

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КСЕЛЬЯНЗ

Склад:

діюча речовина: тофацитиніб;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить тофацитинібу цитрат у перерахунку на тофацитиніб 5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, Opadry® II White 33G28523.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «Pfizer» з одного боку та «JKI 5» – з іншого.

Фармакотерапевтична група

Імуносупресанти. Інгібітори янус-асоційованої кінази (JAK). Код АТХ L04A F01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Тофацитиніб є потужним селективним інгібітором сімейства янус-кіназ (JAK). У ферментних аналізах було показано, що тофацитиніб із високим ступенем селективності інгібує кінази JAK1, JAK2, JAK3 і меншою мірою TyK2. На відміну від них, інші кінази в геномі людини не зазнають впливу тофацитинібу. У клітинах людини тофацитиніб переважно пригнічує передачу сигналів гетеродимерними рецепторами цитокінів, які асоціюються з JAK3 та/або JAK1, із функціональною селективністю щодо рецепторів цитокінів, які передають сигнали через пари кіназ JAK2. Інгибування JAK1 і JAK3 тофацитинібом послаблює передачу сигналів інтерлейкінів (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) та інтерферонів типу I і II, що призводить до модуляції імунної та запальної відповіді.

Фармакодинамічна дія

У пацієнтів із ревматоїдним артритом лікування тофацитинібом протягом періоду до 6 місяців

було асоційоване з дозозалежним зниженням кількості циркулюючих клітин природних кілерів, позитивних за рецепторами CD16/56, причому, за оцінками, максимальне зниження кількості цих клітин відбувалося приблизно через 8–10 тижнів після початку терапії. Ці зміни зазвичай зникали протягом 2–6 тижнів після припинення терапії. Терапія тофацитинібом була асоційована з дозозалежним збільшенням кількості В-клітин. Зміни в кількості циркулюючих Т-лімфоцитів і підгруп Т-лімфоцитів (CD3, CD4 і CD8) були незначними та непостійними.

Після довгострокової терапії (медіанна тривалість лікування тофацитинібом становить приблизно 5 років) кількість CD4 і CD8 клітин, як було показано, знижувалася в середньому на 28 і 27 % відповідно від вихідного рівня. На відміну від спостережуваного зниження після короточасного дозування, кількість природних клітин-кілерів CD16/56 збільшувалася на 73 % (медіанне значення) від вихідного рівня. Кількість CD19 В-клітин не продемонструвала подальшого збільшення після довгострокового лікування тофацитинібом. Усі ці змінені показники в підгрупах лімфоцитів поверталися до вихідного рівня після тимчасового призупинення терапії. Немає жодних доказів причинно-наслідкового зв'язку між кількістю підгруп лімфоцитів і виникненням серйозних або опортуністичних інфекцій чи оперізуючого герпесу (інформацію щодо моніторингу абсолютної кількості лімфоцитів див. у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Зміни загальних рівнів імуноглобулінів IgG, IgM та IgA в сироватці крові протягом 6-місячного застосування тофацитинібу в пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) були невеликими, не залежали від дози та були подібними до таких при застосуванні плацебо, що вказує на відсутність системної супресії гуморального імунітету.

Після лікування тофацитинібом у пацієнтів із РА спостерігалось швидке зниження рівня С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові, яке зберігалось протягом усього періоду лікування. Показники рівня СРБ, зміни у яких відмічалися протягом лікування препаратом Ксельянз, не поверталися повністю до вихідного рівня протягом 2 тижнів після припинення терапії, що вказує на більшу тривалість фармакодинамічної активності порівняно з періодом напіввиведення.

Фармакокінетика

Фармакокінетичний профіль тофацитинібу характеризується швидким всмоктуванням (максимальна концентрація в плазмі досягається протягом 0,5–1 години), швидким виведенням (період напіввиведення становить ~ 3 години) і дозопропорційним збільшенням системної експозиції. Рівноважні концентрації досягаються протягом 24–48 годин із незначною кумуляцією препарату після застосування два рази на добу.

Абсорбція і розподіл

Тофацитиніб добре всмоктується, його біодоступність при пероральному застосуванні становить 74 %. Застосування тофацитинібу разом із їжею з високим вмістом жиру не призводило до змін значень AUC, тоді як значення C_{max} знижувалися на 32 %. У клінічних дослідженнях тофацитиніб застосовували незалежно від прийому їжі.

