитывая повышенный риск развития серьезных инфекций, возникновения инфаркта миокарда и злокачественных новообразований при применении препарата Ксельжанс® у пациентов старше 65 лет, Ксельжанс® следует назначать только, если нет подходящих альтернативных методов лечения.

Пациенты с нарушением функции почек

- Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) или средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) не требуется.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин): дозу препарата следует снизить до 5 мг один раз в сутки, если показанной дозой при нормальной функции почек является 5 мг два раза в сутки или 11 мг один раз в сутки в таблетках с пролонгированным высвобождением (показаны при РА). У больных ЯК доза препарата должна быть снижена до 5 мг два раза в сутки при показанной в условиях нормальной функции почек дозе 10 мг два раза в сутки. Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек должны продолжать получать сниженную дозу препарата даже после гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени

- У пациентов с легкой степенью нарушения функции печени коррекции дозы препарата не требуется (класс А по Чайлд-Пью).
- Умеренная степень нарушения функции печени (класс В по Чайлд-Пью): дозу препарата следует снизить до 5 мг один раз в сутки, если показанной дозой при нормальной функции печени является 5 мг два раза в сутки или 11 мг один раз в сутки таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (показаны при РА). У пациентов с ЯК дозу препарата необходимо снизить до 5 мг два раза в сутки при показанной в условиях нормальной функции печени дозе 10 мг два раза в сутки.
- Ксельжанс® не следует использовать у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени (класс С по Чайлд-Пью).

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность препарата Ксельжанс® у детей младше 2 лет с пЮИА и юПсА не установлена. Данные отсутствуют.

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

Только у пациентов детского возраста: Данные свидетельствуют о том, что терапевтическое

улучшение появляется в течение 18 недель после начала лечения тофацитинибом. Следует пересмотреть продолжение терапии у пациента, у которого не наблюдается терапевтического улучшения в течение этого периода времени.

Беременность и грудное вскармливание

- Применение препарата Ксельжанс® во время беременности противопоказано.
- Применение препарата Ксельжанс® во время грудного вскармливания противопоказано.

Женщины с репродуктивным потенциалом

- Женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время лечения препаратом Ксельжанс® и по меньшей мере 4 недели после приема последней дозы препарата.

Перед назначением препарата Ксельжанс®

Обсудите с пациентом возможные риски, используя **памятку для пациента и перечень контрольных вопросов** перед началом лечения препаратом Ксельжанс® (дополнительную информацию см. в приложенном перечне контрольных вопросов).

- Тофацитиниб следует применять только в случае отсутствия других альтернативных методов лечения у пациентов в возрасте 65 лет и старше;
- У пациентов, с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, которые курят в настоящее время или курили в прошлом);
- У пациентов, с факторами риска развития злокачественных новообразований (например, злокачественная опухоль в настоящее время или злокачественное новообразование в анамнезе).

- Принимая во внимание повышенный риск серьезных инфекций, инфаркта миокарда, злокачественных новообразований и летального исхода у пациентов старше 65 лет при применении тофацитиниба, препарат следует назначать только в случае отсутствия других доступных подходящих альтернативных методов лечения.
- Требуется соблюдать осторожность при применении у пациентов с факторами риска ВТЭ.
- Тщательно оцените риски и пользу лечения препаратом Ксельжанс® у пациентов с наиболее высоким риском развития серьезных инфекций, включая пациентов:
 - с рецидивирующими инфекциями,
 - после контакта с туберкулезом (ТБ) в анамнезе,
 - имеющих в анамнезе серьезные или оппортунистические инфекции,
 - которые проживали или путешествовали в районах эндемичных по ТБ или микозам,
 - с сопутствующими заболеваниями, которые могут предрасполагать к развитию инфекций, например, сахарный диабет.

-
- Оцените вероятность и проведите обследование пациента на наличие латентной или активной ТБ-инфекции. Пациентам с латентным ТБ перед назначением препарата Ксельжанс® следует провести стандартную противотуберкулезную терапию.
 - Все пациенты, особенно с пЮИА и юПсА, должны быть привиты по возрасту необходимыми вакцинами в соответствии с локальными рекомендациями по иммунизации. В клинических исследованиях при применении препарата Ксельжанс® наблюдались случаи реактивации вирусной и герпес-вирусной инфекции (например, опоясывающий герпес). Риск возникновения опоясывающего герпеса, вероятно, выше у пациентов из Японии и Кореи, получающих Ксельжанс®.
 - Должен быть выполнен скрининг в отношении вирусных гепатитов в соответствии с клиническими рекомендациями.
 - Оцените возникновение сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов, в том числе в возрасте старше 65 лет, пациентов, которые курят или курили в прошлом, у пациентов с ишемическими заболеваниями сердца и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.
 - Назначайте тофацитиниб только в том случае, если нет подходящих альтернативных методов лечения.
 - Оцените факторы риска развития злокачественных новообразований у пациентов, в том числе в возрасте старше 65 лет, пациентов, которые курят или курили в прошлом, другие факторы риска возникновения злокачественных новообразований (например, злокачественное новообразование в настоящее время или в анамнезе, кроме успешно вылеченного немеланомного рака кожи).
 - Назначайте тофацитиниб только в том случае, если нет других подходящих альтернативных методов лечения.
 - Проверьте лабораторные показатели пациента, в том числе лимфоциты, нейтрофилы, гемоглобин, липиды и ферменты печени. Не рекомендуется начинать лечение у пациентов с:
 - Низким абсолютным числом лимфоцитов (<750 клеток/ мм^3);
 - Низким абсолютным числом нейтрофилов (<1000 клеток/ мм^3 у взрослых пациентов и <1200 клеток/ мм^3 у пациентов детского возраста);
 - Низкий гемоглобин (<9 г/дл у взрослых пациентов и <10 г/дл у пациентов детского возраста).

Пациентам, получающим терапию препаратом Ксельжанс®, должна быть выдана памятка для пациента.

Врачам, назначающим препарат, будет предоставлено достаточное количество памяток для выдачи пациентам (через каналы поставок местного офиса Пфайзер в стране). Дополнительные копии можно скачать с веб-сайта для медицинских работников (дополнительную информацию см. в разделе «Информирование о рисках»).

Пациентам следует рекомендовать держать данную памятку при себе в течение не менее 2 месяцев после приема последней дозы препарата Ксельжанс®.

Контроль лабораторных показателей:

Лабораторные показатели	Регулярный мониторинг	Значение лабораторного показателя	Рекомендуемые действия
Лимфоциты (АЧЛ)	Исходно, затем каждые 3 месяца	750 и более клеток/мм ³	Продолжить применение той же дозы
		В диапазоне от 500 до 750 клеток/мм ³ (подтверждено результатами повторного исследования)	Следует уменьшить дозу или прервать терапию. У пациентов, получающих Ксельжанс® в дозе 5 мг два раза в сутки или 11 мг один раз в сутки таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, применение препарата следует приостановить. У пациентов с ЯК, получающих Ксельжанс® в дозе 10 мг два раза в сутки, необходимо снизить дозу препарата Ксельжанс® до 5 мг два раза в сутки. Если АЧЛ выше 750, возобновите терапию согласно клинической целесообразности.
		Менее 500 клеток/мм ³ (подтверждено результатами повторного исследования)	Следует прекратить применение.

Лабораторные показатели	Регулярный мониторинг	Значение лабораторного показателя	Рекомендуемые действия
Нейтрофилы (АЧН)	Исходно, через 4-8 недель лечения, затем каждые 3 месяца	АЧН более 1000 клеток/мм ³	Продолжить применение той же дозы
		АЧН 500–1000 клеток/мм ³ (подтверждено результатами повторного исследования)	При стойком снижении в этом диапазоне следует уменьшить дозу или прервать терапию. У пациентов, получающих Ксельжанс® в дозе 5 мг два раза в сутки или 11 мг один раз в сутки в таблетках с пролонгированным высвобождением, применение препарата следует прекратить. У пациентов с ЯК, получающих Ксельжанс® в дозе 10 мг два раза в сутки, необходимо снизить дозу препарата Ксельжанс® до 5 мг два раза в сутки. Если АЧН выше 1000 клеток/мм ³ , возобновите терапию согласно клинической целесообразности.
		АЧН менее 500 клеток/мм ³ (подтверждено результатами повторного исследования)	Следует прекратить применение
Гемоглобин	Исходно, через 4-8 недель лечения, затем каждые 3 месяца	Снижение не более чем на 2 г/дл или уровень не менее 9,0 г/дл	Продолжить применение той же дозы
		Снижение более чем на 2 г/дл или уровень менее 8,0 г/дл (подтверждено повторным лабораторным анализом)	Прервать применение до нормализации уровня гемоглобина
Липиды	Через 8 недель после начала терапии	НП	Ведение в соответствии с клиническими рекомендациями по коррекции гиперлипидемии
Ферменты печени	Рутинный мониторинг	НП	С целью установления возможных случаев лекарственного поражения печени после начала лечения рекомендован регулярный контроль показателей функции печени и своевременное обследование в отношении причин повышения активности ферментов печени

АЧЛ= абсолютное число лимфоцитов; АЧН=абсолютное число нейтрофилов; НП=не применимо

Особые указания и меры предосторожности

Применение в сочетании с другими лекарственными препаратами

Комбинированное применение препарата Ксельжанс® не изучалось, и следует избегать его использования у пациентов в сочетании с биологическими препаратами, такими как

антагонисты ФНО, антагонисты IL-1R, антагонисты IL-6R, моноклональные антитела к CD20, антагонисты IL-17, антагонисты IL-12/IL-23, антиинтегрины и селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также сильными иммунодепрессантами, например, азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин и такролимус, из-за возможного усиления иммуносупрессии и увеличения риска развития инфекции.

В клинических исследованиях РА отмечалась более высокая частота нежелательных явлений при применении комбинации препарата Ксельжанс® с МТ по сравнению с монотерапией препаратом Ксельжанс®.

Применение у пациентов 65 лет и старше

Принимая во внимание повышенный риск возникновения серьезных инфекций, инфаркта миокарда, злокачественных новообразований и летального исхода при использовании препарата Ксельжанс® у пациентов 65 лет и старше, Ксельжанс® следует назначать в том случае, если нет других подходящих альтернативных методов лечения.

Венозные тромбозы (ВТЭ)

У взрослых пациентов, принимающих Ксельжанс®, наблюдались серьезные явления венозной тромбозы (ВТЭ), включая тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), некоторые случаи с летальным исходом, а также тромбоз глубоких вен (ТГВ). В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, имеющими хотя бы один дополнительный фактор риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, наблюдался повышенный риск возникновения ВТЭ при применении препарата Ксельжанс® в сравнении с ингибиторами ФНО. Большинство этих событий были серьезными, и некоторые случаи ТЭЛА привели к летальным исходам.

Ксельжанс® следует применять с осторожностью у пациентов с известными факторами риска ВТЭ, независимо от показаний к применению и дозировки.

Факторы риска ВТЭ включают:

- ВТЭ в анамнезе,
- пациенты, перенесшие обширное хирургическое вмешательство,
- иммобилизацию,
- инфаркт миокарда (в течение последних 3 месяцев),
- сердечную недостаточность,
- применение комбинированных гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии,
- наследственные нарушения свертывания крови,
- злокачественные новообразования.

Также следует учитывать дополнительные факторы риска ВТЭ, такие как возраст, ожирение (ИМТ ≥ 30), сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение. Во время лечения тофацитинибом следует периодически проводить повторную оценку пациентов для анализа изменения риска ВТЭ.

Не рекомендуется применение препарата Ксельжанс® в дозе 10 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, для поддерживающей терапии у пациентов с ЯК, у которых имеются известные факторы риска ВТЭ, за исключением случаев, когда нет

подходящего альтернативного метода лечения.

Пациенты должны быть проинформированы о возможных симптомах ВТЭ и о необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью в случае возникновения этих симптомов. Пациенты с признаками и симптомами ВТЭ должны быть своевременно обследованы, и прием препарата Ксельжанс® следует прекратить у пациентов с подозрением на ВТЭ, независимо от дозировки или показаний к применению.

Серьезные инфекции

У пациентов, получающих тофацитиниб, отмечены серьезные и иногда инфекции с летальным исходом, вызванные бактериями, микобактериями, возбудителями инвазивных микозов, вирусами и другими оппортунистическими патогенами.

Наиболее частыми серьезными инфекциями, которые наблюдались при применении препарата Ксельжанс®, были пневмония, целлюлит, опоясывающий герпес, инфекции мочевыводящих путей, дивертикулит и аппендицит. Среди оппортунистических инфекций при применении препарата Ксельжанс® регистрировались ТБ и другие микобактериальные инфекции, криптококкоз, гистоплазмоз, кандидоз пищевода, мультидерматомный опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция, ВК-вирусные инфекции и листериоз. У некоторых пациентов чаще наблюдались диссеминированные, а не местные инфекции, и пациенты часто принимали сопутствующие иммуномодулирующие препараты, такие как МТ или кортикостероиды, которые в дополнение к ревматоидному артриту или псориатическому артриту могут предрасполагать к инфекциям. Также могут возникать другие серьезные инфекции, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, кокцидиоидомикоз). Риск оппортунистических инфекций выше в регионах Азии.

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после лечения препаратом Ксельжанс®. Если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис, лечение необходимо прекратить. У пациента, у которого при лечении препаратом Ксельжанс® развилась повторная инфекция, следует провести своевременное и полное диагностическое обследование, необходимое у иммунокомпрометированных больных, начать соответствующую противомикробную терапию с тщательным наблюдением за состоянием пациента.

При применении препарата Ксельжанс® для лечения пациентов следующих групп рекомендуется соблюдать осторожность:

- Пожилые люди и пациенты с сахарным диабетом, учитывая дополнительный риск к появлению инфекций в данных группах.
- Пациенты с хроническими заболеваниями легких в анамнезе, поскольку они могут быть более чувствительны к появлению инфекций.
- Пациенты с лимфопенией.

У пациентов старше 65 лет Ксельжанс® следует использовать только в том случае, если нет других подходящих альтернативных методов лечения.

Туберкулез

Перед началом применения препарата Ксельжанс® у следующих групп пациентов следует учитывать риск и пользу терапии:

- имевшие контакт с больным ТБ
- проживавших или посещавших районы эндемичных по ТБ или микозам.

Пациенты должны быть обследованы и проанализированы на латентную или активную инфекцию до и во время применения препарата Ксельжанс® в соответствии с локальными рекомендациями.

Реактивация вирусных инфекций

В клинических исследованиях препарата Ксельжанс® наблюдались случаи реактивации вирусных инфекций и вируса герпеса (например, опоясывающий герпес). Среди пациентов, получавших Ксельжанс®, частота возникновения опоясывающего герпеса увеличивается у следующих категориях пациентов:

- Японские и корейские пациенты.
- Пациенты с абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) менее 1000 клеток/мм³.
- Пациенты с длительно текущим РА, ранее получавшие два или более биологических БПВП.
- Пациенты с ЯК, получавшие препарат в дозе 10 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой.

Значимые сердечно-сосудистые нежелательные явления (включая инфаркт миокарда)

У взрослых пациентов, применявших Ксельжанс®, наблюдались значимые сердечно-сосудистые нежелательные явления (ЗССНЯ).

В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов РА в возрасте 50 лет и старше, по меньшей мере с одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска, при применении препарата Ксельжанс® наблюдалась повышенная частота возникновения инфаркта миокарда по сравнению с ингибиторами ФНО.

У пациентов 65 лет и старше, которые курят или курили в прошлом, а также у пациентов с ишемической болезнью сердца в анамнезе и с другими факторами сердечно-сосудистого риска тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения.

Пациентам необходимо объяснить, как распознавать возможные симптомы возникновения ИМ, и в случае выявления таковых незамедлительно обратиться за медицинской помощью.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания

Тофацитиниб может влиять на защиту организма против злокачественных

новообразований.

В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО наблюдалось увеличение частоты возникновения злокачественных новообразований, в частности немеланомный рак кожи (НМРК), рак легкого и лимфомы.

Возникновение НМРК, рака легкого и лимфомы у пациентов, получавших тофацитиниб, также наблюдались в других клинических исследованиях и в пострегистрационном применении.

В клинических исследованиях и в пострегистрационном применении отмечались другие злокачественные новообразования, такие как рак молочной железы, меланому, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы.

У пациентов 65 лет и старше, которые курят или курили в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска возникновения злокачественных новообразований (например, текущие или имеющиеся в анамнезе злокачественные новообразования, кроме успешно вылеченного немеланомного рака кожи) тофацитиниб следует применять только в случае отсутствия подходящих альтернативных методов лечения.

Пациентам с повышенным риском рака кожи рекомендуется периодическое обследование кожи.

Интерстициальные заболевания легких

У пациентов с РА, получавших Ксельжанс® в клинических исследованиях и пострегистрационном применении, сообщалось о случаях интерстициальных заболеваний легких (некоторые из которых привели к летальному исходу), хотя роль ингибирования Янус-киназ (ЯК) в развитии этих событий не известна. Известно, что пациенты с РА, проживающие в Азии, имеют более высокий риск развития интерстициальных заболеваний легких, поэтому следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов.

Перфорация органов желудочно-кишечного тракта

В клинических исследованиях регистрировались случаи перфорации органов желудочно-кишечного тракта, хотя роль ингибирования Янус-киназ в возникновении данных событий не известна.

Ксельжанс® следует применять с осторожностью у пациентов, которые могут иметь повышенный риск развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта (например, пациенты с дивертикулитом в анамнезе, пациенты, одновременно принимающие кортикостероиды и/или нестероидные противовоспалительные препараты). Пациенты с новыми появившимися признаками и симптомами со стороны органов брюшной полости должны быть безотлагательно обследованы с целью раннего выявления перфорации органов желудочно-кишечного тракта.

Вакцинация

- Рекомендуется перед началом терапии препаратом Ксельжанс®, чтобы все пациенты,

особенно с пЮИА и юПсА, были привиты по возрасту необходимыми вакцинами в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации.

- Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с терапией препаратом Ксельжанс®. При решении об использовании живых вакцин перед лечением препаратом Ксельжанс® необходимо учитывать имеющуюся иммуносупрессию у конкретного пациента.
- В соответствии с рекомендациями по вакцинации следует рассмотреть вопрос о профилактической вакцинации против опоясывающего герпеса. Особое внимание следует уделять пациентам с длительно текущим ревматоидным артритом, которые ранее получали два или более биологических БПВП. Если вводится живая вакцина против опоясывающего герпеса, ее следует вводить только пациентам с известным анамнезом в отношении ветряной оспы или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы (ВВО. Если наличие ветряной оспы в анамнезе считается сомнительным или ненадежным, рекомендовано проведение анализ на наличие антител к ВВО
- Вакцинация живыми вакцинами должна быть проведена по меньшей мере за 2 недели, а предпочтительнее за 4 недели до начала терапии препаратом Ксельжанс® либо в соответствии с действующими рекомендациями по вакцинации при применении иммуномодулирующих лекарственных средств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О НАЗНАЧЕНИИ ПРЕПАРАТА КСЕЛЬЖАНС® СМОТРИТЕ В ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Консультирование пациентов

Для Вас важно обсудить риски, связанные с применением препарата Ксельжанс®, с Вашими пациентами и, в соответствующих случаях, с лицами, осуществляющими уход за ними.

Памятка для пациента была разработана, чтобы помочь пациентам понять риски, которые могут возникнуть на фоне терапии препаратом Ксельжанс®, и для напоминания им о необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью, в случае возникновения у них каких-либо перечисленных признаков и симптомов.

Врачу важно:

- выдавать памятки каждому пациенту, которому назначен Ксельжанс®;
- напоминать пациентам об использовании памятки для пациента;
- обсудить возможные риски с каждым пациентом и убедиться в понимании

пациентом возникновения потенциальных рисков во время лечения;

- убедиться, что пациенты носят с собой памятки для пациента, особенно при посещении врачей и/или отделений неотложной помощи.

Вы должны напоминать пациентам о необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью, если у них возникнут какие-либо из следующих признаков и симптомов.

- Внезапно возникшая одышка или затрудненное дыхание, боль в грудной клетке или боль в верхней части спины, отек ног или рук, боль или болезненная чувствительность в ногах, покраснение или изменение цвета ног или рук на фоне приема препарата Ксельжанс[®], так как это может быть признаками появления тромба в легких или венах.
- Возникновение возможных симптомов аллергических реакций, таких как чувство стеснения в грудной клетке, свистящее дыхание, сильное головокружение или чувство дурноты, отек губ, языка или горла, зуд или кожная сыпь при приеме препарата Ксельжанс[®] или вскоре после приема препарата Ксельжанс[®].
- Развитие симптомов инфекции, таких как жар, длительный кашель, потеря веса или чрезмерная утомляемость (усталость).
- Развитие симптомов опоясывающего герпеса, например, болезненная кожная сыпь или волдыри.
- Был тесный контакт с больным туберкулезом.
- Появление сильной боли или стеснения в грудной клетке (которые могут отдавать в руки, челюсть, шею и спину), чувство нехватки воздуха, холодный пот, чувство дурноты или внезапное головокружение, так как эти признаки могут свидетельствовать о сердечном приступе.
- Отмечается рост какого-либо нового образования на коже или какие-либо изменения имеющихся родинок или пятен.
- Возникновение симптомов интерстициальных заболеваний легких, таких как одышка.
- Возникновение признаков и симптомов со стороны брюшной полости, таких как боль в желудке, боль в животе, появление крови в кале или какие-либо изменения в работе кишечника сопровождающимися жаром.
- Пожелтение кожи, тошнота или рвота.
- Планирование вакцинации. Во время лечения препаратом Ксельжанс[®] пациентам не следует получать определенные типы вакцин.
- Беременность или планируемая беременность.

Чтобы заказать дополнительные экземпляры памятки для пациента, позвоните по телефону или запросите по электронной почте представителя держателя регистрационного

удостоверения:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»
123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287-50-00
Эл.почта: Russia@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан
Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, пр. Н.Назарбаева, д. 100/4
Тел.: +7 (727) 250 09 16
Электронная почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

Сообщение о нежелательных реакциях

Если Вам стало известно о развитии нежелательных реакций сообщите об этом в государственный уполномоченный орган Вашей страны через национальную систему отчетности стран Евразийского экономического союза по контактам ниже:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1.
Тел.: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан:

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")
Тел.: +7 (7172) 235-135
Электронная почта: farm@dari.kz

План управления рисками

Система управления рисками, описанная в плане управления рисками представляет собой комплекс действий и мер по фармаконадзору в соответствии с требованиями • РЕШЕНИЯ № 87 от 03 ноября 2016 г. «ПРАВИЛА НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ФАРМАКОНАДЗОРА (GVP) ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА» с учетом изменений и дополнений принятых Решением Совета ЕЭК от 19.05.2022 N81 и вступившим в силу с 06.12.2022 для обеспечения того, чтобы польза от лекарственного средства превышала риски его применения.

План управления рисками для препарата Ксельжанс® создан:

- Для выявления, характеристики, предупреждения и минимизации рисков, связанных с применением препарата Ксельжанс® включая оценку эффективности

перечисленных действий и мер.

Информирование о рисках

Чтобы сообщить об определенных рисках, связанных с препаратом Ксельжанс[®], компанией Пфайзер разработан подробный план информирования о рисках, описанных в общей характеристике лекарственного препарата, включая следующие положения:

- памятка для пациента;
- брошюра для медицинских работников;
- перечень контрольных вопросов для врача перед началом лечения;
- перечень контрольных вопросов для врача при проведении поддерживающей терапии.

Два перечня контрольных вопросов: перед началом лечения и при проведении поддерживающей терапии, разработаны для использования Вами до и во время лечения препаратом Ксельжанс[®]. Они созданы для того, чтобы напомнить о рисках, связанных с применением препарата Ксельжанс[®] и исследованиях, рекомендуемых к выполнению до и во время терапии препаратом Ксельжанс[®].

Версия: 2.1 Дата утверждения:

Веб-сайт для медицинских специалистов, содержащий информацию по препарату Ксельжанс[®] (тофацитиниб): Pfizer.ru (для Российской Федерации) и pfizerpro.kz (для Республики Казахстан).

Данный лекарственный препарат является объектом дополнительного мониторинга. Это позволит быстро идентифицировать новую информацию о безопасности. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Версия: 2.1 Дата утверждения:

Все образовательные материалы, включая памятку для пациента и Перечень контрольных вопросов перед началом лечения/во время поддерживающей терапии доступны на веб-сайте: Pfizer.ru (для Российской Федерации) и pfizerpro.kz (для Республики Казахстан).

Текущая оценка рисков РА

Чтобы продолжать оценку рисков, связанную с применением препарата Ксельжанс[®] при лечении Ревматоидного артрита (РА), компания Пфайзер взяла на себя обязательство изучения рисков на основании 4 ведущихся Европейских регистров по РА, включающих один регистр в Великобритании (BSRBR), один регистр в Германии (RABBIT), один в Швеции (ARTIS) и один в Испании (BIOBADASER):

- BSRBR: <https://bsrbr.org/>
- RABBIT – Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie: <https://biologika->

register.de

- ARTIS: <https://srq.nu/en/artis-health-professional>
- BIOBADASER: <https://biobadaser.ser.es/default.aspx>

Целью данных исследований, основанных на данных регистрах, является сбор дополнительных сведений о безопасности в условиях клинической практики в отношении применения препарата Ксельжанс® у пациентов с ревматоидным артритом.

ЯК

Чтобы продолжать оценку рисков, связанную с применением препарата Ксельжанс® при лечении ЯК, компания Пфайзер взяла на себя обязательство участия в проспективном неинтервенционном исследовании с активным наблюдением с использованием данных Европейских регистров по ЯК, в том числе одного в Швеции (Шведский национальный регистр качества помощи при воспалительных заболеваниях кишечника [SWIBREG] и одного общеевропейского регистра (Объединенные регистры клинической оценки и исследований [UR-CARE])).

Цель данного исследования состоит в обеспечении более глубокого понимания и характеристики профиля безопасности препарата Ксельжанс® в условиях клинической практики при применении у пациентов с ЯК. Оно будет включать субанализ профиля безопасности у пациентов, получающих поддерживающую терапию препаратом Ксельжанс® в дозе 10 мг два раза в сутки.

- SWIBREG <http://www.swibreg.se/>
- **UR-CARE**
<https://www.ecco-ibd.eu/science/ur-care.html>

ЮИА

Чтобы оценку рисков, связанную с применением препарата Ксельжанс® при лечении ЮИА, компания Пфайзер взяла на себя обязательство изучения рисков на основании 4 ведущихся Европейских регистров, включающих два регистра в Германии (Немецкий регистр биологических препаратов в детской ревматологии или BiKeR и Регистр длительного наблюдения за лечением ювенильного артрита метотрексатом/биологическими препаратами или JuMBO), один регистр в Швеции (Шведский клинический регистр ЮИА) и один в Великобритании (Регистр биологических препаратов при ЮИА).

Целью данных исследований, основанных на приведенных выше регистрах, является сбор дополнительных лонгитюдных сведений о безопасности в условиях клинической практики в отношении применения препарата Ксельжанс® у пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и ювенильным псориатическим артритом.

- BiKeR

<http://www.biker-register.de/>

- Регистр биологических препаратов при ЮИА Великобритании
<https://sites.manchester.ac.uk/bcrdbspar/>

Если у вас есть какие-либо вопросы, просим обращаться в Отдел медицинской информации компании ООО «Пфайзер Инновации» по телефону: +7 495 287 5000, MedInfo.Russia@Pfizer.com или www.pfizermedinfo.ru.

Версия: 2.1 Дата утверждения:

Торговые наименования препарата в странах ЕАЭС:

Яквинус® – Российская Федерация

Ксельжанс® – Республика Казахстан.

Ксельжанс® (тофацитиниб)

МЕДИЦИНА МАМАНДАРЫНА АРНАЛҒАН БРОШЮРА

Бұл брошюра денсаулық сақтау мамандарына арналған және пациенттің жеке сипаттамаларын және препаратты тағайындау кезінде ескеру қажет қауіп факторларын бағалауды қоса алғанда, тофацитиниб дәрілік препаратын тағайындау тәртібіне, зертханалық көрсеткіштерге мониторинг жүргізу жөніндегі нұсқауларға, ескертулер мен сақтандыру шараларына, пациенттерге кеңес беруге қатысты, сондай-ақ анықталған жағымсыз құбылыстар туралы ақпарат беру тәртібіне қатысты ұсынымдарды қамтиды.

Медицина қызметкерлеріне арналған брошюра

Ксельжанс®(тофацитиниб)

Бұл дәрілік препарат қауіпсіздікке қосымша мониторинг жүргізу объектісі болып табылады. Бұл қауіпсіздік туралы жаңа ақпаратты тез идентификациялауға мүмкіндік береді. Медицина қызметкерлерінен кез келген күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау сұралады.

Нұсқа: 2.1 Бекітілген күні:

Дозалау, қолдану, мониторинг жүргізу және тәуекелдерді басқару жөніндегі нұсқаулық

ҚОЛДАНЫЛУЫ

Ревматоидты артрит

Ксельжанс® препаратын метотрексатпен (МТ) біріктіріп қолдану бір немесе одан да көп негізгі ревматизмге қарсы препараттардың жеткіліксіз жауабы немесе төзімсіздігі байқалған ересек пациенттерде орташа немесе ауыр белсенді ревматоидты артритті (РА) емдеу үшін көрсетілген.

Ксельжанс® МТ төзімсіздігі жағдайында немесе МТ емдеу орынсыз болған кезде монотерапия ретінде тағайындалуы мүмкін.

Псориаздық артрит

Ксельжанс® препаратын МТ-мен біріктірілімде қолдану негізгі қабынуға қарсы препараттармен (НҚҚП) терапияның жеткіліксіз жауабы немесе төзімсіздігі байқалған ересек пациенттерде белсенді псориаздық артритті (ПсА) емдеу үшін көрсетілген.

Шорбуынданатын спондилоартрит

Тофацитинибті дәстүрлі терапияға жеткіліксіз жауап берген белсенді анкилоздаушы спондил артриті (АС) бар ересек пациенттерді емдеу үшін қолдану көрсетілген.

Ойықжаралы колит

Ксельжанс® препаратын қолдану жауабы жеткіліксіз, жауабы жоғалған немесе дәстүрлі терапияға немесе биологиялық препараттарға төзбеушілігі бар орташа немесе ауыр белсенді ойықжаралы колиті (ОК) бар ересек пациенттерді емдеу үшін көрсетілген.

Ювенилдік идиопатиялық артрит

Ксельжанс® / препаратын қолдану белсенді полиартикулярлық ювенилдік идиопатиялық артритті (пЮИА) (оң [rf+] немесе теріс [RF-] ревматоидты факторы бар полиартрит және таралған олигоартритті), сондай-ақ НҚҚП алдыңғы емге жеткіліксіз жауап байқалған 2 жастан асқан пациенттерде ювенилдік псориаздық артритті (юПсА) емдеу үшін көрсетілген.

ҚОЛДАНУ ТӘСІЛІ ЖӘНЕ ДОЗАЛАРЫ

Ревматоидты артрит және псориаздық артрит

РА және ПсА кезінде ұсынылатын доза тәулігіне екі рет үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түрінде 5 мг құрайды. Бұл дозаны асырмау керек.

Модификацияланып босап шығатын дәрілік түрі (РА және ПсА)

РА және ПсА кезінде ұсынылатын доза тәулігіне бір рет үлбірлі қабықпен қапталған 11 мг модификацияланып босап шығатын таблетканы құрайды, оны асырмау керек. Үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түріндегі тәулігіне екі рет 5 мг дозада Ксельжанс® препаратымен емдеу препараттың соңғы дозасын кез келген таблетка түрінде қолданғаннан кейінгі күні үлбірлі қабықпен қапталған, модификацияланып босап шығатын таблеткаларда тәулігіне бір рет 11 мг дозада Ксельжанс® / препаратын қабылдауға ауыстырылуы мүмкін және керісінше. Ксельжанс® 11 мг үлбірлі қабықпен қапталған, модификацияланып босап шығатын таблетка түріндегі препаратын тәулігіне бір рет қолдану үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түрінде тәулігіне екі рет Ксельжанс® 5 мг препаратымен терапияның фармакокинетикалық эквиваленттілігін көрсетті.

Шорбуынданатын спондилит

Тофацитинибтің ұсынылатын дозасы тәулігіне екі рет 5 мг құрайды.

Ұсынылатын 11 мг доза— тәулігіне бір рет бір таблетка.

Ойықжаралы колит

ОК индукциялық терапиясы (0-ден 8 аптаға дейін, қажет болған жағдайда 16 аптаға дейін ұзартып)

ОК кезінде ұсынылатын доза 8 апта бойы индукциялық терапия аясында тәулігіне екі рет ішке қолданылатын, үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түрінде 10 мг құрайды. 8-ші аптаға қарай адекватты терапиялық әсерге қол жеткізе алмаған пациенттерде үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түрінде тәулігіне екі рет 10 мг дозада индукциялық терапия қосымша 8 аптаға (жалпы ұзақтығы 16 аптаға дейін) ұзартылуы мүмкін, содан кейін үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түрінде 5 мг демеуші дозаны қабылдау керек. 16-шы

аптаға қарай терапиялық жауап белгілері байқалмаған кез келген пациентте Ксельжанс® препаратымен индукциялық терапияны тоқтату керек.

ОК демеуші терапия (индукциядан кейінгі кезең)

Демеуші ем үшін ұсынылатын доза тәулігіне екі рет ішке қабылданатын үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түріндегі 5 мг тофацитиниб болып табылады.

Тофацитинибті үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түрінде тәулігіне екі рет 10 мг дозада веналық тромбозмболия (ВТЭ) құбылыстарының, елеулі жүрек-қантамырлық жағымсыз құбылыстардың (ЕЖҚЖҚ) және ісіктердің пайда болу қаупінің белгілі факторлары бар ОК бар пациенттерде демеуші терапия үшін қолдану ұсынылмайды, қолайлы балама емдеу болмаған жағдайды қоспағанда.

Тофацитинибті үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түрінде тәулігіне екі рет 10 мг дозада ішке қолдануды, егер науқаста үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түрінде тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитинибке жауаптың төмендегенін байқаған жағдайда, ОК бар пациенттерде ВТЭ, ЕЖҚЖҚ және жаңа өспелер қаупінің жоғарылауы болмаған жағдайда қарастыруға болады және ісік некрозының факторы тежегіштерімен (ИНФ тежегіштерімен) емдеу сияқты ойықжаралы колитті емдеудің балама нұсқаларына жауап болмағанда. Тофацитиниб тәулігіне екі рет үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түрінде 10 мг дозада демеуші ем ретінде мүмкіндігінше қысқа уақыт кезеңі ішінде қолданылуы керек. Жауапты сақтау үшін қажетті ең аз тиімді дозаны қолдану керек.

Ксельжанс® препаратымен емдеуге жауап байқалған пациенттерде емдеу әдістеріне сәйкес кортикостероидтармен емдеу азайтылуы және/немесе тоқтатылуы мүмкін.

ОК кезінде терапияны қайта бастау

Егер терапия үзілсе, Ксельжанс® препаратымен емдеуді қайта бастау туралы мәселені қарастыруға болады. Алдыңғы жауап жағдайында үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түрінде тәулігіне екі рет 10 мг Ксельжанс® препаратымен қайталама индукциялық терапия қарастырылуы мүмкін. Клиникалық зерттеулер кезінде емдеудегі үзіліс кезеңі 1 жылға дейінгі аралықта мүмкін болатындығы анықталды. Тәулігіне екі рет үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түрінде 10 мг дозада 8 апталық терапия кезінде тиімділік қалпына келуі мүмкін.

Полиартикулярлық ЮИА және ювенилдік ПсА (2 және одан үлкен жастағы пациенттер)

Тофацитинибті МТ төзімсіздігі немесе одан әрі МТ терапиясы мақсатқа сай болмаған кезде метотрексатпен (МТ) біріктіріп немесе монотерапия ретінде тағайындауға болады.