Після внутрішньовенного введення препарату об'єм розподілу становить 87 л. Приблизно 40 % циркулюючого тофацитинібу зв'язується з білками плазми крові. Тофацитиніб зв'язується переважно з альбуміном і, ймовірно, не зв'язується з α_1 -кислим глікопротеїном. Тофацитиніб рівномірно розподіляється між еритроцитами й плазмою.

Біотрансформація та виведення

Механізми кліренсу тофацитинібу є такими: приблизно 70 % прийнятої дози препарату метаболізується в печінці та 30 % виводиться нирками в незміненому вигляді. Метаболізм тофацитинібу опосередковується переважно ізоферментом CYP3A4 з незначною участю ізоферменту CYP2C19. У дослідженні тофацитинібу, міченого радіоактивною міткою, у людини більше 65 % загальної циркулюючої радіоактивності припадало на незмінений тофацитиніб, а решту 35 % було віднесено на рахунок 8 метаболітів, на кожен з яких припадає менше 8 % загальної радіоактивності. Усі метаболіти спостерігалися у тварин і, за прогнозами, вони матимуть менш ніж 10-кратну ефективність порівняно з незмінним тофацитинібом стосовно інгібування JAK1/3. Жодних доказів стереоконверсії в зразках у людини виявлено не було. Фармакологічна активність тофацитинібу пов'язана з вихідною молекулою. *In vitro* тофацитиніб є субстратом для гена множинної лікарської резистентності-1 (MDR1), але не для білка резистентності раку молочної залози (BCRP), транспортних поліпептидів органічних аніонів (OATP1B1/1B3) або транспортерів органічних катіонів (OCT1/2).

Фармакокінетика в пацієнтах

Ферментативна активність ізоферментів системи CYP у пацієнтів із РА знижується через хронічне запалення. У пацієнтів із РА кліренс тофацитинібу при пероральному застосуванні не змінюється із часом, що вказує на те, що терапія тофацитинібом не нормалізує активність ізоферментів системи CYP.

Популяційний фармакокінетичний (ФК) аналіз у пацієнтів із РА продемонстрував, що системна експозиція (AUC) тофацитинібу при межах значеннях діапазону маси тіла (40 кг; 140 кг) була аналогічною (із відхиленнями в межах 5 %) до такої в пацієнта з масою тіла 70 кг. За оцінками, у літніх пацієнтів віком 80 років значення AUC були менш ніж на 5 % вищими порівняно з такими значеннями в пацієнтів віком у середньому 55 років. У жінок оціночні значення AUC були на 7 % нижчими порівняно із відповідними показниками у чоловіків. Наявні дані також указують, що немає істотних відмінностей у значеннях AUC тофацитинібу в пацієнтів європеїдної, негроїдної та монголоїдної рас. Спостерігався приблизно лінійний зв'язок між масою тіла та об'ємом розподілу, що призводило до вищих значень максимальної концентрації (C_{max}) і нижчих значень залишкової концентрації (C_{min}) у пацієнтів із невеликою масою тіла. Однак така відмінність не вважається клінічно значущою. Міжіндивідуальна варіабельність (коефіцієнт варіації у відсотках) для значень AUC тофацитинібу оцінювалася приблизно у 27 %.

Результати популяційного ФК аналізу у пацієнтів із активним псоріатичним артритом, а також із виразковим колітом чи анкілозуючим спондилітом помірного або тяжкого ступеня узгоджувалися з такими у пацієнтів із РА.

Ниркова недостатність

У пацієнтів із легкою (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв), помірною (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) і тяжкою (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) нирковою недостатністю значення AUC були відповідно на 37 %, 43 % і 123 % вищими, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН) вплив діалізу на загальний кліренс тофацитинібу був відносно невеликим. Після однократного застосування дози 10 мг середнє значення AUC у пацієнтів із ТСНН, визначене на основі концентрацій, виміряних у день без діалізу, було приблизно на 40 % (90 % ДІ: 1,5–95 %) вищим порівняно з таким у пацієнтів з нормальною функцією нирок. У клінічних дослідженнях тофацитиніб не оцінювали в пацієнтів із вихідним значенням кліренсу креатиніну (розрахованим за формулою Кокрофта – Голта) менше 40 мл/хв (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність

У пацієнтів із легкою (класу А за класифікацією Чайлда – П'ю) та помірною (класу В за класифікацією Чайлда – П'ю) печінковою недостатністю значення АUC збільшувалися відповідно на 3 % та 65 % порівняно із такими у пацієнтів із нормальною функцією печінки. У клінічних дослідженнях тофацитиніб не оцінювали в пацієнтів із тяжкою (класу С за класифікацією Чайлда – П'ю) печінковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування») або в пацієнтів із позитивним результатом тесту на гепатит В або гепатит С під час скринінгу.

Взаємодії

Тофацитиніб не є інгібітором або індуктором ізоферментів системи CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4) і не є інгібітором ізоформ уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази (UGT) (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 та UGT2B7). Тофацитиніб не є інгібітором MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 або білка множинної лікарської резистентності у клінічно значущих концентраціях.

Пацієнти дитячого віку

Фармакокінетика в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

Дані популяційного фармакокінетичного аналізу, заснованого на результатах застосування тофацитинібу у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 5 мг два рази на добу й тофацитинібу у формі розчину для перорального застосування в еквівалентній дозі, розрахованій на основі маси тіла, два рази на добу вказують, що в пацієнтів з ЮІА кліренс та об'єм розподілу тофацитинібу зменшуються зі зменшенням маси тіла. Наявні дані свідчать про відсутність клінічно значущих відмінностей в експозиції тофацитинібу (AUC) залежно від віку, расової приналежності, статі, типу пацієнта або вихідного ступеня тяжкості захворювання. Міжіндивідуальна варіабельність (коефіцієнт варіації, %) для значень AUC оцінювалася приблизно у 24 %.

Клінічні характеристики

Показання

Ревматоїдний артрит

Тофацитиніб у комбінації з метотрексатом показаний для лікування активного ревматоїдного артриту (РА) помірного й тяжкого ступеня в дорослих пацієнтів, які мали недостатню відповідь на один або декілька протиревматичних препаратів, що модифікують перебіг захворювання, або в яких спостерігається непереносимість цих препаратів. Тофацитиніб можна призначати як монотерапію в разі непереносимості метотрексату або недоцільності лікування метотрексатом (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Псоріатичний артрит

Тофацитиніб у комбінації з метотрексатом показаний для лікування активного псоріатичного артриту (ПсА) у дорослих пацієнтів, які мали недостатню відповідь на попередню терапію протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання, або

непереносимість.

Анкілозуючий спондиліт

Тофацитиніб показаний для лікування дорослих пацієнтів із активним анкілозуючим спондилітом (АС), у яких не була досягнута належна відповідь на стандартну терапію.

Виразковий коліт

Тофацитиніб показаний для лікування дорослих пацієнтів з активним виразковим колітом (ВК) помірного або тяжкого ступеня, у яких спостерігалася недостатня відповідь на стандартну терапію чи терапію біологічними препаратами, втрата відповіді на лікування цими препаратами або їх непереносимість.

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА)

Тофацитиніб показаний для лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту (поліартриту з позитивним [RF] або негативним [RF-] результатом тесту на ревматоїдний фактор і поширеного олігоартриту) у пацієнтів дитячого віку з масою тіла ≥ 40 кг, які мали недостатню відповідь на попередню терапію протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання.

Тофацитиніб можна застосовувати в комбінації з метотрексатом або як монотерапію в разі непереносимості метотрексату або якщо продовження застосування метотрексату є недоцільним.

Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату, зазначених у розділі «Склад».

Активна форма туберкульозу (ТБ), серйозні інфекції, такі як сепсис, або опортуністичні інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).

Тяжка печінкова недостатність (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вагітність і лактація (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Потенційна здатність інших лікарських засобів впливати на фармакокінетику (ФК) тофацитинібу

Оскільки тофацитиніб метаболізується ізоферментом CYP3A4, імовірно виникнення взаємодій із лікарськими засобами, які пригнічують або індують CYP3A4. Експозиція тофацитинібу збільшується в разі одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, з кетоконазолом) або коли одночасне застосування одного чи декількох лікарських засобів (наприклад, флуконазолу) призводить як до помірного пригнічення CYP3A4, так і до потужного пригнічення CYP2C19 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Експозиція тофацитинібу зменшується в разі одночасного застосування з потужними індукторами ізоферментів системи CYP (наприклад, з рифампіцином). Малоймовірно, що інгібітори CYP2C19 окремо або Р-глікопротеїну істотно змінюватимуть ФК тофацитинібу.