2 жастағы және одан үлкен жастағы пациенттер үшін ұсынылатын доза дене салмағына байланысты:

1-кесте: Тофацитиниб препаратының 2 жастағы және одан үлкен жастағы полиартикулярлық ЮИА және ювенилдік ПсА бар пациенттерге арналған дозасы

Дене салмағы (кг)	Дозалау режимі
-------------------	----------------

10 - < 20	Тәулігіне екі рет 3,2 мг (ішке қабылдауға арналған 3,2 мл ерітінді)
20 - < 40	Тәулігіне екі рет 4 мг (ішке қабылдауға арналған 4 мл ерітінді)
≥ 40	Тәулігіне екі рет 5 мг (ішке қабылдауға арналған 5 мл ерітінді немесе үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түрінде 5 мг)

Тәулігіне екі рет 5 мл дозада тофацитиниб препаратының ішке қабылдауға арналған ерітіндісін қабылдайтын дене салмағы ≥ 40 кг пациенттерді үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түрінде тәулігіне екі рет 5 мг тофацитиниб қабылдауға ауыстыруға болады. Дене салмағы < 40 кг пациенттерді ішке қабылдауға арналған ерітінді түріндегі тофацитинибті қолданудан ауыстыруға болмайды.

РА, ПсА, ШС, ОК және ЮИА ауыратын науқастарды Ксельжанс® препаратымен емдеуді тиісті ауруларды диагностикалау және емдеу тәжірибесі бар емдеуші дәрігер бастауы және бақылауы тиіс.

Иммуносупрессияның күшею және инфекциялардың даму қаупінің арту мүмкіндігіне байланысты Ксельжанс® препаратын биологиялық препараттармен және күшті иммунодепрессанттармен бірге қолданудан аулақ болу керек.

ШС кезінде қабылдауды тоқтату

Қолда бар деректер ШС кезінде клиникалық жақсару тофацитинибпен емдеуді бастағаннан кейін 16 апта ішінде көрінетінін көрсетеді. Осы уақыт аралығында терапиялық жақсару байқалмаған пациентте терапияны жалғастыру туралы мәселені қайта қарастыру керек.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Қолдануға қарсы көрсетімдер

- Әсер ететін затқа (заттарға) немесе Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында (ДПЖС) берілген қосымша компоненттердің кез келгеніне жоғары сезімталдық.
- Белсенді туберкулез (ТБ) немесе сепсис немесе оппортунистік инфекциялар сияқты басқа ауыр инфекциялар.
- Бауыр функциясының бұзылуының ауыр дәрежесі.
- Жүктілік және лактация.

Пациенттердің ерекше топтарында қолдану

Егде жастағы пациенттер

65 және одан үлкен жастағын пациенттерде дозаны түзету қажет емес. Препаратты 75 және одан жоғары жастағы пациенттерде қолдану туралы деректер шектеулі.

65 жастан асқан пациенттерде Ксельжанс® препаратын қолдану кезінде ауыр инфекциялардың, миокард инфарктісінің және қатерлі ісіктердің пайда болу қаупінің жоғарылауын ескере отырып, егер тиісті балама емдеу әдістері болмаса ғана Ксельжанс® препаратын тағайындау керек.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

- Бүйрек функциясының ауырлығы жеңіл (креатинин клиренсі 50-80 мл/мин) немесе орташа (креатинин клиренсі 30-49 мл/мин) дәрежеде бұзылған пациенттерде препараттың дозасын түзету талап етілмейді.
- Бүйрек функциясының ауыр бұзылулары (креатинин клиренсі < 30 мл/мин): егер бүйректің функциясы қалыпты кезінде көрсетілген доза босап шығуы ұзартылған таблетка түрінде тәулігіне екі рет 5 мг немесе тәулігіне бір рет 11 мг болса, препараттың дозасын тәулігіне бір рет 5 мг-ға дейін төмендету керек (РА кезінде көрсетілген). ОК ауыратын науқастарда препараттың дозасы тәулігіне екі рет 5 мг-ға дейін төмендетілуі керек, бүйрек функциясының қалыпты жағдайында көрсетілген доза тәулігіне екі рет 10 мг доза болғанда. Бүйрек функциясының ауыр дәрежелі бұзылуы бар пациенттер гемодиализден кейін де препараттың төмендетілген дозасын қабылдауды жалғастыруы керек.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

- Бауыр функциясы жеңіл дәрежелі бұзылған пациенттерде препараттың дозасын түзету талап етілмейді (Чайлд-Пью бойынша А класы).
- Бауыр функциясының бұзылуының орташа дәрежесі (Чайлд-Пью бойынша В класы): егер бауырдың қалыпты функциясында көрсетілген доза модификацияланып босап шығатын таблетка түрінде тәулігіне екі рет 5 мг немесе тәулігіне бір рет 11 мг болса, препараттың дозасын тәулігіне бір рет 5 мг-ға дейін төмендету керек (РА кезінде көрсетілген). ОК бар пациенттерде препараттың дозасын тәулігіне екі рет 5 мг-ға дейін төмендету керек, бауыр функциясының қалыпты жағдайында көрсетілген доза тәулігіне екі рет 10 мг болғанда.
- Ксельжанс® препаратын бауыр функциясы ауыр дәрежелі бұзылған пациенттерге қолдануға болмайды (Чайлд-Пью бойынша С класы).

Бала жасындағы пациенттер

пЮИА және юПсА бар 2 жасқа дейінгі балаларда Ксельжанс® препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

18 жасқа дейінгі балаларда тофацитинибтің қауіпсіздігі мен тиімділігі басқа қолдану көрсетімдерімен (мысалы, ойықжаралы колит) анықталмаған. Деректер жоқ.

Тек бала жасындағы пациенттерде: Деректер терапиялық жақсару тофацитинибпен емдеуді бастағаннан кейін 18 апта ішінде пайда болатынын көрсетеді. Осы уақыт

аралығында терапиялық жақсару байқалмаған пациентте терапияны жалғастыруды қайта қарастыру керек.

Жүктілік және бала емізу

- Жүктілік кезінде Ксельжанс® препаратын қолдануға болмайды.
- Бала емізу кезінде Ксельжанс® препаратын қолдануға болмайды.

Репродуктивті әлеуеті бар әйелдер

- Репродуктивті әлеуеті бар әйелдерге Ксельжанс® препаратын емдеу кезінде және препараттың соңғы дозасын қабылдағаннан кейін кемінде 4 апта бойы контрацепцияның тиімді құралдарын қолдануды ұсыну керек.

Ксельжанс® препаратын тағайындар алдында

Ксельжанс® препаратымен емдеуді бастамас бұрын **пациентке арналған жадынаманы** және бақылау сұрақтарының тізбесін пайдалана отырып, пациентпен ықтимал тәуекелдерді талқылаңыз (қосымша ақпаратты қоса берілген бақылау сұрақтарының тізбесінен қараңыз).

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Тофацитинибті 65 және одан үлкен жастағы пациенттерде басқа балама емдеу әдістері болмаған жағдайда ғана қолдану керек;• Анамнезінде атеросклероздық жүрек-қантaмыр аурулары бар немесе жүрек-қантaмыр ауруларының дамуының басқа қауіп факторлары бар пациенттерде (мысалы, қазіргі уақытта шылым шегетін немесе бұрын шылым шеккен);• Қатерлі ісіктердің даму қаупі факторлары бар пациенттерде (мысалы, қазіргі уақытта қатерлі ісігі немесе анамнезінде қатерлі ісік бар). |
|--|
- Тофацитинибті қолданған кезде 65 жастан асқан пациенттерде ауыр инфекциялардың, миокард инфарктісінің, қатерлі ісіктердің және өлімнің жоғары қаупін ескере отырып, препаратты басқа қолжетімді қолайлы балама емдеу әдістері болмаған жағдайда ғана тағайындау керек.
 - ВТЭ қауіп факторлары бар пациенттерге қолданған кезде сақ болу қажет.
 - Ауыр инфекциялардың даму қаупі жоғары пациенттерде Ксельжанс® препаратымен емдеудің қауіптері мен пайдасын мұқият бағалаңыз, соның ішінде келесі пациенттерде:
 - қайталанатын инфекциялар бар,
 - анамнезінде туберкулезбен (ТБ) байланыста болғаннан кейін,
 - анамнезінде ауыр немесе оппортунистік инфекциялар бар,
 - ТБ немесе микоз бойынша эндемиялық аудандарда өмір сүрген немесе саяхаттаған,
 - мысалы, қантты диабет сияқты инфекциялардың дамуына бейім болуы мүмкін қатар жүретін аурулары бар.

- Ықтималдығын бағалаңыз және пациентті жасырын немесе белсенді ТБ-инфекциясына тексеруден өткізіңіз. Жасырын ТБ ауыратын пациенттерге Ксельжанс® препаратын тағайындамас бұрын туберкулезге қарсы стандартты терапияны жүргізу керек.
- Барлық пациенттер, әсіресе пЮИА және юПсА бар пациенттер, иммундау жөніндегі жергілікті нұсқауларға сәйкес жасына қарай қажетті вакциналармен егілуі керек. Клиникалық зерттеулерде Ксельжанс® препаратын қолдану кезінде вирустық және герпес-вирустық инфекцияның (мысалы, белдемелі герпес) реактивациясы жағдайлары байқалды. Белдемелі герпестің пайда болу қаупі Ксельжанс® қабылдайтын Жапония мен Кореялық пациенттерде жоғары болуы мүмкін.
- Клиникалық ұсынымдарға сәйкес вирустық гепатиттерге қатысты скрининг жүргізілуі керек.
- Пациенттерде, соның ішінде 65 жастан асқан пациенттерде, шылым шегетін немесе бұрын шылым шеккен пациенттерде, жүректің ишемиялық аурулары және жүрек-қантамыр ауруларының басқа қауіп факторлары бар пациенттерде жүрек-қантамырлық қауіп факторларының пайда болуын бағалаңыз.
 - Тофацитиниб препаратын қолайлы балама емдеу әдістері болмаса ғана тағайындаңыз.
- Пациенттерде, соның ішінде 65 жастан асқан пациенттерде, шылым шегетін немесе бұрын шылым шеккен пациенттерде қатерлі ісіктердің дамуының қауіп факторларын, қатерлі ісіктердің пайда болуының басқа қауіп факторларын (мысалы, қазіргі уақытта немесе анамнезінде сәтті емделген терінің меланомалық емес обырынан басқа қатерлі ісік) бағалаңыз.
 - Тофацитиниб препаратын басқа қолайлы балама емдеу әдістері болмаған жағдайда ғана тағайындаңыз.
- Пациенттің зертханалық көрсеткіштерін, соның ішінде лимфоциттерді, нейтрофилдерді, гемоглобинді, липидтерді және бауыр ферменттерін тексеріңіз. Келесі пациенттерде емдеуді бастау ұсынылмайды:
 - Лимфоциттердің абсолютті төмен саны (<750 жасуша / мм³);
 - Нейтрофилдердің абсолютті төмен саны (ересек пациенттерде <1000 жасуша/мм³ және бала жасындағы пациенттерде <1200 жасуша/мм³);
 - Төмен гемоглобин (ересек пациенттерде <9 г/дл және бала жасындағы пациенттерде <10 г/дл).

Ксельжанс® препаратымен ем қабылдап жүрген пациенттерге пациентке арналған жадынама берілуі керек.

Препаратты тағайындайтын дәрігерлерге пациенттерге беру үшін жеткілікті жадынамалар беріледі (елдегі Пфайзердің жергілікті кеңсенің жеткізу каналдары арқылы). Қосымша көшірмелерді медицина мамандарына арналған веб-сайттан жүктеуге болады (қосымша ақпаратты «Қауіп туралы ақпараттандыру» бөлімінен қараңыз).

Пациенттерге осы жадынаманы Ксельжанс® препаратының соңғы дозасын қабылдағаннан кейін кемінде 2 ай бойы өздерімен бірге ұстауға кеңес беру керек.

Зертханалық көрсеткіштерді бақылау:

Зертханалық көрсеткіштер	Тұрақты мониторинг	Зертханалық көрсеткіштің мәні	Ұсынылатын әрекеттер
--------------------------	--------------------	-------------------------------	----------------------

Лимфоциттер (ЛАС)	Бастапқы, содан кейін әр 3 ай сайын	750 және одан көп жасушалар / мм ³	Сол дозаны қолдануды жалғастырыңыз
		500-ден 750 жасушаға дейін/мм ³ диапазонда (қайта зерттеу нәтижелерімен расталған)	Дозаны азайту немесе терапияны тоқтату керек. Ксельжанс® препаратын үлбірлі қабықпен қапталған, модификацияланып босап шығатын таблетка түрінде тәулігіне екі рет 5 мг немесе тәулігіне бір рет 11 мг дозада қабылдайтын пациенттерде препаратты қолдануды тоқтата тұру керек. Тәулігіне екі рет 10 мг дозада Ксельжанс® қабылдайтын ОК бар пациенттерде Ксельжанс® препаратының дозасын тәулігіне екі рет 5 мг дейін төмендету қажет. Егер ЛАС 750-ден жоғары болса, терапияны клиникалық мақсатқа сай қайта бастаңыз.
		500 жасушадан/мм ³ аз(қайта зерттеу нәтижелерімен расталған)	Қолдануды тоқтату керек.

Зертханалық көрсеткіштер	Тұрақты мониторинг	Зертханалық көрсеткіштің мәні	Ұсынылатын әрекеттер
Нейтрофилдер (НАС)	Бастапқы, емдеудің 4-8 аптасынан кейін, содан кейін әр 3 ай сайын	НАС 1000 жасуша/мм ³ астам	Сол дозаны қолдануды жалғастырыңыз
		НАС 500-1000 жасуша / мм ³ (қайта зерттеу нәтижелерімен расталған)	Осы диапазондағы тұрақты төмендеу кезінде дозаны азайту немесе терапияны тоқтату керек. Ксельжанс® препаратын босап шығуы ұзаққа созылған таблетка түрінде тәулігіне екі рет 5 мг немесе тәулігіне бір рет 11 мг дозада қабылдайтын пациенттерде препаратты қолдануды тоқтату керек. Тәулігіне екі рет 10 мг дозада Ксельжанс® қабылдайтын ОК бар пациенттерде Ксельжанс® препаратының дозасын тәулігіне екі рет 5 мг дейін төмендету қажет. Егер НАС 1000 жасуша/мм ³ жоғары болса, терапияны клиникалық мақсатқа сай қайта бастаңыз.
		НАС 500 жасуша/мм ³ аз (қайта зерттеу нәтижелерімен расталған)	Қолдануды тоқтату керек
Гемоглобин	Бастапқы, 4-8 апта емдегеннен кейін, содан кейін әр 3 ай сайын	2 г/дл-ден аспайтын немесе деңгейі 9,0 г/дл кем емес төмендеу	Сол дозаны қолдануды жалғастырыңыз
		2 г/дл-ден астам төмендеу немесе 8,0 г/дл аз деңгей (қайта зертханалық талдаумен расталған)	Гемоглобин деңгейі қалыпқа келгенше қолдануды тоқтатыңыз
Липидтер	Терапия басталғаннан кейін 8 аптадан соң	ҚЕ	Гиперлипидемияны түзету бойынша клиникалық ұсынымдарға сәйкес жүргізу
Бауыр ферменттері	Күнделікті мониторинг	ҚЕ	Емдеу басталғаннан кейін бауырдың дәрілік зақымдануының ықтимал жағдайларын анықтау мақсатында бауыр функциясының көрсеткіштерін үнемі бақылау және бауыр ферменттерінің белсенділігінің жоғарылау себептеріне қатысты уақтылы тексеру ұсынылады

ЛАС= лимфоциттердің абсолютті саны; НАС=нейтрофилдердің абсолютті саны; ҚЕ=қатысты емес

Айрықша нұсқаулар және сақтандыру шаралары

Басқа дәрілік препараттармен бірге қолдану

Ксельжанс® препаратын біріктірілімде қолдану зерттелмеген және оны ФНО

антагонистері, IL-1R антагонистері, IL-6R антагонистері, CD20 моноклоналды антиденелері, IL-17 антагонистері, IL-12/IL-23 антагонистері, антиинтегриндер және селективті ко- стимуляциялаушы модуляторлар сияқты биологиялық препараттармен, сондай-ақ иммуносупрессияның жоғарылауына және инфекцияның даму қаупінің жоғарылауына байланысты азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин және такролимус сияқты күшті иммунодепрессанттармен үйлесімде қолданудан сақ болу керек.

РА клиникалық зерттеулерінде Ксельжанс® препаратымен монотерапиямен салыстырғанда Ксельжанс® препаратының МТ-мен біріктірілімін қолдану кезінде жағымсыз құбылыстардың жоғары жиілігі байқалды.

65 және одан үлкен жастағы пациенттерде қолдану

65 және одан үлкен жастағы пациенттерде Ксельжанс® препаратын пайдаланған кезде ауыр инфекциялардың, миокард инфарктісінің, қатерлі ісіктердің және өлімнің туындауының жоғары қаупін ескере отырып, Ксельжанс® препаратын емдеудің басқа қолайлы балама әдістері болмаған жағдайда ғана тағайындау керек.

Веналық тромбоэмболиялар (ВТЭ)

Ксельжанс® қабылдайтын ересек пациенттерде веналық тромбоэмболияның (ВТЭ) ауыр құбылыстары, соның ішінде өкпе артериясының тромбоэмболиясы (ӨАТЭ), өліммен аяқталған кейбір жағдайлар, сондай-ақ терең веналар тромбозы (ТВТ) байқалды. Жүрек-қантамыр асқынуларының пайда болуының кем дегенде бір қосымша қауіп факторы бар 50 жастағы және одан үлкен жастағы ревматоидты артриті бар пациенттерде қауіпсіздікті рандомизацияланған тіркеуден кейінгі зерттеуде ФНО тежегіштерімен салыстырғанда Ксельжанс® препаратын қолдану кезінде ВТЭ пайда болуының жоғары қаупі байқалды. Бұл оқиғалардың көпшілігі ауыр болды және кейбір ӨАТЖ жағдайлары өлімге әкелді.

Ксельжанс® препаратын қолдану көрсеткіштері мен дозасына қарамастан, ВТЭ белгілі қауіп факторлары бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

ВТЭ қауіп факторларына мыналар жатады:

- анамнезінде ВТЭ,
- көлемді хирургиялық операция жасалған,
- иммобилизация,
- миокард инфарктісі (соңғы 3 ай ішінде),
- жүрек функциясының жеткіліксіздігі,
- біріктірілген гормондық контрацептивтерді немесе гормондарды алмастыратын терапияны қолданған,
- қан ұюының тұқым қуалайтын бұзылуы,
- қатерлі ісіктер бар пациенттер.

Сондай-ақ, жас, семіздік (ДСИ ≥ 30), қантты диабет, артериялық гипертензия, шылым шегу сияқты ВТЭ қосымша қауіп факторларын ескеру қажет. Тофацитинибпен емдеу кезінде ВТЭ қаупінің өзгеруін талдау үшін пациенттерді мезгіл-мезгіл қайта бағалау қажет.

Тиісті балама емдеу әдісі болмаған жағдайларды қоспағанда, ВТЭ белгілі қауіп факторлары бар ОК бар пациенттерде демеуші терапия үшін үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түрінде 10 мг дозада Ксельжанс® препаратын тәулігіне екі рет қолдану

ұсынылмайды.

Пациенттерге ВТЭ ықтимал симптомдары туралы және осы симптомдар пайда болған жағдайда дереу медициналық көмекке жүгіну қажеттілігі туралы хабарлау қажет. ВТЭ белгілері мен симптомдары бар пациенттер уақтылы тексерілуі керек және дозасына немесе қолдану көрсеткіштеріне қарамастан, ВТЭ-ге күдікті пациенттерде Ксельжанс® препаратын қабылдауды тоқтату керек.

Ауыр инфекциялар

Тофацитиниб алатын нпациенттерде бактериялар, микобактериялар, инвазивті микоз қоздырғыштары, вирустар және басқа да оппортунистік патогендер тудыратын ауыр және кейде өліммен аяқталатын инфекциялар байқалды.

Ксельжанс® препаратын қолдану кезінде байқалған ең жиі кездесетін ауыр инфекциялар пневмония, целлюлит, белдемелі герпес, несеп шығару жолдарының инфекциясы, дивертикулит және аппендицит болды. Ксельжанс® препаратын қолдану кезінде оппортунистік инфекциялар арасында ТБ және басқа микобактериялық инфекциялар, криптококкоз, гистоплазмоз, өңеш кандидозы, мультидерматомалық белдемелі герпес, цитомегаловирустық инфекция, ВК-вирустық инфекциялар және листериоз тіркелді. Кейбір пациенттерде жергілікті емес, диссеминацияланған инфекциялар жиі байқалды және пациенттер ревматоидты артритке немесе псориаздық артритке қосымша МТ немесе кортикостероидтар сияқты қатар жүретін иммуномодуляциялық препараттарды жиі қабылдады, олар инфекцияларға бейім болуы мүмкін. Клиникалық зерттеулерде тіркелмеген басқа да ауыр инфекциялар пайда болуы мүмкін (мысалы, кокцидиоидомикоз). Азия аймақтарында оппортунистік инфекциялардың қаупі жоғары.

Пациенттер Ксельжанс® препаратымен емдеу кезінде және одан кейін инфекция белгілері мен симптомдарының дамуын бақылау үшін мұқият бақылауда болуы тиіс. Егер пациентте ауыр инфекция, оппортунистік инфекция немесе сепсис дамыса, емдеуді тоқтату керек. Ксельжанс® препаратымен емдеу кезінде қайталама инфекция дамыған пациентке иммунокомпрометацияланған науқастарда қажетті уақтылы және толық диагностикалық тексеру жүргізілуі, пациенттің жағдайын мұқият бақылай отырып, тиісті микробқа қарсы терапияны бастау керек.

Келесі топтағы пациенттерді емдеу үшін Ксельжанс® препаратын қолданған кезде сақ болу ұсынылады:

- Осы топтарда инфекциялардың пайда болу қаупін ескере отырып, егде жастағы адамдар мен қантты диабетпен ауыратын пациенттер.
- Анамнезінде өкпенің созылмалы аурулары бар пациенттер, өйткені олар инфекциялардың пайда болуына сезімтал болуы мүмкін.
- Лимфопениямен ауыратын пациенттер.

65 жастан асқан пациенттерде Ксельжанс® препаратын басқа қолайлы балама емдеу әдістері болмаған жағдайда ғана қолдану керек.

Туберкүлез

Ксельжанс® препаратын пациенттердің келесі топтарында қолдануды бастамас бұрын терапияның қаупі мен пайдасын ескеру қажет:

- ТБ ауыратын науқастармен байланыста болған
- ТБ немесе микоз бойынша эндемиялық аудандарда тұратындар немесе барғандар.

Пациенттер жергілікті ұсынымдарға сәйкес Ксельжанс® препаратын қолданар алдында және қолдану кезінде жасырын немесе белсенді инфекцияға тексеріліп, талдануы тиіс.

Вирустық инфекциялардың реактивациясы

Ксельжанс® препаратының клиникалық зерттеулерінде вирустық инфекциялар мен герпес вирусының (мысалы, белдемелі герпес) реактивация жағдайлары байқалды. Ксельжанс® қабылдаған пациенттер арасында белдемелі герпестің пайда болу жиілігі пациенттердің келесі санаттарында артады:

- Жапон және корей пациенттері.
- Лимфоциттердің абсолютті саны (ЛАС) 1000 жасуша/мм³ аз пациенттер.
- Бұрын екі немесе одан да көп биологиялық НҚҚП қабылдаған, ұзақ ағымды РА бар пациенттер.
- Препаратты үлбірлі қабықпен қапталған таблетка түрінде тәулігіне екі рет 10 мг дозада қабылдаған ОК бар пациенттер.

Жүрек-қантамыр тарапынан елеулі жағымсыз құбылыстары бар (миокард инфарктісін қоса)

Ксельжанс® қолданған ересек пациенттерде жүрек-қантамыр тарапынан елеулі жағымсыз құбылыстар байқалды.

Жүрек-қантамыр қаупінің кемінде бір қосымша факторы бар, 50 және одан үлкен жастағы РА бар пациенттерге жүргізілген қауіпсіздікті рандомизацияланған тіркеуден кейінгі зерттеуде Ксельжанс® препаратын қолданған кезде ИНФ тежегіштерімен салыстырғанда миокард инфарктісі пайда болуының жоғары жиілігі байқалды.

Бұрын шылым шеккен немесе шылым шегетін 65 жастан асқан пациенттерде, сондай-ақ анамнезінде жүректің ишемиялық ауруы және жүрек-қантамырлар қаупінің басқа факторлары бар пациенттерде тофацитинибті қолайлы балама емдеу әдістері болмаған жағдайда ғана қолдану керек.

Пациенттерге МИ пайда болуының ықтимал симптомдарын қалай тануға болатындығын түсіндіру, егер оларды анықтаған жағдайда, дереу медициналық көмекке жүгіну керектігін айту керек.

Қатерлі жаңа түзілімдер және лимфопрролиферативік аурулар

Тофацитиниб организмнің қатерлі жаңа түзілімдерге қарсы қорғанысына әсер етуі мүмкін.

50 және одан үлкен жастағы РА-мен ауыратын, жүрек-қантамыр қаупінің кем дегенде бір қосымша факторы бар пациенттердің қауіпсіздігін рандомизацияланған тіркеуден кейінгі зерттеуде ИНФ тежегіштерімен салыстырғанда тофацитиниб қолданған кезде қатерлі жаңа түзілімдер жиілігінің жоғарылауы байқалды, атап айтқанда терінің меланомалық емес обыры (ТМЕО), өкпе обыры және лимфома.

Тофацитиниб қабылдаған пациенттерде ТМЕО, өкпе обыры және лимфоманың пайда болуы басқа клиникалық зерттеулерде және тіркеуден кейінгі қолдануда да байқалды.

Клиникалық зерттеулерде және тіркеуден кейінгі қолдануда сүт безінің обыры, меланома, қуықасты безінің обыры және ұйқы безінің обыры сияқты басқа да қатерлі жаңа түзілімдер байқалды.

Бұрын шылым шеккен немесе шылым шегетін 65 және одан үлкен жастағы пациенттерде, сондай-ақ қатерлі жаңа түзілімдердің пайда болуының басқа қауіп факторлары бар пациенттерде (мысалы, сәтті емделген терінің меланомалық емесобырынан басқа, ағымдағы немесе анамнезінде бұрыннан бар қатерлі жаңа түзілімдер) тофацитинибті қолайлы балама емдеу әдістері болмаған жағдайда ғана қолдану керек.

Тері обырының жоғары қаупі бар пациенттерге теріні мезгіл-мезгіл тексеру ұсынылады.

Өкпенің интерстициалық аурулары

Клиникалық зерттеулерде және тіркеуден кейінгі қолдануда Ксельжанс® препаратымен емделген РА бар пациенттерде өкпенің интерстициалық аурулары (олардың кейбіреулері өлімге әкелді) жағдайлары туралы хабарланды, дегенмен бұл оқиғалардың дамуындағы Янус -киназалардың (JAK) тежелу рөлі белгісіз. Азияда тұратын РА бар пациенттерде өкпенің интерстициалық ауруларының даму қаупі жоғары екені белгілі, сондықтан мұндай пациенттерді емдегенде сақ болу керек.

Асқазан-ішек жолының ағзаларының перфорациясы

Клиникалық зерттеулерде асқазан-ішек жолдарының ағзаларының перфорациясы жағдайлары тіркелді, дегенмен бұл оқиғалардың пайда болуында Янус киназалардың тежелу рөлі белгісіз.

Ксельжанс® препаратын асқазан-ішек жолдарының перфорациясының даму қаупі жоғары болуы мүмкін пациенттерде сақтықпен қолдану керек (мысалы, анамнезінде дивертикулит бар пациенттер, кортикостероидтарды және/немесе қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды бір мезгілде қабылдайтын пациенттер). Ішперде қуысы ағзаларының тарапынан пайда болған жаңа белгілері мен симптомдары бар пациенттер асқазан-ішек жолдары ағзаларының перфорациясын ерте анықтау мақсатында кідіріссіз тексерілуі керек.

Вакцинация

- Ксельжанс® препаратымен терапияны бастамас бұрын барлық пациенттерге, әсіресе пЮИА және юПсА бар пациенттерге иммундау жөніндегі қолданыстағы ұсынымдарға сәйкес жасына қарай қажетті вакциналармен егу ұсынылады.

-
- Тірі вакциналарды Ксельжанс®препаратымен терапиямен бір мезгілде енгізу ұсынылмайды. Ксельжанс® препаратымен емделмес бұрын тірі вакциналарды қолдану туралы шешім қабылдаған кезде нақты пациентте бар иммуносупрессияны ескеру қажет.
 - Вакцинация жөніндегі ұсынымдарға сәйкес белдемелі герпеске қарсы профилактикалық вакцинация туралы мәселені қарастыру керек. Бұрын екі немесе одан да көп биологиялық НҚҚП алған ұзақ ағымды ревматоидты артритпен ауыратын пациенттерге ерекше назар аудару керек. Егер белдемелі герпеске қарсы тірі вакцина енгізілсе, оны тек желшешекке қатысты анамнезі белгілі пациенттерге немесе желшешек вирусына (ЖШВ) қатысты серопозитивті пациенттерге енгізу керек. Егер анамнезінде желшешектің болуы күмәнді немесе сенімсіз болып саналса, ЖШВ антиденелердің болуына талдау жүргізу ұсынылады
 - Тірі вакциналармен вакцинациялау кемінде 2 апта бұрын, ал дұрысы Ксельжанс® препаратымен ем басталғанға дейін 4 апта бұрын не иммуномодуляциялаушы дәрілік заттарды қолдану кезінде вакцинациялау жөніндегі қолданыстағы ұсынымдарға сәйкес жүргізілуі тиіс.

КСЕЛЬЖАНС® ПРЕПАРАТЫН ТАҒАЙЫНДАУ ТУРАЛЫ ҚОСЫМША АҚПАРАТТЫ ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫНАН ҚАРАҢЫЗ.

Пациенттерге кеңес беру

Сіз үшін Ксельжанс® препаратын қолданумен байланысты тәуекелдерді пациенттеріңізбен және тиісті жағдайларда оларға күтім жасайтын тұлғалармен талқылау маңызды.

Пациентке арналған жадынама пациенттерге Ксельжанс® препаратымен емдеу аясында туындауы мүмкін қауіптерді түсінуге көмектесу үшін және оларда аталған белгілер мен симптомдардың қандай да бірі пайда болған жағдайда дереу медициналық көмекке жүгіну қажеттігін еске салу үшін әзірленген.

Дәрігер үшін маңызды:

- Ксельжанс®тағайындалған әрбір пациентке жадынамаларды беру;
- пациентке арналған жадынаманы пайдалану туралы пациенттердің есіне салу;
- әр пациентпен ықтимал қауіптерді талқылау және пациенттің емделу кезінде ықтимал қауіптердің пайда болатынын түсінгеніне көз жеткізу;
- пациенттердің Пациенттерге арналған жадынамаларды өзімен бірге алып жүргеніне көз жеткізу, әсіресе дәрігерлерге және/немесе жедел жәрдем

бөлімшелеріне барған кезде.

Сіз пациенттерге келесі белгілер мен симптомдардың кез келгені туындаса, дереу медициналық көмекке жүгіну керектігін ескертуіңіз керек.

- Кенеттен пайда болған еңтігу немесе тыныс алудың қиындауы, кеуденің ауыруы немесе арқаның жоғарғы бөлігінің ауыруы, аяқтың немесе қолдың ісінуі, аяқтың ауыруы немесе ауырсыну сезімталдығы, Ксельжанс® препаратын қабылдау аясында аяқтың немесе қолдың қызаруы немесе түсінің өзгеруі, себебі бұл өкпеде немесе веналарда тромбтардың пайда болуының белгілері болуы мүмкін.
- Ксельжанс® препаратын қабылдағанда немесе Ксельжанс® препаратын қабылдағаннан кейін көп ұзамай аллергиялық реакциялардың ықтимал симптомдарының пайда болуы, мысалы, кеуденің қысылу сезімі, ысқырық дем, қатты бас айналу немесе есеңгіреу сезімі, еріннің, тілдің немесе тамақтың ісінуі, қышу немесе тері бөртпесі.
- Қызу, ұзаққа созылған жөтел, салмақ жоғалту немесе шамадан тыс шаршағыштық (шаршау) сияқты инфекция симптомдарының дамуы.
- Белдемелі герпес симптомдарының дамуы, мысалы, терінің ауырсындыратын бөртпесі немесе күлдіреуіктер.
- Туберкулезбен ауыратын науқаспен тығыз байланыста болды.
- Кеудеде қатты ауырсынудың немесе қысылудың пайда болуы (қолға, жақсүйекке, мойынға және арқаға берілуі мүмкін), ауа жетпеу сезімі, суық тер, есеңгіреу сезімі немесе кенеттен бас айналу, өйткені бұл белгілер жүрек ұстамасын көрсетуі мүмкін.
- Теріде қандай да бір жаңа түзілімнің өсуі немесе бар меңдердің немесе дақтардың кез келген өзгерістері байқалады.
- Еңтігу сияқты өкпенің интерстициалық ауруларының симптомдарының пайда болуы.
- Ішперде қуысы тарапынан белгілері мен симптомдардың пайда болуы, мысалы, асқазанның ауыруы, іштің ауыруы, нәжісте қанның пайда болуы немесе ішек жұмысында қызбамен бірге жүретін кез келген өзгерістер.
- Терінің сарғаюы, жүрек айну немесе құсу.
- Вакцинацияны жоспарлау. Ксельжанс® препаратымен емдеу кезінде пациенттерге вакциналардың белгілі бір түрлерін алуға болмайды.
- Жүктілік немесе жоспарланған жүктілік.

Пациентке арналған жадынаманың қосымша даналарына тапсырыс беру үшін тіркеу куәлігін ұстаушының өкіліне қоңырау шалыңыз немесе электронды пошта арқылы сұраңыз:

Ресей Федерациясы
«Пфайзер Инновации» ЖШҚ

123112, Мәскеу, Пресненская жағ., ү. 10,
«Башня на набережной» БО (С блогы)
Тел.: +7 (495) 287-50-00
Эл.пошта: Russia@pfizer.com

Қазақстан Республикасы

Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) компаниясының Қазақстан Республикасындағы филиалы
Мекенжайы: 050000, Алматы қ., Медеу ауданы, Н. Назарбаев даңғ., 100/4 үй
Тел.: +7 (727) 250 09 16
Электронды пошта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

Жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Егер Сіз жағымсыз реакциялардың дамығаны туралы білсеңіз бұл туралы төмендегі байланыстар бойынша Еуразиялық экономикалық одақ елдерінің ұлттық есеп беру жүйесі арқылы өз еліңіздің мемлекеттік уәкілетті органына хабарлаңыз:

Ресей Федерациясы

Федералдық денсаулық сақтау саласын қадағалау жөніндегі қызмет
Мекенжайы: 109012, Мәскеу, Славянская алаңы, 4-ү, құр. 1.
Тел.: +7 800 550 99 03
Электронды пошта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
«Интернет» ақпараттық-телекоммуникациялық желісіндегі сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Қазақстан Республикасы:

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК
Мекенжайы: 010000, Астана қ., Байқоңыр ауданы, А. Иманов к-сі 13 ("Нұрсәулет 2" БО)
Тел.: +7 (7172) 235-135
Электронды пошта: farm@dari.kz

Тәуекелдерді басқару жоспары

Тәуекелдерді басқару жоспарында сипатталған тәуекелдерді басқару жүйесі талаптарға сәйкес фармакологиялық қадағалау бойынша іс-шаралар мен әрекеттер кешені болып табылады • 2016 жылғы 03 қарашадағы № 87 ШЕШІМ ЕЭК Кеңесінің 19.05.2022 N81 шешімімен қабылданған және 06.12.2022 бастап күшіне енген өзгертулер мен толықтыруларды ескере отырып, «ЕУРАЗИЯЛЫҚ ЭКОНОМИКАЛЫҚ ОДАҚТЫҢ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАДАҒАЛАУДЫҢ ТИІСТІ ПРАКТИКАСЫНЫҢ ҚАҒИДАЛАРЫ (GVP)» дәрілік заттың пайдасы оны қолдану тәуекелдерінен асып түсуін қамтамасыз етуге арналған

Ксельжанс® препараты үшін тәуекелдерді басқару жоспары құрылды:

- Аталған әрекеттер мен шаралардың тиімділігін бағалауды қоса алғанда, Ксельжанс® препаратын қолдануға байланысты тәуекелдерді анықтау, сипаттау, алдын алу және азайту үшін.