Одночасне застосування з кетоконазолом (потужним інгібітором CYP3A4), флуконазолом (помірним інгібітором CYP3A4 і потужним інгібітором CYP2C19), такролімусом (помірним інгібітором CYP3A4) і циклоспорином (помірним інгібітором CYP3A4) підвищувало значення AUC тофацитинібу, тоді як рифампіцин (потужний індуктор ізоферментів системи CYP) знижував значення AUC тофацитинібу. Одночасне застосування тофацитинібу з потужними індукторами ізоферментів системи CYP (наприклад, з рифампіцином) може призвести до втрати або зниження клінічної відповіді. Одночасне застосування потужних індукторів CYP3A4 з тофацитинібом не рекомендується. Одночасне застосування з кетоконазолом і флуконазолом призводило до підвищення значень $C_{\max}$ тофацитинібу, тоді як такролімус, циклоспорин і рифампіцин знижували значення $C_{\max}$ тофацитинібу. Одночасне застосування з метотрексатом у дозі 15–25 мг один раз на тиждень не впливало на ФК тофацитинібу в пацієнтів із РА (див. рисунок).

0
0,5
1
1,5
2
2,5
 $C_{\max}$
AUC
 $C_{\max}$
AUC
 $C_{\max}$
AUC
 $C_{\max}$
AUC
 $C_{\max}$
AUC
 $C_{\max}$
AUC
Інгібітор CYP3A
Кетоконазол
Інгібітор CYP3A та CYP2C19
Флуконазол
Індуктор CYP
Рифампіцин
Метотрексат
Такролімус
Циклоспорин
Дозу тофацитинібу слід зменшити ^a

Дозу тофацитинібу слід зменшити ^a

Ефективність може знизитися
Коригування дози не потрібне
Одночасного застосування тофацитинібу
з такролімусом слід уникати

Одночасного застосування тофацитинібу

з циклоспорином слід уникати

Відношення стосовно контрольної групи

Супутній

лікарський засіб

ФК

Відношення та 90%-й ДІ

Рекомендації

Примітка: Під контрольною групою маються на увазі пацієнти, які отримували лише тофацитиніб.

· ^a Дозу тофацитинібу слід зменшити до 5 мг два рази на добу пацієнтам, які отримували дозу 10 мг два рази на добу. Дозу тофацитинібу слід зменшити до 5 мг один раз на добу пацієнтам, які отримували дозу 5 мг два рази на добу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Рисунок. Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику тофацитинібу

-

Потенційна здатність тофацитинібу впливати на ФК інших лікарських засобів

Одночасне застосування тофацитинібу не впливало на ФК пероральних контрацептивів – левоноргестрелу й етинілестрадіолу – у здорових жінок-добровольців.

У пацієнтів із РА одночасне застосування тофацитинібу з метотрексатом у дозі 15–25 мг один раз на тиждень знижувало значення AUC і C_{max} метотрексату на 10 і 13 % відповідно. Ступінь зниження експозиції метотрексату не вимагає зміни індивідуально підібраної дози метотрексату.

Пацієнти дитячого віку

Дослідження взаємодії лікарських засобів проводилися лише за участю дорослих пацієнтів.

Особливості застосування

Переліченим нижче групам пацієнтів тофацитиніб слід застосовувати лише за відсутності відповідних альтернативних методів лікування:

- пацієнти віком від 65 років;

- пацієнти з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями в анамнезі або іншими факторами ризику серцево-судинних захворювань (наприклад, куріння на даний час чи куріння протягом тривалого часу в анамнезі);

- пацієнти з факторами ризику розвитку злоякісних новоутворень (наприклад, наявність злоякісного новоутворення на даний час чи в анамнезі).