Тәуекелдер туралы хабарлау

Ксельжанс® препаратымен байланысты белгілі бір тәуекелдер туралы хабарлау үшін Пфайзер компаниясы дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында сипатталған тәуекелдер туралы, оның ішінде келесі ережелерді қоса, егжей-тегжейлі хабардар ету жоспарын әзірледі:

- пациентке арналған жадынама;
- медицина қызметкерлеріне арналған брошюра;
- емдеуді бастамас бұрын дәрігерге арналған бақылау сұрақтарының тізімі;
- демеуші терапия жүргізу кезінде дәрігерге арналған бақылау сұрақтарының тізімі.

Бақылау сұрақтарының екі тізімі: емдеуді бастамас бұрын және демеуші терапияны жүргізу кезінде, Ксельжанс® препаратымен емдеуге дейін және емдеу кезінде Сізге қолдану үшін әзірленген. Олар Ксельжанс® препаратын қолданумен байланысты тәуекелдерді және Ксельжанс® препаратымен емдеуге дейін және емдеу кезінде орындауға ұсынылатын зерттеулерді еске түсіру үшін жасалған.

Нұсқа: 2.1 Бекітілген күні:

Ксельжанс® (тофацитиниб) препараты бойынша ақпаратты қамтитын медицина мамандарына арналған веб-сайт: Pфizer.ru (Ресей Федерациясы үшін) және pfizerpro.kz (Қазақстан Республикасы үшін).

Бұл дәрілік препарат қосымша мониторинг объектісі болып табылады. Бұл қауіпсіздік туралы жаңа ақпаратты тез идентификациялауға мүмкіндік береді. Медицина қызметкерлерінен кез келген күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау сұралады.

Нұсқа: 2.1 Бекітілген күні:

Барлық білім беру материалдары, соның ішінде пациентке арналған жадынама және Емдеуді бастамас бұрын/демеуші терапия кезіндегі бақылау сұрақтарының тізімі веб-сайтта қолжетімді: Pфizer.ru (Ресей Федерациясы үшін) және pfizerpro.kz (Қазақстан Республикасы үшін).

РА тәуекелдерін ағымдағы бағалау

Ревматоидты артритті (РА) емдеуде Ксельжанс® препаратын қолданумен байланысты тәуекелдерді бағалауды жалғастыру үшін Пфайзер компаниясы Ұлыбританияда бір тізілімді (BSRBR), Германияда бір тізілімді (RABBIT), Швецияда бір тізілімді (ARTIS) және Испанияда бір тізілімді (BIOBADASER) қамтитын РА бойынша жетекші 4 Еуропалық Тізілім негізінде тәуекелдерді зерттеуге міндеттеме алды:

- BSRBR: <https://bsrbr.org/>
- RABBIT – Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie: <https://biologika-register.de>

-
- ARTIS: <https://srq.nu/en/artis-health-professional>
 - BIOBADASER: <https://biobadaser.ser.es/default.aspx>

Осы регистрлерге негізделген бұл зерттеулердің мақсаты ревматоидты артриті бар пациенттерде Ксельжанс® препаратын қолдануға қатысты клиникалық практика жағдайында қауіпсіздік туралы қосымша мәліметтер жинау болып табылады.

ОК

ОК емдеу кезінде Ксельжанс® препаратын қолданумен байланысты тәуекелдерді бағалауды жалғастыру үшін Пфайзер компаниясы ОК бойынша Еуропалық тізілімдердің деректерін, соның ішінде Швецияда (Швецияның ішектің қабыну аурулары кезінде көмек көрсету сапасының ұлттық тізілімі [SWIBREG] және бір жалпыеуропалық тізілімді (Клиникалық бағалау мен зерттеулердің біріктірілген тізілімдері [UR-CARE]) пайдалана отырып, белсенді бақылаумен проспективті интервенциялық емес зерттеуге қатысуға міндеттеме алды.

Бұл зерттеудің мақсаты ОК бар пациенттерде қолдану кезінде клиникалық практика жағдайында Ксельжанс® препаратының қауіпсіздік бейінін тереңірек түсінуді және сипаттауды қамтамасыз ету болып табылады. Ол тәулігіне екі рет 10 мг дозада Ксельжанс® препаратымен демеуші ем алатын пациенттерде қауіпсіздік бейінінің субталдауын қамтитын болады.

- SWIBREG <http://www.swibreg.se/>
- UR-CARE
<https://www.ecco-ibd.eu/science/ur-care.html>

ЮИА

ЮИА емдеу кезінде Ксельжанс® препаратын қолданумен байланысты тәуекелдерді бағалау үшін Пфайзер компаниясы Германиядағы екі тіркелімді (Балалар ревматологиясындағы биологиялық препараттардың неміс тіркелімі немесе BiKeR және Ювенильді артритті метотрексатпен/биологиялық препараттармен немесе JuMBO-мен емдеуді ұзақ мерзімді бақылау тіркелімі), Швециядағы бір тіркелімді (Швецияның ЮИА клиникалық тіркелімі) және Ұлыбританиядағы бір тіркелімді (ЮИА кезіндегі биологиялық препараттардың тіркелімі) қамтитын Еуропалық 4 жетекші тіркелім негізінде тәуекелдерді зерттеуге міндеттеме алды.

Жоғарыда берілген тіркелімдерге негізделген зерттеу деректерінің мақсаты полиартикулярлы ювенилдік идиопатиялық артритпен және ювенилдік псориаздық артритпен ауыратын пациенттерге Ксельжанс® препаратын қолдануға қатысты клиникалық практика жағдайында қауіпсіздік туралы қосымша ұзақ мерзімді мәліметтерді жинау болып табылады.

-
- BiKeR
<http://www.biker-register.de/>
 - Ұлыбританияның ЮИА кезіндегі биологиялық препараттардың тіркелімі
<https://sites.manchester.ac.uk/bcrdbspar/>

Егер сіздің қандай да бір сұрақтарыңыз болса, «Пфайзер Инновации» ЖШҚ компаниясының Медициналық ақпарат бөліміне телефон арқылы хабарласуыңызды сұраймыз: +7 495 287 5000, MedInfo.Russia@Pfizer.com немесе www.pfizermedinfo.ru.

Нұсқа: 2.1 Бекітілген күні:

ЕАЭО елдеріндегі препараттың саудалық атаулары:

Яквинус® - Ресей Федерациясы

Кельжанс® – Қазақстан Республикасы.

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Ксельжанс®(тофацитиниб)

Данная памятка содержит важную информацию о безопасности применения препарата Ксельжанс®

Если эта информация Вам непонятна, обратитесь к Вашему лечащему врачу или работнику аптеки. Носите памятку с собой и показывайте ее лечащим врачам и работникам аптеки. В случае прекращения лечения препаратом Ксельжанс®, сохраняйте эту памятку у себя не менее 2-х месяцев после применения последней дозы препарата Ксельжанс®.

Дополнительную информацию см. в листке-вкладыше препарата Ксельжанс®. Применяйте препарат Ксельжанс® только в соответствии с рекомендациями, представленными в листке-вкладыше.

Сообщите своему лечащему врачу или работнику аптеки обо всех препаратах, которые Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать, в том числе о рецептурных и безрецептурных препаратах, витаминах и растительных добавках. При совместном применении Ксельжанса® с другими препаратами может увеличиваться риск развития нежелательных реакций, иммуносупрессий и инфекций.

При приеме препарата Ксельжанс® может возрастать риск развития инфекций, и некоторых видов новообразований (включая рак легкого, лимфому и меланомного рака кожи)

ФИО пациента	
ФИО лечащего врача	
Телефон лечащего врача	
Дата начала терапии Ксельжанс®	

Пациенты в возрасте 65 лет и старше могут быть подвержены повышенному риску развития инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний и развитию некоторых видов злокачественных новообразований.

Ваш лечащий врач может принять решение, что препарат Ксельжанс® Вам не подходит.

Версия: 2.1

Дата одобрения:

Во время лечения препаратом Ксельжанс® немедленно сообщите своему лечащему врачу, если у Вас:

- Внезапно возникла одышка или затрудненное дыхание, боль в грудной клетке или боль в верхней части спины, отек ног или рук, боль или болезненные ощущения в ногах либо покраснение или изменение цвета кожи ног или рук при приеме препарата Ксельжанс®, так как это может быть признаками образования тромба в легких или венах.
- Возникли такие симптомы инфекции, как жар, длительный кашель, потеря массы тела либо повышенная усталость.
- Возникли любые симптомы опоясывающего герпеса, например, болезненная кожная сыпь или волдыри.
- Был тесный контакт с больным туберкулезом.
- Появилась сильная боль или чувство давления в грудной клетке (которые могут распространяться в руки, челюсть, шею или спину), чувство нехватки воздуха, холодный пот, чувство дурноты или внезапное головокружение.
- Увеличились какие-либо лимфатические узлы на шее, в подмышечных впадинах или в паху; возникло постоянное чувство усталости; жар; ночная потливость; длительный или нарастающий кашель; затрудненное дыхание; охриплость или свистящее дыхание; либо необъяснимая потеря веса.
- Отмечается рост какого-либо нового образования на коже или какие-либо изменения имеющихся родинок или пятен.
- Возникли симптомы интерстициальных заболеваний легких, такие как одышка.
- Возникли признаки и симптомы со стороны брюшной полости, такие как боль в желудке, боль в области живота, кровь в кале или какие-либо изменения в работе кишечника с повышением температуры.
- Пожелтела кожа, появилась тошнота или рвота.
- Планируете поставить вакцину. Во время лечения препаратом Ксельжанс® Вам не следует получать некоторые типы вакцин.
- Забеременели или планируете беременность.
- Ксельжанс® нельзя использовать во время беременности. Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные средства контрацепции во время лечения препаратом Ксельжанс® и по меньшей мере 4х недель после приема последней дозы препарата.
- Женщинам не следует кормить грудью во время лечения препаратом Ксельжанс®.

Если у Вас наблюдаете у себя развитие нежелательных реакций, сообщите об этом своему

	<i>лечащему врачу, фармацевту или другому медицинскому работнику.</i>
--	---

ПАЦИЕНТКЕ АРНАЛҒАН ЖАДЫНАМА

ПАЦИЕНТКЕ АРНАЛҒАН ЖАДЫНАМА

Ксельжанс®(тофацитиниб)

Бұл жадынамада Ксельжанс® препаратын қолдану қауіпсіздігі туралы маңызды ақпарат бар

Егер бұл ақпарат Сізге түсініксіз болса, емдеуші дәрігеріңізге немесе дәріхана қызметкеріне хабарласыңыз. Жадынаманы өзіңізбен бірге алып жүріңіз және оны емдеуші дәрігерлер мен дәріхана қызметкерлеріне көрсетіңіз. Ксельжанс® препаратымен емдеуді тоқтатқан жағдайда, осы жадынаманы Ксельжанс®препаратының соңғы дозасын қолданғаннан кейін кемінде 2 ай бойы өзіңізде сақтаңыз.

Қосымша ақпаратты Ксельжанс® препаратының қосымша парағынан қараңыз. Ксельжанс® препаратын тек қосымша парақта ұсынылған ұсынымдарға сәйкес қолданыңыз.

Емдеуші дәрігеріңізге немесе дәріхана қызметкеріне Сіз қабылдаған, жақында қабылдаған немесе қабылдауды бастауыңыз мүмкін барлық препараттар туралы, соның ішінде рецепт арқылы және рецептсіз препараттар, дәрумендер мен өсімдік қоспалары туралы хабарлаңыз. Ксельжанс® препаратын басқа препараттармен бірге қолданған кезде жағымсыз реакциялардың, имуносупрессиялар мен инфекциялардың даму қаупі артуы мүмкін.

Ксельжанс® препаратын қабылдаған кезде инфекциялардың және жаңа өспелердің кейбір түрлерінің (өкпе обыры, лимфома және терінің меланомалық емес обырын қоса алғанда) даму қаупі артуы мүмкін

Пациенттің ТАӘ	
Емдеуші дәрігердің ТАӘ	
Емдеуші дәрігердің телефоны	
Ксельжанс® терапиясының басталу күні	

65 және одан үлкен жастағы пациенттерде инфекциялардың, жүрек-қантaмыр ауруларының және кaтерлі жаңа өспелердің кейбір түрлерінің даму қаупі жоғары болуы мүмкін. Сіздің емдеуші дәрігеріңіз Ксельжанс® препараты Сізге сәйкес келмейді деп шешуі мүмкін.

Нұсқа: 2.1

Ксельжанс® препаратымен емдеу кезінде, егер Сізде бар болса, дереу емдеуші дәрігеріңізге хабарлаңыз:

- Ксельжанс® препаратын қабылдау аясында кенеттен еңтігу немесе тыныс алудың қиындауы, кеуденің ауыруы немесе арқаның жоғарғы бөлігінің ауыруы, аяқтың немесе қолдың ісінуі, аяқтың ауыруы немесе ауырсыну сезімталдығы не аяқтың немесе қолдың қызаруы немесе түсінің өзгеруі, себебі бұл өкпеде немесе веналарда тромбтардың пайда болуының белгілері болуы мүмкін.
- Қызу, ұзаққа созылған жөтел, дене салмағының жоғалуы немесе шаршаудың жоғарылауы сияқты инфекция симптомдары пайда болды.
- Белдемелі герпес симптомдарының кез келгені пайда болды, мысалы, терінің ауырсындыратын бөртпесі немесе күлдіреуіктер.
- Туберкулезбен ауыратын науқаспен тығыз байланыста болды.
- Кеуде де қатты ауырсыну немесе қысым сезімі пайда болды (ол қолға, жақсүйекке, мойынға немесе арқаға таралуы мүмкін), ауаның жетіспеуі сезімі, суық тер, есеңгіреу сезімі немесе кенеттен бас айналу.
- Мойында, қолтық ойықтарында немесе шапта қандай да бір лимфа түйіндері ұлғайды; тұрақты шаршау сезімі пайда болды; қызу; түнгі тершендік; ұзаққа созылған немесе үдемелі жөтел; тыныс алудың қиындауы; дауыстың қарлығуы немесе ысқырық дем; немесе түсініксіз салмақ жоғалту.
- Теріде қандай да бір жаңа түзілімнің өсуі немесе бар меңдердің немесе дақтардың кез келген өзгерістері байқалады.
- Еңтігу сияқты өкпенің интерстициалық ауруларының симптомдары пайда болды.
- Ішперде қуысы тарапынан белгілері мен симптомдардың пайда болды, мысалы, асқазанның ауыруы, іш аймағының ауыруы, нәжісте қан немесе ішек жұмысында температураның жоғарылауымен бірге жүретін кез келген өзгерістер.
- Тері сарғайып, жүрек айнуы немесе құсу пайда болды.
- Вакцина салуды жоспарлап отырсыз ба? Ксельжанс® препаратымен емделу кезінде Сізге вакциналардың кейбір түрлерін алуға болмайды.
- Жүкті болсаңыз немесе жүктілікті жоспарласаңыз.
- Ксельжанс® препаратын жүктілік кезінде қолдануға болмайды. Бала көтеретін жастағы әйелдер Ксельжанс® препаратымен емдеу кезінде және препараттың соңғы дозасын қабылдағаннан кейін кемінде 4 апта бойы контрацепцияның тиімді құралдарын қолдануы тиіс.
- Әйелдер Ксельжанс® препаратымен емдеу кезінде бала емізбеуі керек.

Егер Сіз өзіңізде жағымсыз реакциялардың дамуын байқасаңыз, бұл туралы емдеуші дәрігерге,

Мақұлданған күні:	<i>фармацевтке немесе басқа медицина қызметкеріне хабарлаңыз.</i>
-------------------	---

Ксельжанс® (тофацитиниб) ▼

**ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧА ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА
КСЕЛЬЖАНС®**

Пациент:

Дата: _____

Данный лекарственный препарат является объектом дополнительного мониторинга безопасности. Это позволит быстро идентифицировать новую информацию о безопасности. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Версия: 2.1 Дата утверждения:

Лечение тофацитинибом пациентов с ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом (ПсА), анкилозирующим спондилоартритом (АС), язвенным колитом (ЯК) или ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) должно начинаться и контролироваться врачом-специалистом, имеющим опыт диагностики и лечения соответствующих заболеваний.

В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдалось увеличение частоты возникновения инфаркта миокарда (ИМ) и злокачественных новообразований (за исключением немеланомного рака кожи (НМРК)), в частности рака легкого и лимфомы, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО.

У взрослых пациентов, принимающих тофацитиниб, наблюдались серьезные явления венозной тромбоэмболии (ВТЭ), включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), в некоторых случаях с летальным исходом, а также возникновением тромбоза глубоких вен (ТГВ). В клиническом исследовании тофацитиниба наблюдалось дозозависимое повышение риска ВТЭ по сравнению с применением ингибиторов ФНО.

У взрослых пациентов, получавших терапию тофацитинибом в рамках клинических исследований, наблюдалось возникновение серьезных инфекций, ВТЭ (ТГВ и ТЭЛА), сердечно-сосудистых заболеваний (за исключением инфаркта миокарда (ИМ)), ИМ, опоясывающего герпеса, туберкулеза (ТБ) и других оппортунистических инфекций, злокачественных новообразований (в том числе лимфомы и рака легкого), летального исхода, перфорации органов желудочно-кишечного тракта, интерстициальных болезней легких, а также отклонений лабораторных показателей.

Тофацитиниб может быть использован только в том случае, если нет других альтернативных методов лечения для:

- Пациентов в возрасте 65 лет или старше;
 - Пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или с другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, курящими в настоящее время или которые курили в прошлом);
- Пациенты, с факторами риска развития злокачественных новообразований (например, злокачественная опухоль или злокачественное новообразование в анамнезе).

С целью раннего выявления перечисленных рисков пациенты должны находиться под тщательным наблюдением лечащего врача на предмет любых из признаков и симптомов, а также отклонений лабораторных показателей.

Данный перечень контрольных вопросов перед началом лечения предназначен в качестве напоминания о рисках, связанных с терапией тофацитинибом, и о рекомендуемых к выполнению действий перед первым приемом тофацитиниба.

Перед назначением тофацитиниба пациентам проверьте следующие показатели:

➤ Есть ли у пациента какие-либо признаки нарушения функции печени (класс А, В, С по Чайлд-Пью)? Обратите внимание на следующее: • Тяжелая степень нарушения функции печени (класс С по Чайлд-Пью) ⇒ не рекомендуется принимать тофацитиниб; • Умеренная степень нарушения функции печени (класс В по Чайлд-Пью): ○ Ревматоидный артрит (РА), Псориатический артрит (ПсА) и Анкилозирующий спондилоартрит (АС) ⇒ прием дозы тофацитиниба следует снизить до 5 мг один раз в сутки; ○ Язвенный колит (ЯК) ⇒ прием дозы препарата следует снизить до 5 мг один раз в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 5 мг два раза в сутки. Дозу препарата необходимо снизить до 5 мг два раза в сутки при рекомендуемой дозе 10 мг два раза в сутки при нормальной функции печени; ○ Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) ⇒ дозу тофацитиниба следует снизить до 5 мг один раз в сутки или до эквивалентной ей дозы, рассчитанной по массе тела, один раз в сутки, в случаях, если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 5 мг два раза в сутки. • Легкая степень нарушения функции печени (класс А по Чайлд-Пью) ⇒ коррекции дозы препарата не требуется;	Да ☐ Нет ☐
---	--

➤ Есть ли у пациента какие-либо признаки нарушения функции почек (на основании клиренса креатинина)? Обратите внимание на следующее: • Тяжелая степень нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин): ○ При РА, ПсА и АС ⇒ дозу тофацитиниба следует снизить до 5 мг один раз в сутки; ○ При ЯК ⇒ дозу препарата следует снизить до 5 мг один раз в сутки, если рекомендуемой дозой при нормальной функции почек является 5 мг два раза в сутки. Дозу препарата необходимо снизить до 5 мг два раза в сутки при рекомендуемой при нормальной функции почек дозе 10 мг два раза в сутки. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек должны продолжать получать сниженную дозу препарата даже после гемодиализа; ○ При ЮИА ⇒ дозу тофацитиниба следует снизить до 5 мг один раз в сутки или до эквивалентной ей дозы, рассчитанной по массе тела, один раз в сутки, в случаях, если рекомендуемая доза при нормальной функции почек составляет 5 мг два раза в сутки; • Легкая степень (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) или умеренная степень нарушения функции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) ⇒ коррекции дозы препарата не требуется;	Да ☐ Нет ☐
➤ Если пациентка в настоящее время беременна или она планирует беременность? Сообщили ли Вы пациентам женского пола о том, что: • Применение тофацитиниба противопоказано во время беременности? • Женщины с репродуктивным потенциалом должны использовать эффективные средства контрацепции во время терапии тофацитинибом и по меньшей мере 4 недели после приема последней дозы препарата?	Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐
➤ Кормит ли пациентка грудью или планирует грудное вскармливание? • Сообщили ли Вы пациентам женского пола о том, что применение тофацитиниба во время грудного вскармливания противопоказано?	Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐
➤ Сообщили ли Вы, что если пациент в настоящее время принимает какие-либо биологические препараты или сильные иммунодепрессанты, то следует избегать лечения тофацитинибом? Обратите внимание на следующее: Следует избегать прием тофацитиниб в сочетании с биологическими препаратами, такими как антагонисты ФНО, антагонисты интерлейкина (IL)-1R, антагонисты IL-6R, моноклональные антитела к CD20, антагонисты IL-17, антагонисты IL-12/IL-23, антиинтегрины, селективные модуляторы ко-стимуляции, а также высокоактивными иммунодепрессантами, такие как азатиоприн, циклоспорин, 6-	Да ☐ Нет ☐

меркаптопурин и такролимус, из-за возможного усиления иммуносупрессии и увеличения риска развития инфекции.	
➤ Пациент старше 65 лет? Если да: Рассмотрели ли Вы альтернативные варианты лечения, учитывая повышенный риск возникновения серьезных инфекций, ИМ, злокачественных новообразований и случаев летальных исходов? Обратите внимание на следующее: Пациентам старше 65 лет тофацитиниб следует назначать только, если нет других подходящих альтернативных вариантов лечения.	Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐
➤ Пациент старше 65 лет, является курильщиком в настоящее время или курил в прошлом, или имеет в анамнезе атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания или другие сердечно-сосудистые факторы риска? Если да: Для этого пациента существуют какие-либо другие подходящие альтернативные методы лечения? Обратите внимание на следующее: Учитывая повышенный риск возникновения серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (включая ИМ), тофацитиниб следует назначать только, если нет подходящих альтернативных методов лечения.	Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐
➤ Обсудили ли Вы с пациентом, как распознать симптомы ИМ и необходимость своевременного обращения за медицинской помощью в случае их возникновения? Обратите внимание на следующее: Пациент должен знать о необходимости обращения за медицинской помощью в случае возникновения у него внезапной сильной боли или стеснения в грудной клетке (которые могут отдавать в руку, челюсть, шею и спину), нехватки воздуха, холодного пота, чувства тошноты или внезапного головокружения.	Да ☐ Нет ☐
➤ Пациент старше 65 лет, является курильщиком в настоящее время или курил в прошлом, или имеет другие факторы риска развития злокачественных новообразований (например, существующие в настоящее время или имеющиеся в анамнезе злокачественные новообразования, отличные от успешно вылеченного РКМН)? Если да: Существуют ли для этого пациента какие-либо другие подходящие альтернативные методы лечения? Обратите внимание на следующее: В связи с повышенным риском возникновения новообразований, тофацитиниб следует назначать только, если нет подходящих альтернативных методов лечения.	Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐
➤ Есть ли у пациента какие-либо факторы риска возникновения ВТЭ? Обратите внимание на следующее: - У пациентов с известными факторами риска ВТЭ тофацитиниб следует применять с осторожностью, независимо от показаний к применению и дозировки. - Обратитесь к Брошюре для медицинских работников для получения информации о факторах риска возникновения ВТЭ; Пациентам с РА с известными факторами риска ВТЭ рассмотрите возможность	Да ☐ Нет ☐

тестирования на уровень D-димер (маркер тромбообразования и фибринолизиса) примерно через 12 месяцев после начала лечения. Если результат теста на D-димер составляет $\geq 2 \times$ ВГН (верхняя граница нормы), убедитесь, что терапевтическая польза продолжения лечения тофацитинибом превышает риск.	
➤ Обсудили ли Вы с пациентом, как распознать симптомы ВТЭ и необходимость своевременного обращения за медицинской помощью в случае их возникновения? Обратите внимание на следующее: • Пациент должен знать о необходимости обращения за медицинской помощью в случае внезапного возникновения одышки или затрудненного дыхания, боли в грудной клетке или боли в верхней части спины, отека ног или рук, боли или болезненной чувствительности в ноге, покраснения или изменения цвета ног или рук во время терапии препаратом Ксельжанс® • Пациенты с признаками и симптомами ВТЭ должны быть своевременно обследованы, и прием тофацитиниба следует прекратить у пациентов с подозрением на ВТЭ, независимо от дозировки или показаний к применению	Да ☐ Нет ☐
➤ Есть ли у пациента какие-либо активные инфекции, включая локальные инфекции? Обратите внимание на следующее: • Не следует начинать лечение тофацитинибом пациентов с активным ТБ, серьезными инфекциями, например, сепсисом, или с оппортунистическими инфекциями. • Перед началом терапии тофацитинибом следует рассмотреть риски и пользу лечения у пациентов: - о рецидивирующими инфекциями, - о после контакта с туберкулезом (ТБ) в анамнезе - о имеющих в анамнезе серьезные или оппортунистические инфекции, - о которые жили или посещали районы эндемичные по ТБ или микозам, - о с сопутствующими заболеваниями, которые могут предрасполагать к развитию инфекций (например, имеющих в анамнезе хронические заболевания легких)	Да ☐ Нет ☐
➤ Оценена ли у пациента вероятность наличие латентного или активного ТБ и проведены ли необходимые исследования? Обратите внимание на следующее: • Перед и в соответствии с необходимыми рекомендациями во время применения тофацитиниба пациентам должна проводиться оценка вероятности и исследования на наличие латентного и активного ТБ • Перед применением тофацитиниба пациентам с латентным ТБ следует провести стандартную антимикобактериальную терапию • Противотуберкулезную терапию следует рассматривать для пациентов с латентным или активным ТБ в соответствии с необходимыми рекомендациями	Да ☐ Нет ☐
➤ Проинформировали ли Вы пациентов, принимающих тофацитиниб, что при приеме препарата наблюдались случаи реактивации вирусных инфекций? Обратите внимание на следующее: Получающие тофацитиниб пациенты, имеющие японское или корейское происхождение, либо пациенты с длительно текущим РА, которые ранее получали лечение двумя и более биологическими БПВП (базисными противовоспалительными препаратами.), либо пациенты с абсолютным числом	Да ☐ Нет ☐

лимфоцитов (АЧЛ) менее 1000 клеток/мм ³ , либо пациенты, получающие дозу препарата 10 мг два раза в сутки, могут быть подвержены повышенному риску возникновения опоясывающего герпеса.	
➤ Имеется ли у пациента в анамнезе дивертикулит? Обратите внимание на следующее: • Тофацитиниб следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов желудочно-кишечного тракта (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе, у пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами и / или нестероидными противовоспалительными средствами [НПВС])	Да ☐ Нет ☐
➤ Наблюдается ли у пациента повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ)? Обратите внимание на следующее: • У пациентов с повышением АЛТ или АСТ следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о начале терапии тофацитинибом • После начала лечения рекомендуется регулярный контроль показателей функции печени и незамедлительное установление возможных причин повышения уровня ферментов печени для выявления потенциальных случаев лекарственного поражения печени.	Да ☐ Нет ☐
➤ Была ли проведена необходимая вакцинация у пациента в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации? Обратите внимание на следующее: • Рекомендуется, чтобы до начала применения тофацитиниба все пациенты, особенно пациенты с пЮИА и юПсА, были привиты по возрасту всеми вакцинами в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с терапией тофацитинибом. При принятии решения об использовании живых вакцин перед лечением необходимо учитывать имеющуюся иммуносупрессию у конкретного пациента. • В соответствии с рекомендациями по вакцинации следует рассмотреть вопрос о профилактической вакцинации против опоясывающего герпеса. Особое внимание следует уделять пациентам с длительно текущим РА, которые ранее получили терапию двумя или более биологическими БПВП. Если вводится живая вакцина против опоясывающего герпеса, ее следует вводить только пациентам с известным анамнезом в отношении ветряной оспы или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы (ВВО). Если наличие ветряной оспы в анамнезе считается сомнительным или ненадежным, рекомендовано проведение анализа на наличие антител к ВВО. • Вакцинацию живыми вакцинами доследует проводить не менее чем за 2 недели, а предпочтительнее за 4 недели до начала терапии тофацитинибом либо в соответствии с действующими рекомендациями по вакцинации при применении иммуномодулирующих лекарственных средств, таких как тофацитиниб.	Да ☐ Нет ☐
Обсуждение с пациентами	
Обсудили ли Вы с пациентом пользу и риск терапии тофацитинибом?	Да ☐ Нет ☐
Вы выдали карточку-памятку пациенту?	Да ☐ Нет ☐
Вы обсудили с пациентом, как пользоваться карточкой-памяткой?	Да ☐ Нет ☐

**ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧА ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ
Ксельжанс®**

Пациент:

Дата: _____

Этот лекарственный препарат является объектом дополнительного мониторинга безопасности. Это позволит быстро идентифицировать новую информацию о безопасности. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Версия: 2.1 Дата утверждения:

У взрослых пациентов, принимающих тофацитиниб, наблюдались серьезные явления венозной тромбоэмболии (ВТЭ), включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), в некоторых случаях с летальным исходом, а также возникновением тромбозов глубоких вен (ТГВ). В клиническом исследовании тофацитиниба наблюдалось дозозависимое повышение риска ВТЭ по сравнению с применением ингибиторов ФНО.

В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с Ревматоидным артритом (РА) в возрасте 50 лет и старше, имеющих, по крайней мере, один дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдалось увеличение частоты возникновения инфаркта миокарда (ИМ) и злокачественных новообразований (за исключением немеланомного рака кожи), в частности рака легких и лимфомы, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО.

У взрослых пациентов, получавших терапию тофацитинибом в рамках клинических исследований, наблюдалось возникновение серьезных инфекций, ВТЭ (ТГВ и ТЭЛА), сердечно-сосудистых заболеваний (за исключением инфаркта миокарда (ИМ)), ИМ, опоясывающего герпеса, туберкулеза (ТБ) и других оппортунистических инфекций, злокачественных новообразований (в том числе лимфомы и рака легкого), летального исхода, перфорации органов желудочно-кишечного тракта, интерстициальных болезней легких, а также отклонение лабораторных показателей.

**Тофацитиниб может быть использован только в том случае, если нет других
альтернативных методов лечения для:**

- Пациентов в возрасте 65 лет или старше;
- Пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или с другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, которые курят в настоящее время или курили в прошлом);
- Пациенты с факторами риска развития злокачественных новообразований (например, злокачественная опухоль или злокачественное новообразование в анамнезе).

С целью раннего выявления перечисленных рисков пациенты должны находиться под тщательным наблюдением лечащего врача на предмет любых из признаков и симптомов, а также отклонений лабораторных показателей.

Данный перечень контрольных вопросов при проведении поддерживающей терапии предназначен в качестве напоминания о рисках, связанных с терапией тофацитинибом, и о рекомендуемых к выполнению действиях во время лечения тофацитинибом.

Во время лечения тофацитинибом проверяйте следующее при каждом визите пациента в клинику:

➤ При ведении пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), получающих тофацитиниб в течение 18 недель, и у которых не наблюдается клинического улучшения, Вы принимали во внимание следующее? Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клиническое улучшение появляется в течение 18 недель после начала лечения тофацитинибом. Следует тщательно пересмотреть продолжение терапии у пациента, у которого не наблюдается клинического улучшения в течение этого периода времени	Да ☐ Нет ☐
➤ Если пациентка в настоящее время беременна или она планирует беременность? Обратите внимание на следующее: Применение тофацитиниба противопоказано во время беременности Женщины с репродуктивным потенциалом должны использовать эффективные средства контрацепции во время терапии тофацитинибом и по меньшей мере 4 недели после приема последней дозы препарата	Да ☐ Нет ☐
➤ Кормит ли пациентка грудью или планирует грудное вскармливание? Обратите внимание на следующее: Применение тофацитиниба во время грудного вскармливания противопоказано	Да ☐ Нет ☐
➤ Пациент старше 65 лет? Если да: Были ли рассмотрены альтернативные варианты лечения, учитывая повышенный риск возникновения серьезных инфекций, ИМ, злокачественных новообразований и летального исхода? Обратите внимание на следующее: Пациентам старше 65 лет лечение тофацитинибом следует назначать только, если нет других подходящих альтернативных вариантов лечения	Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐
➤ Пациент старше 65 лет, является курильщиком в настоящее время или курил в прошлом, или имеет другие факторы риска развития злокачественных новообразований (например, существующие в настоящее время или имеющиеся в анамнезе злокачественные новообразования, отличные от успешно вылеченного немеланомного рака кожи)? Если да: Для этого пациента существуют какие-либо другие подходящие варианты лечения? Обратите внимание на следующее:	Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐

Учитывая повышенный риск возникновения новообразований, тофацитиниб следует назначать только, если нет подходящих альтернативных методов лечения.	
Есть ли у пациента какие-либо факторы риска возникновения ВТЭ? Обратите внимание на следующее: - У пациентов с известными факторами риска возникновения ВТЭ тофацитиниб следует применять с осторожностью, независимо от показаний к применению и дозировки. - Обратитесь к Брошюре для медицинских работников для получения информации о факторах риска возникновения ВТЭ. - Пациенты с признаками и симптомами ВТЭ должны быть своевременно обследованы, и прием тофацитиниба следует прекратить у пациентов с подозрением на ВТЭ, независимо от дозировки или показаний к применению.	Да ☐ Нет ☐
➤ Пациентам с РА с известными факторами риска ВТЭ Вы назначили тестирование на уровень D-димер (маркер тромбообразования и фибринолизиса) примерно через 12 месяцев после начала лечения? ➤ Результат теста на D-димер составляет >2× ВГН (верхняя граница нормы)? Если да, то в таком случае терапевтическая польза продолжения лечения тофацитинибом превышает риск?	Да ☐ Нет ☐
➤ При лечении пациентов с язвенным колитом (ЯК), у которых отмечена потеря ответа на поддерживающую терапию тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки, приняли ли Вы во внимание следующее: - Пациентам с ЯК, у которых отсутствует повышенный риск развития ВТЭ, ЗССНЯ и новообразований, тофацитиниб может быть рекомендован в дозе 10 мг два раза в сутки перорально, если у пациента нет ответа на лечение альтернативной терапией против язвенного колита, такой как лечение ингибитором фактора некроза опухолей (ингибитор ФНО). - Лечение тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки для поддержания терапии не рекомендовано у пациентов с ЯК, у которых известны наличие факторов риска возникновения ВТЭ, значимых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (ЗССНЯ), новообразований, за исключением случаев, когда нет подходящих альтернативных методов лечения.	Да ☐ Нет ☐
➤ Имеются ли у пациента какие-либо впервые возникшие признаки симптомов инфекции? Обратите внимание на следующее: - Во время применения тофацитиниба у пациентов должна проводиться оценка вероятности и обследование на наличие латентной или активной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями. При возникновении новой инфекции во время терапии, примите следующие рекомендуемые меры: - Прекратите лечение тофацитинибом - Проведите своевременное и полное диагностическое обследование, необходимое у иммунокомпрометированных пациентов - Начните необходимую антибактериальную терапию - Тщательно наблюдайте за состоянием пациента и количеством нейтрофилов.	Да ☐ Нет ☐
➤ Имеются ли у пациента какие-либо впервые возникшие признаки или симптомы нарушений со стороны брюшной полости?	Да ☐ Нет ☐

Обратите внимание на следующее: У пациентов с впервые возникшими признаками и симптомами нарушений со стороны брюшной полости должны быть своевременно обследованы с целью раннего выявления перфорации органов желудочно-кишечного тракта.	
➤ Имеются ли у пациента какие-либо впервые возникшие или усугубившиеся признаки или симптомы интерстициальной болезни легких? Обратите внимание на следующее: Следует соблюдать осторожность при ведении пациентов с хроническими заболеваниями легких в анамнезе, так как они могут быть более склонны к развитию инфекций. У пациентов, получающих терапию тофацитинибом, регистрировались случаи интерстициальных заболеваний легких (некоторые из которых привели к летальному исходу).	Да ☐ Нет ☐
➤ Проводился ли мониторинг уровня гемоглобина? Обратите внимание на следующее: • Если снижение не более (или равно) чем на 2 г/дл или уровень не менее 9,0 г/дл , следует продолжать применение этой же дозы. • Если снижение более чем на 2 г/дл или уровень менее 8,0 г/дл (подтверждено повторным анализом) применение тофацитиниба должно быть приостановлено до нормализации уровня гемоглобина. • Уровень гемоглобина следует контролировать на начальном этапе и после 4–8 недель лечения, а затем каждые 3 месяца.	Да ☐ Нет ☐
➤ Проводился ли мониторинг уровня ферментов печени? Обратите внимание на следующее: Для выявления потенциальных случаев лекарственного поражения печени рекомендован регулярный контроль показателей функции печени и быстро устанавливать возможные причины повышения уровня ферментов печени. При подозрении на лекарственное поражение печени применение тофацитиниба должно быть приостановлено до исключения этого диагноза.	Да ☐ Нет ☐
Версия: 2.1 Дата утверждения:	

Ксельжанс® (тофацитиниб) ▼

КСЕЛЬЖАНС® ПРЕПАРАТЫН ТАҒАЙЫНДАУ АЛДЫНДА ДӘРІГЕР ҮШІН МАҢЫЗДЫ АҚПАРАТ

Пациент:

Күні:

Бұл дәрілік препарат қауіпсіздікке қосымша мониторинг жүргізу объектісі болып табылады. Бұл қауіпсіздік туралы жаңа ақпаратты тез идентификациялауға мүмкіндік береді. Медицина қызметкерлерінен кез келген күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау сұралады.