Застосування пацієнтам віком від 65 років

Враховуючи підвищений ризик виникнення серйозних інфекцій, інфаркту міокарда, злоякісних новоутворень і смерті з будь-якої причини у разі застосування тофацитинібу пацієнтам віком від 65 років, тофацитиніб слід застосовувати таким пацієнтам лише за відсутності відповідних альтернативних методів лікування (див. додаткову інформацію нижче).

Застосування в комбінації з іншими лікарськими засобами

Застосування тофацитинібу в комбінації з біологічними препаратами, такими як антагоністи фактора некрозу пухлини (ФНП), антагоністи інтерлейкіну (IL)-1R, антагоністи IL-6R, моноклональні антитіла до CD20, антагоністи IL-17, антагоністи IL-12/IL-23, антиінтегрини, селективні модулятори костимуляції та потужні імунодепресанти, такі як азатіоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин і такролімус, не вивчалось, тому слід уникати таких комбінацій у зв'язку з можливістю посилення імуносупресії та підвищеним ризиком розвитку інфекцій.

У клінічних дослідженнях щодо показання РА спостерігалася більш висока частота виникнення побічних реакцій при застосуванні комбінації тофацитинібу з метотрексатом порівняно з монотерапією тофацитинібом.

Застосування тофацитинібу в комбінації з інгібіторами фосфодіестерази 4 не вивчалось в клінічних дослідженнях із застосуванням тофацитинібу.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ)

У пацієнтів, які отримували тофацитиніб, спостерігалися серйозні ускладнення у вигляді ВТЕ, включно з тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА), деякі з випадків були летальними, і тромбозу глибоких вен (ТГВ). У рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпеки за участю пацієнтів із ревматоїдним артритом віком від 50 років з принаймні одним додатковим фактором ризику серцево-судинних ускладнень спостерігався дозозалежний підвищений ризик розвитку ВТЕ під час застосування тофацитинібу порівняно з інгібіторами ФНП (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»).

У пошуковому ретроспективному аналізі в межах цього дослідження, проведеному за участю пацієнтів із відомими факторами ризику ВТЕ, випадки настання ВТЕ в подальшому спостерігалися частіше в пацієнтів, які отримували тофацитиніб і в яких через 12 місяців терапії рівень D-димера був у два рази вищим від верхньої межі норми ($\geq 2 \times \text{ВМН}$), порівняно з пацієнтами з рівнем D-димера $< 2 \times \text{ВМН}$; ця тенденція не спостерігалась у пацієнтів, які отримували інгібітори ФНП. Інтерпретація обмежується низькою кількістю подій ВТЕ та обмеженими результатами аналізів на D-димер (який оцінювався лише на вихідному рівні, через 12 місяців і наприкінці дослідження). У пацієнтів, які не мали ВТЕ під час дослідження, середні рівні D-димера були значущо знижені на 12-му місяці порівняно з вихідним рівнем у всіх групах терапії. Однак рівні D-димера $\geq 2 \times \text{ВМН}$ на 12-му місяці спостерігалися приблизно в 30 % пацієнтів без подальших подій ВТЕ, що вказує на обмежену специфічність аналізу на D-димер у цьому дослідженні.

Тофацитиніб у дозі 10 мг два рази на добу для підтримувальної терапії не рекомендується застосовувати пацієнтам із ВК, у яких є відомі фактори ризику ВТЕ, серйозних несприятливих серцево-судинних подій та фактори ризику розвитку злоякісних новоутворень, за винятком випадків, коли немає альтернативних методів лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнтам із факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань або факторами ризику розвитку злоякісних новоутворень (див. також нижче «Серйозні несприятливі серцево-судинні

події (включно з інфарктом міокарда)» та «Злоякісні новоутворення та лімфопроліферативні захворювання») тофацитиніб слід застосовувати лише за відсутності відповідних альтернативних методів лікування.

Пацієнтам з факторами ризику ВТЕ, відмінними від серйозних несприятливих серцево-судинних подій або факторів ризику злоякісних новоутворень, тофацитиніб слід застосовувати з обережністю. Фактори ризику ВТЕ, відмінні від серйозних несприятливих серцево-судинних подій або факторів ризику злоякісних новоутворень, охоплюють попередні події ВТЕ; до груп ризику належать пацієнти, які перенесли серйозну операцію, імобілізацію; пацієнти, які застосовують комбіновані гормональні контрацептиви або замісну гормональну терапію; пацієнти зі спадковими порушеннями згортання крові. Під час терапії тофацитинібом слід періодично виконувати повторне обстеження пацієнтів для оцінки ризику ВТЕ.