Нұсқа: 2.1 Бекітілген күні:

Ревматоидты артритпен (РА), псориазды артритпен (ПсА), шорбуынданатын спондилоартритпен (ШС), ойықжаралы колитпен (ОК) немесе ювенилдік идиопатиялық артритпен (ЮИА) ауыратын пациенттерді тофацитинибпен емдеуді тиісті ауруларды диагностикалау және емдеу тәжірибесі бар маман дәрігер бастауы және бақылауы керек.

Жүрек-қантамыр ауруларының кем дегенде бір қосымша қауіп факторы бар 50 және одан үлкен жастағы РА бар пациенттерде рандомизацияланған тіркеуден кейінгі қауіпсіздік зерттеуінде миокард инфарктісінің (МИ) және қатерлі жаңа түзілімдердің (меланомалық емес тері обыры (НМРК) қоспағанда), атап айтқанда, өкпе обыры мен лимфоманың туындау жиілігінің ІНФ тежегіштерімен салыстырғанда тофацитинибті қолданған кезде жоғарылауы байқалды.

Тофацитиниб қабылдайтын ересек пациенттерде веналық тромбозмболияның (ВТЭ) ауыр құбылыстары, соның ішінде өкпе артериясының тромбозмболиясы (ӨАТЭ), кейбір жағдайларда өліммен аяқталған, сондай-ақ терең веналар тромбозының (ТВТ) туындауы байқалды. Тофацитинибтің клиникалық зерттеуінде ІНФ тежегіштерін қолданумен салыстырғанда ВТЭ қаупінің дозаға тәуелді жоғарылауы байқалды.

Клиникалық зерттеулер шеңберінде тофацитинибпен ем қабылдаған ересек пациенттерде ауыр инфекциялардың, ВТЭ (ТВТ және ӨАТЭ), жүрек-қантамыр ауруларының (миокард инфарктісін (МИ) қоспағанда), МИ, белдемелі герпестің, туберкулездің (ТБ) және басқа да оппортунистік инфекциялардың, қатерлі жаңа түзілімдердің (оның ішінде лимфомалар мен өкпе обыры) пайда болуы, өлім, асқазан-ішек жолдары ағзаларының перфорациясы, өкпенің интерстициалық аурулары, сондай-ақ зертханалық көрсеткіштердің ауытқуы байқалды.

Тофацитинибті басқа балама емдеу әдістері болмаған жағдайда ғана қолдануға болады:

- 65 немесе одан үлкен жастағы пациенттерде,
 - Анамнезінде атеросклероздық жүрек-қантамыр аурулары бар немесе жүрек-қантамыр ауруларының дамуының басқа қауіп факторлары бар пациенттерде (мысалы, қазіргі уақытта шылым шегетін немесе бұрын шылым шеккен);
- Қатерлі жаңа түзілімдердің даму қаупі факторлары бар пациенттер (мысалы, анамнезінде қатерлі ісік немесе қатерлі жаңа түзілімі).

Аталған тәуекелдерді ерте анықтау мақсатында пациенттер кез келген белгілер мен симптомдарды, сондай-ақ зертханалық көрсеткіштердің ауытқуларын анықтау үшін емдеуші дәрігердің мұқият бақылауында болуы тиіс.

Емдеуді бастамас бұрын бақылау сұрақтарының бұл тізімі тофацитиниб терапиясымен байланысты қауіптер туралы және тофацитинибті бірінші рет қабылдағанға дейін ұсынылатын әрекеттер туралы ескерту ретінде ұсынылған.

Тофацитинибті пациенттерге тағайындамас бұрын келесі көрсеткіштерді тексеріңіз:

➤ Пациентте бауыр функциясының бұзылуының қандай да бір белгілері бар ма (Чайлд-Пью бойынша А, В, С класы)? Төмендегілерге назар аударыңыз: • Бауыр функциясының бұзылуының ауыр дәрежесі (Чайлд-Пью бойынша С класы) ⇒ тофацитинибті қабылдау ұсынылмайды; • Бауыр функциясының бұзылуының орташа дәрежесі (Чайлд-Пью бойынша В класы): ○ Ревматоидты артрит (РА), Псориаздық артрит (ПсА) және Шорбуынданатын спондилоартрит (ШС) ⇒ тофацитинибтің дозасын қабылдауды тәулігіне бір рет 5 мг дейін төмендету керек; ○ Ойықжаралы колит (ОК) ⇒ препараттың дозасын қабылдауды тәулігіне бір рет 5 мг-ға дейін төмендету керек, егер бауырдың қалыпты функциясы кезінде ұсынылатын доза тәулігіне екі рет 5 мг болса. Препараттың дозасын бауыр функциясы қалыпты кезеңде тәулігіне екі рет 10 мг ұсынылатын доза кезінде тәулігіне екі рет 5 мг дейін төмендету керек; ○ Ювенилдік идиопатиялық артрит (ЮИА) ⇒ тофацитинибтің дозасын тәулігіне бір рет 5 мг-ға дейін немесе дене салмағы бойынша есептелген оған баламалы дозаға дейін, тәулігіне бір рет, бауырдың функциясы қалыпты кезде ұсынылатын доза тәулігіне екі рет 5 мг болса, төмендету керек. • Бауыр функциясының бұзылуының жеңіл дәрежесі (Чайлд-Пью бойынша А класы) ⇒ препараттың дозасын түзету талап етілмейді;	Иә ☐ Жоқ ☐
---	--

➤ Пациентте бүйрек функциясының бұзылуының қандай да бір белгілері бар ма (креатинин клиренсі негізінде)? Төмендегілерге назар аударыңыз: • Бүйрек функциясының бұзылуының ауыр дәрежесі (креатинин клиренсі <30 мл / мин): ○ РА, РсА және АС кезінде ⇒ тофацитинибтің дозасын тәулігіне бір рет 5 мг-ға дейін төмендету керек; ○ ОК кезінде⇒ препараттың дозасын тәулігіне бір рет 5 мг-ға дейін төмендету керек, егер бүйректің функциясы қалыпты болғанда ұсынылатын доза тәулігіне екі рет 5 мг болса. Бүйректің функциясы қалыпты болғанда ұсынылған доза тәулігіне екі рет 10 мг болса, препараттың дозасын тәулігіне екі рет 5 мг-ға дейін төмендету керек. Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттер гемодиализден кейін де препараттың төмендетілген дозасын қабылдауды жалғастыруы керек; ○ ЮИА кезінде ⇒ тофацитинибтің дозасын тәулігіне бір рет 5 мг-ға дейін немесе дене салмағы бойынша есептелген оған баламалы дозаға дейін тәулігіне бір рет төмендету керек, егер бүйректің функциясы қалыпты болған кезде ұсынылатын доза тәулігіне екі рет 5 мг болса; • Бүйрек функциясының бұзылуының жеңіл дәрежесі (креатинин клиренсі 50-80 мл/мин) немесе орташа дәрежесі (креатинин клиренсі 30-49 мл/мин) кезінде ⇒ препараттың дозасын түзетудің қажеті жоқ;	Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Егер пациент әйел қазіргі уақытта жүкті болса немесе ол жүктілікті жоспарласа? Сіз әйел пациенттерге бұл туралы хабарладыңыз ба: • Тофацитинибті жүктілік кезінде қолдануға болмайды? • Репродуктивті әлеуеті бар әйелдер тофацитинибпен емдеу кезінде және препараттың соңғы дозасын қабылдағаннан кейін кемінде 4 апта бойы контрацепцияның тиімді құралдарын қолдануы керек?	Иә ☐ Жоқ ☐ Иә ☐ Жоқ ☐ Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Пациент әйел бала емізеді ме, әлде бала емізуді жоспарлап отыр ма? • Сіз әйел пациенттерге бала емізу кезінде тофацитинибті қолдануға болмайтындығы туралы хабарладыңыз ба?	Иә ☐ Жоқ ☐ Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Егер пациент қазіргі уақытта қандай да бір биологиялық препараттарды немесе күшті иммуносупрессанттарды қабылдаса, тофацитинибпен емдеуден аулақ болу керек екенін хабарладыңыз ба? Төмендегілерге назар аударыңыз: Тофацитинибті ИНФ антагонисттері, интерлейкин (IL)-1R антагонисттері, IL-6R антагонисттері, CD20 моноклоналды антиденелері, IL-17 антагонисттері, IL-12/IL-	Иә ☐ Жоқ ☐

23 антагонистері, антиинтегриндер, ко-стимуляцияның іріктемелі модуляторлары сияқты биологиялық препараттармен, сондай-ақ, азатиоприн, циклоsporин, 6-меркаптопурин және такролимус сияқты жоғары белсенділігі бар иммунодепрессанттармен имуносупрессияның күшею мүмкіндігіне және инфекцияның даму қаупінің жоғарылауына байланысты біріктірілімде қабылдаудан аулақ болу керек.	
➤ Пациент 65 жастан асқан ба? Егер солай болса: Сіз ауыр инфекциялардың, МИ, қатерлі жаңа түзілімдердің және өлім жағдайларының даму қаупінің жоғарылауын ескере отырып, емдеудің балама нұсқаларын қарастырдыңыз ба? Төмендегілерге назар аударыңыз: 65 жастан асқан пациенттерге тофацитинибті емдеудің басқа қолайлы баламалы нұсқалары болмаса ғана тағайындау керек.	Иә ☐ Жоқ ☐ Иә ☐ Жоқ ☐
➤ 65 жастан асқан, қазіргі уақытта шылым шегетін немесе бұрын шылым шеккен немесе анамнезінде атеросклероздық жүрек-қантaмыр аурулары немесе жүрек-қантaмырлық басқа қауіп факторлары бар пациент? Егер солай болса: Бұл пациент үшін басқа қолайлы балама емдеу әдістері бар ма? Төмендегілерге назар аударыңыз: Ауыр жағымсыз жүрек-қантaмыр оқиғаларының (МИ қосa) пайда болу жоғары қауіпін ескере отырып, тофацитинибті тиісті балама емдеу әдістері болмаса ғана тағайындау керек.	Иә ☐ Жоқ ☐ Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Сіз пациентпен МИ симптомдарын қалай тануға болатынын және олар пайда болған жағдайда уақтылы медициналық көмекке жүгіну қажеттілігін талқыладыңыз ба? Төмендегілерге назар аударыңыз: Пациент кенеттен қатты ауырсыну немесе кеудеде қысылу (қолға, жақсүйекке, мойынға және арқаға берілуі мүмкін), ауаның жетіспеушілігі, суық тер, жүрек айнуы сезімі немесе кенеттен бас айналуы пайда болған кезде медициналық көмекке жүгіну керектігін білуі керек.	Иә ☐ Жоқ ☐
➤ 65 жастан асқан пациент, қазіргі уақытта шылым шегеді немесе бұрын шылым шеккен немесе қатерлі жаңа түзілімдердің пайда болуының басқа қауіп факторлары бар (мысалы, қазіргі уақытта бар немесе анамнезінде сәтті емделген МНТО басқа қатерлі жаңа түзілімдер)? Егер солай болса: Бұл пациент үшін қандай да бір басқа қолайлы балама емдеу әдістері бар ма? Төмендегілерге назар аударыңыз: Жаңа түзілімдердің пайда болу қаупінің жоғарылауына байланысты тофацитинибті тиісті балама емдеу әдістері болмаса ғана тағайындау керек.	Иә ☐ Жоқ ☐ Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Пациентте ВТЭ пайда болуының қандай да бір қауіп факторлары бар ма? Төмендегілерге назар аударыңыз: - ВТЭ белгілі қауіп факторлары бар пациенттерде тофацитинибті қолдану көрсеткіштері мен дозасына қарамастан сақтықпен қолдану керек. - ВТЭ пайда болу қаупі факторлары туралы ақпарат алу үшін Медициналық қызметкерлерге арналған брошюраны қараңыз;	Иә ☐ Жоқ ☐

ВТЭ белгілі қауіп факторлары бар РА бар пациенттерге емдеуді бастағаннан кейін шамамен 12 айдан соң D-димер (тромбоз түзілу және фибринолизис маркері) деңгейіне тест жүргізу мүмкіндігін қарастырыңыз. Егер D-димер тестінің нәтижесі $\geq 2 \times$ ҚЖШ (қалыптың жоғарғы шегі) болса, тофацитинибпен емдеуді жалғастырудың емдік пайдасы қауіптен жоғары екеніне көз жеткізіңіз.	
➤ Сіз пациентпен ВТЭ симптомдарын қалай тануға болатынын және олар пайда болған жағдайда уақтылы медициналық көмекке жүгіну қажеттілігін талқыладыңыз ба? Төмендегілерге назар аударыңыз: - Пациент Ксельжанс® препаратымен емдеу кезінде кенеттен еңтігу немесе тыныс алудың қиындауы, кеуденің ауыруы немесе арқаның жоғарғы бөлігінің ауыруы, аяқтың немесе қолдың ісінуі, аяқтың ауыруы немесе ауырсындыратын сезімталдық, аяқтың немесе қолдың қызаруы немесе түсінің өзгеруі жағдайында медициналық көмекке жүгіну қажеттілігі туралы білуі тиіс - ВТЭ белгілері мен симптомдары бар пациенттер уақтылы тексерілуі керек және дозасына немесе қолдану көрсеткіштеріне қарамастан, ВТЭ-ге күдікті пациенттерде тофацитиниб препаратын қабылдауды тоқтату керек	Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Пациентте белсенді инфекциялар, соның ішінде жергілікті инфекциялар бар ма? Төмендегілерге назар аударыңыз: - Белсенді ТБ, сепсис сияқты ауыр инфекциялармен немесе оппортунистік инфекциялармен ауыратын пациенттерді тофацитинибпен емдеуді бастауға болмайды. - Тофацитиниб терапиясын бастамас бұрын пациенттерді емдеудің қауіптері мен пайдасын ескеру қажет: - қайталанатын инфекциялармен, - анамнезінде туберкулезбен (ТБ) байланыста болғаннан кейін - анамнезінде ауыр немесе оппортунистік инфекциялар бар, - ТБ немесе микоз бойынша эндемиялық аудандарда тұрған немесе барғандар. - инфекциялардың дамуына бейім болуы мүмкін ілеспе аурулары бар (мысалы, анамнезінде өкпенің созылмалы аурулары бар)	Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Пациентте жасырын немесе белсенді ТБ болу ықтималдығы бағаланды ма және қажетті зерттеулер жүргізілді ме? Төмендегілерге назар аударыңыз: - Тофацитинибті қолданар алдында және қолдану кезінде қажетті ұсынымдарға сәйкес пациенттерге жасырын және белсенді ТБ болу ықтималдығын бағалау және зерттеу жүргізілуі керек - Тофацитинибті қолданар алдында жасырын ТБ ауыратын пациенттерге стандартты антимикобактериялық терапия жүргізу керек - Туберкулезге қарсы терапияны жасырын немесе белсенді ТБ ауыратын пациенттер үшін қажетті ұсынымдарға сәйкес қарастыру керек	Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Сіз тофацитиниб қабылдаған пациенттерге препаратты қабылдаған кезде вирустық инфекциялардың реактивациясы жағдайлары байқалғанын хабарладыңыз ба? Төмендегілерге назар аударыңыз: Тофацитиниб қабылдайтын жапондық немесе корей тектес пациенттер немесе бұрын екі немесе одан да көп биологиялық НҚҚП (негізгі қабынуға қарсы препараттар) ем қабылдаған ұзақ ағымды РА бар пациенттер, не	Иә ☐ Жоқ ☐

лимфоциттердің абсолютті саны (ЛАС) 1000 жасуша/мм ³ аз пациенттер немесе препараттың тәулігіне екі рет 10 мг дозасын алатын пациенттерде белдемелі герпестің пайда болу қаупі жоғары болуы мүмкін.	
➤ Пациенттің анамнезінде дивертикулит бар ма? Төмендегілерге назар аударыңыз: Тофацитинибті асқазан-ішек жолы ағзаларының перфорациясы қаупі жоғары пациенттерде сақтықпен қолдану керек (мысалы, анамнезінде дивертикулит бар пациенттерде, кортикостероидтармен және / немесе стероидты емес қабынуға қарсы дәрілермен [СҚҚД] қатар емделетін пациенттерде)	Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Пациентте аланинаминотрансфераза (АЛТ) немесе аспартатаминотрансфераза (АСТ) белсенділігінің жоғарылауы байқала ма? Төмендегілерге назар аударыңыз: - АЛТ немесе АСТ жоғарылаған пациенттерде тофацитинибпен терапияны бастау туралы мәселені қарастырған кезде сақ болу керек - Емдеу басталғаннан кейін бауыр функциясының көрсеткіштерін үнемі бақылау және бауырдың дәрілік зақымдануының ықтимал жағдайларын анықтау үшін бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауының ықтимал себептерін дереу анықтау ұсынылады.	Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Қолданыстағы иммундау нұсқауларына сәйкес пациентке қажетті вакцинация жүргізілді ме? Төмендегілерге назар аударыңыз: - Тофацитинибті қолдануды бастамас бұрын барлық пациенттерді, әсіресе пЮИА және юПсА бар пациенттерді иммундау жөніндегі қолданыстағы ұсынымдарға сәйкес барлық вакциналармен жасына қарай егу ұсынылады. Тірі вакциналарды тофацитиниб терапиясымен бір мезгілде енгізу ұсынылмайды. Емдеу алдында тірі вакциналарды қолдану туралы шешім қабылдаған кезде нақты пациентте бар иммуносупрессияны ескеру қажет. - Вакцинация жөніндегі ұсынымдарға сәйкес белдемелі герпеске қарсы профилактикалық вакцинация туралы мәселені қарастыру керек. Бұрын екі немесе одан да көп биологиялық НҚҚП терапия алған ұзақ ағымды РА бар пациенттерге ерекше назар аудару керек. Егер белдемелі герпеске қарсы тірі вакцина енгізілсе, оны тек желшешекке қатысты анамнезі белгілі пациенттерге немесе желшешек вирусына (ЖШВ) қатысты серопозитивті пациенттерге енгізу керек. Егер анамнезінде желшешектің болуы күмәнді немесе сенімсіз болып саналса, ЖШВ антиденелердің болуына талдау жүргізу ұсынылады. - Тірі вакциналармен вакцинация кем дегенде 2 апта бұрын, ал тофацитинибпен терапия басталғанға дейін 4 апта бұрын немесе тофацитиниб сияқты иммуномодуляциялық дәрілік заттарды қолданған кезде вакцинация жөніндегі қолданыстағы ұсынымдарға сәйкес жүргізілуі керек.	Иә ☐ Жоқ ☐
Пациенттермен талқылау	
Сіз пациентпен тофацитиниб терапиясының пайдасы мен қаупін талқыладыңыз ба?	Иә ☐ Жоқ ☐
Сіз пациентке жадынама картасын бердіңіз бе?	Иә ☐ Жоқ ☐
Сіз пациентпен жадынама картасын қалай пайдалану керектігін талқыладыңыз ба?	Иә ☐ Жоқ ☐

Нұсқа: 2.1 Бекітілген күні:

Ксельжанс® (тофацитиниб) ▼

Ксельжанс® ПРЕПАРАТЫМЕН ЕМДЕУ КЕЗІНДЕ ДӘРІГЕРГЕ АРНАЛҒАН МАҢЫЗДЫ АҚПАРАТ

Пациент:

Күні:

Бұл дәрілік препарат қауіпсіздікке қосымша мониторинг жүргізу объектісі болып табылады. Бұл қауіпсіздік туралы жаңа ақпаратты тез идентификациялауға мүмкіндік береді. Медицина қызметкерлерінен кез келген күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау сұралады.

Нұсқа: 2.1 Бекітілген күні:

Тофацитиниб қабылдайтын ересек пациенттерде веналық тромбоздың (ВТЭ) ауыр құбылыстары, соның ішінде өкпе артериясының тромбозы (ӨАТЭ), кейбір жағдайларда өліммен аяқталған, сондай-ақ терең веналар тромбозының (ТВТ) туындауы байқалды. Тофацитинибтің клиникалық зерттеуінде ИНФ тежегіштерін қолданумен салыстырғанда ВТЭ қаупінің дозаға тәуелді жоғарылауы байқалды.

Жүрек-қантамыр ауруларының кем дегенде бір қосымша қауіп факторы бар 50 және одан үлкен жастағы Ревматоидты артриті (РА) бар пациенттерде рандомизацияланған тіркеуден кейінгі қауіпсіздік зерттеуінде миокард инфарктісінің (МИ) және қатерлі жаңа түзілімдердің (меланомалық емес тері обырын қоспағанда), атап айтқанда, өкпе обыры мен лимфоманың туындау жиілігінің ИНФ тежегіштерімен салыстырғанда тофацитинибті қолданған кезде жоғарылауы байқалды.

Клиникалық зерттеулер шеңберінде тофацитинибпен ем қабылдаған ересек пациенттерде ауыр инфекциялардың, ВТЭ (ТВТ және ӨАТЭ), жүрек-қантамыр ауруларының (миокард инфарктісін (МИ) қоспағанда), МИ, белдемелі герпестің, туберкулездің (ТБ) және басқа да оппортунистік инфекциялардың, қатерлі жаңа түзілімдердің (оның ішінде лимфомалар мен өкпе обыры) пайда болуы, өлім, асқазан-ішек жолдары ағзаларының перфорациясы, өкпенің интерстициалық аурулары, сондай-ақ зертханалық көрсеткіштердің ауытқуы байқалды.

Тофацитинибті басқа балама емдеу әдістері болмаған жағдайда ғана қолдануға болады:

- 65 немесе одан үлкен жастағы пациенттерде,
- Анамнезінде атеросклероздық жүрек-қантамыр аурулары бар немесе жүрек-қантамыр ауруларының дамуының басқа қауіп факторлары бар пациенттерде (мысалы, қазіргі уақытта шылым шегетін немесе бұрын шылым шеккен);
- Қатерлі жаңа түзілімдердің даму қаупі факторлары бар пациенттер (мысалы, анамнезінде қатерлі ісік немесе қатерлі жаңа түзілімі).

Аталған тәуекелдерді ерте анықтау мақсатында пациенттер кез келген белгілер мен симптомдарды, сондай-ақ зертханалық көрсеткіштердің ауытқуларын анықтау үшін емдеуші дәрігердің мұқият бақылауында болуы тиіс.

Демеуші терапияны жүргізу кезіндегі бақылау сұрақтарының бұл тізімі тофацитиниб терапиясымен байланысты қауіптер туралы және тофацитинибпен емдеу кезінде ұсынылатын әрекеттер туралы ескерту ретінде ұсынылған.

Тофацитинибпен емдеу кезінде пациент клиникаға келген сайын келесілерді тексеріңіз:

➤ Тофацитинибті 18 апта бойы қабылдаған және клиникалық жақсаруы байқалмаған ювенилдік идиопатиялық артритпен (ЮИА) ауыратын пациенттерді емдеген кезде Сіз мыналарды ескердіңіз бе? Қолда бар деректер клиникалық жақсару тофацитинибпен емдеуді бастағаннан кейін 18 апта ішінде көрінетінін көрсетеді. Осы уақыт аралығында клиникалық жақсару байқалмаған пациентте терапияны жалғастыруды мұқият қайта қарастыру керек	Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Егер пациент әйел қазіргі уақытта жүкті болса немесе ол жүктілікті жоспарласа? Төмендегілерге назар аударыңыз: Тофацитинибті жүктілік кезінде қолдануға болмайды Репродуктивті әлеуеті бар әйелдер тофацитинибпен емдеу кезінде және препараттың соңғы дозасын қабылдағаннан кейін кемінде 4 апта бойы контрацепцияның тиімді құралдарын қолдануы керек	Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Пациент әйел бала емізеді ме, әлде бала емізуді жоспарлап отыр ма? Төмендегілерге назар аударыңыз: Бала емізу кезінде тофацитинибті қолдануға болмайды	Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Пациент 65 жастан асқан ба? Егер солай болса: Ауыр инфекциялардың, МИ, қатерлі жаңа түзілімдердің және өлім жағдайларының даму қаупінің жоғарылауын ескере отырып, емдеудің балама нұсқалары қарастырылды ма Төмендегілерге назар аударыңыз: 65 жастан асқан пациенттерді тофацитинибпен емдеуді емдеудің басқа қолайлы баламалы нұсқалары болмаса ғана тағайындау керек	Иә ☐ Жоқ ☐ Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Пациент 65 жастан асқан, қазіргі уақытта шылым шегеді немесе бұрын шылым шеккен немесе қатерлі іжаңа түзілімдердің дамуының басқа қауіп факторлары бар (мысалы, қазіргі уақытта немесе анамнезінде сәтті емделген терінің меланомалық емес обырынан басқа қатерлі жаңа түзілімдер)? Егер солай болса: Бұл пациент үшін басқа қолайлы емдеу нұсқалары бар ма? Төмендегілерге назар аударыңыз: Жаңа түзілімдердің пайда болуының жоғары қаупін ескере отырып, тофацитинибті тиісті балама емдеу әдістері болмаса ғана тағайындау керек.	Иә ☐ Жоқ ☐ Иә ☐ Жоқ ☐
Пациентте ВТЭ пайда болуының қандай да бір қауіп факторлары бар ма? Төмендегілерге назар аударыңыз:	Иә ☐ Жоқ ☐

• ВТЭ туындауының белгілі қауіп факторлары бар пациенттерде тофацитинибті қолдану көрсеткіштері мен дозасына қарамастан сақтықпен қолдану керек. • ВТЭ пайда болу қауіп факторлары туралы ақпарат алу үшін Медициналық қызметкерлерге арналған брошюраны қараңыз. • ВТЭ белгілері мен симптомдары бар пациенттер уақтылы тексерілуі керек және дозасына немесе қолдану көрсеткіштеріне қарамастан, ВТЭ-ге күдікті пациенттерде тофацитиниб препаратын қабылдауды тоқтату керек.	
➤ Сіз ВТЭ белгілі қауіп факторлары бар РА бар пациенттерге емдеуді бастағаннан кейін шамамен 12 айдан соң D-димер (тромбоз түзілу және фибринолизис маркері) деңгейіне тест жүргізуді тағайындадыңыз. ба? ➤ D-димер тестінің нәтижесі 2× ҚЖШ құрайды (қалыптың жоғарғы шегі)? Олай болса, бұл жағдайда тофацитинибпен емдеуді жалғастырудың емдік пайдасы қауіптен асып түседі?	Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Тәулігіне екі рет 5 мг дозада тофацитинибпен демеуші терапияға жауаптың жоғалуы байқалған ойықжаралы колитпен (ОК) ауыратын пациенттерді емдегенде, Сіз мыналарды ескердіңіз бе: • ВТЭ, ЖҚЕЖҚ және жаңа түзілімдердің жоғары даму қауіп жоқ ОК бар пациенттерге, егер пациент ісік некрозының факторы тежегішімен (ИНФ тежегіші) емдеу сияқты ойықжаралы колитке қарсы баламалы терапиямен емдеуге жауап бермесе, тофацитинибті тәулігіне екі рет 10 мг дозада пероральді қабылдауға ұсынуға болады. • Терапияны қолдау үшін тәулігіне екі рет 10 мг дозада тофацитинибпен емдеу ВТЭ пайда болу қауіп факторларының, жүрек- қантамырлық елеулі жағымсыз құбылыстардың (ЖҚЕЖҚ), жаңа түзілімдердің пайда болуының қауіп факторлары бар екендігі белгілі ОК бар пациенттерге ұсынылмайды, қолайлы балама емдеу әдістері болмаған жағдайларды қоспағанда.	Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Пациентте инфекция симптомдарының алғаш пайда болған қандай да бір белгілері бар ма? Төмендегілерге назар аударыңыз: • Тофацитинибті қолданған кезде пациенттерде жергілікті ұсынымдарға сәйкес жасырын немесе белсенді инфекцияның ықтималдығына бағалау және тексеру жүргізілуі керек. • Егер терапия кезінде жаңа инфекция пайда болса, келесі ұсынылған шараларды қолданыңыз: • Тофацитинибпен емдеуді тоқтатыңыз • Иммунокомпрометацияланған пациенттерде қажетті уақтылы және толық диагностикалық тексеру жүргізіңіз • Қажетті антибактериялық терапияны бастаңыз • Пациенттің жағдайын және нейтрофилдердің санын мұқият бақылаңыз.	Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Пациентте ішперде қуысы тарапынан алғаш пайда болған бұзылудың қандай да бір белгілері немесе симптомдары бар ма? Төмендегілерге назар аударыңыз: Ішперде қуысы тарапынан бұзылу белгілері мен симптомдары алғаш рет пайда болған пациенттер асқазан-ішек жолы ағзаларының перфорациясын ерте анықтау мақсатында уақтылы тексерілуі тиіс.	Иә ☐ Жоқ ☐

➤ Пациентте өкпенің интерстициалық ауруының алғаш пайда болған немесе күшейген қандай да бір белгілері немесе симптомдары бар ма? Төмендегілерге назар аударыңыз: Анамнезінде өкпенің созылмалы аурулары бар пациенттерді емдеу кезінде сақ болу керек, өйткені олар инфекциялардың дамуына бейім болуы мүмкін. Тофацитинибпен емделген пациенттерде өкпенің интерстициалық ауруларының жағдайлары тіркелді (олардың кейбіреулері өлімге әкелді).	Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Гемоглобин деңгейіне мониторинг жүргізілді ме? Төмендегілерге назар аударыңыз: • Егер төмендеу 2 г/дл-ден аспаса (немесе оған тең болса) немесе деңгейі 9,0 г/дл-ден кем болмаса , сол дозаны қолдануды жалғастыру керек. • Егер 2 г/дл-ден астам төмендеу немесе деңгейі 8,0 г/дл аз (қайта талдау арқылы расталған) болса, тофацитинибті қолдануды гемоглобин деңгейі қалыпқа келгенге дейін тоқтату керек. • Гемоглобин деңгейін емдеудің бастапқы кезеңінде және емдеудің 4-8 аптасынан кейін, содан кейін әр 3 ай сайын бақылау керек.	Иә ☐ Жоқ ☐
➤ Бауыр ферменттерінің деңгейіне мониторинг жүргізілді ме? Төмендегілерге назар аударыңыз: Бауырдың дәрілік зақымдануының ықтимал жағдайларын анықтау үшін бауыр функциясының көрсеткіштерін үнемі бақылау және бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауының ықтимал себептерін тез анықтау ұсынылады. Егер бауырдың дәрілік зақымдануына күдік болса, осы диагноздың жалғандығына көз жеткізгенге дейін тофацитинибті қолдануды тоқтату керек.	Иә ☐ Жоқ ☐
Нұсқа: 2.1 Бекітілген күні:	

<дата>

Ксельжанс (тофацитиниб)

Информационное письмо для специалистов системы здравоохранения с обновленными рекомендациями по минимизации рисков злокачественных новообразований, тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых событий, серьезных инфекций, венозных тромбозов и смертности при применении ингибиторов янус-киназ.

Уважаемые специалисты системы здравоохранения!

Компания Пфайзер, с согласия Европейского Агентства по лекарственным средствам и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации, просит Вас ознакомиться с этим документом, а также с информацией в общей характеристике лекарственного препарата Ксельжанс (тофацитиниб).

Резюме важной информации по безопасности:

- У пациентов с ревматоидным артритом (РА) и определенными факторами риска при применении ингибиторов янус-киназ наблюдается повышенная частота развития злокачественных новообразований, значимых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (ЗССН), серьезных инфекций, венозных тромбозов (ВТЭ) и смертности по сравнению с лечением ингибиторами ФНО-α.
- Эти риски считаются класс-специфическими эффектами и релевантны для всех зарегистрированных показаний к применению ингибиторов янус-киназ при иммуновоспалительных и дерматологических заболеваниях.
- Ингибиторы янус-киназ должны применяться только в тех случаях, когда не существует других альтернативных методов лечения, у следующих категорий пациентов:
 - в возрасте 65 лет и старше;
 - курящих в настоящее время или куривших длительное время в прошлом;
 - имеющих другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований.
- Ингибиторы янус-киназ должны применяться с осторожностью у пациентов с факторами риска ВТЭ помимо перечисленных выше.
- Рекомендации по дозированию в некоторых группах пациентов с факторами риска пересмотрены.
- Периодическое проведение осмотра кожных покровов рекомендовано для всех пациентов.
- Врачи, назначающие ингибиторы янус-киназ, должны обсуждать с пациентами ассоциированные с их применением риски.

Новые данные по безопасности применения тофацитиниба

Препарат Ксельжанс (тофацитиниб) разрешен к применению для лечения ряда хронических воспалительных заболеваний (ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита, ювенильного идиопатического артрита, анкилозирующего спондилита, язвенного колита). Зарегистрированные показания к применению различаются для разных лекарственных форм препарата (пожалуйста, обратитесь к Общей характеристике лекарственного препарата Ксельжанс (тофацитиниб)).

В марте 2021 г. специалистам здравоохранения в Европейском Союзе было разослано информационное сообщение по поводу препарата Ксельжанс (тофацитиниб)¹. В сообщении было указано, что данные завершеного клинического исследования (A3921133)² с участием пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, имевших хотя бы один дополнительный сердечно-сосудистый фактор риска, позволяют предположить повышенный риск значимых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (ЗССНЯ) и злокачественных новообразований (за исключением немеланомного рака кожи (НМРК)) при применении тофацитиниба по сравнению с пациентами, которые получали лечение ингибитором ФНО-альфа.

В июле 2021 г. специалисты здравоохранения в Европейском союзе были дополнительно проинформированы об отмеченном в том же клиническом исследовании повышении частоты развития инфаркта миокарда, рака легкого и лимфомы при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО-альфа, а также о принятых рекомендациях по использованию препарате тофацитиниб.

Предварительные данные из наблюдательного исследования (B023), касающиеся еще одного ингибитора янус-киназ, Олумиант (барицитиниб), также позволяют предположить повышение риска тяжелых сердечно-сосудистых событий и ВТЭ у пациентов с РА на фоне терапии препаратом Олумиант, по сравнению с теми, кто получает лечение ингибиторами ФНО-альфа.

После завершения Европейским Медицинским Агентством (ЕМА) процедуры проверки всех доступных данных по всем ингибиторам янус-киназ ЕМА были приняты рекомендации, указанные выше в разделе "Резюме важной информации по безопасности". В информацию о препарате и образовательные материалы для медицинских работников и пациентов также были внесены соответствующие обновления.

Данное письмо не предназначено для полного описания профиля безопасности препарата Ксельжанс (тофацитиниб).

Для получения более подробной информации обращайтесь к обновленной общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) Ксельжанс (тофацитиниб).

Сообщение о нежелательных реакциях

Если Вам стало известно о развитии нежелательных реакций на фоне или после применения препарата Ксельжанс (тофацитиниб), сообщите об этом в государственный уполномоченный орган Вашей страны через национальную систему отчетности стран Евразийского экономического союза по контактам ниже:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан:

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Тел.: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

**Медицинский директор России, Беларуси и
Региона Центральной Азии и Кавказа**

М. Мухина

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/xeljanz-tofacitinib-initial-clinical-trial-results-increased-risk-major-adverse-cardiovascular>

² Ytterberg, Steven R., et al. "Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis." *New England Journal of Medicine* 386.4 (2022): 316-326.