Пацієнтам із РА та з відомими факторами ризику ВТЕ слід виконати аналіз для визначення рівня D-димера приблизно через 12 місяців після початку терапії. Якщо результат тесту на D-димер становить $\geq 2 \times \text{ВМН}$, то, перш ніж прийняти рішення про продовження терапії тофацитинібом, слід переконатися, що клінічна користь такої терапії перевищує її ризики.

Пацієнтам з ознаками й симптомами ВТЕ слід негайно виконати обстеження та в разі підозри на ВТЕ припинити застосування тофацитинібу незалежно від дози чи показання, за яким він застосовувався.

Тромбоз вен сітківки

Повідомлялося про тромбоз вен сітківки (ТВС) у пацієнтів, які отримували тофацитиніб (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід рекомендувати негайно звернутися по медичну допомогу в разі виникнення симптомів, що можуть вказувати на ТВС.

Серйозні інфекції

Повідомлялося про серйозні й іноді летальні інфекції, спричинені бактеріальними, мікобактеріальними, інвазивними грибовими, вірусними або іншими умовно патогенними (опортуністичними) мікроорганізмами, у пацієнтів, які отримували терапію тофацитинібом (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик опортуністичних інфекцій вищий в азіатському географічному регіоні (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти з ревматоїдним артритом, які отримують кортикостероїди, можуть бути схильними до виникнення інфекцій.

Не слід розпочинати терапію тофацитинібом пацієнтам з активними інфекціями, зокрема локалізованими.

Перед початком терапії слід ретельно зважити ризики й користь від застосування лікарського засобу пацієнтам:

- з рецидивуючими інфекціями;
- з наявністю в анамнезі серйозних або опортуністичних інфекцій;
- які проживали в районах ендемічних мікозів або подорожували до них;
- які мають супутні захворювання, що можуть робити пацієнтів більш схильними до розвитку інфекцій.

Під час та після терапії тофацитинібом слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів для

раннього виявлення ознак і симптомів інфекції. Якщо в пацієнта розвивається серйозна інфекція, опортуністична інфекція або сепсис, терапію цим препаратом слід тимчасово призупинити. Пацієнту, в якого під час терапії тофацитинібом розвивається нова інфекція, потрібно негайно виконати повне діагностичне обстеження, яке підходить для пацієнтів з ослабленим імунітетом, розпочати відповідну антимікробну терапію та ретельно спостерігати за станом такого пацієнта.

Оскільки в людей похилого віку та в популяції хворих на цукровий діабет загалом частота випадків виникнення інфекцій підвищується, слід з обережністю застосовувати препарат під час лікування людей похилого віку та хворих на цукровий діабет (див. розділ «Побічні реакції»). Можливість застосування тофацитинібу пацієнтам віком від 65 років слід розглядати лише в разі відсутності належних альтернативних методів терапії.

Ризик інфікування може підвищуватися зі збільшенням ступеня лімфопенії, тому під час оцінювання індивідуального ризику виникнення інфекції в пацієнта слід урахувати дані щодо кількості лімфоцитів. Критерії припинення терапії та виконання моніторингу при лімфопенії наведені в розділі «Спосіб застосування та дози».

Туберкульоз

Перед початком терапії слід ретельно зважити ризики й користь від застосування препарату пацієнтам:

- які були в контакті із хворим на туберкульоз;
- які проживали в районах ендемічного туберкульозу або подорожували до них.

Перед початком застосування тофацитинібу та під час його застосування (з інтервалами, зазначеними у відповідних рекомендаціях) пацієнтам слід виконувати обстеження і аналізи для виявлення латентної або активної інфекції.

Пацієнти з латентним туберкульозом, у яких був отриманий позитивний результат аналізу, перед початком застосування тофацитинібу мають пройти курс стандартної антимікобактеріальної терапії.

Доцільність протитуберкульозної терапії перед застосуванням тофацитинібу також слід розглянути для пацієнтів із негативним результатом тесту на туберкульоз, але з наявністю в анамнезі латентного або активного туберкульозу та відсутністю підтвердження отримання пацієнтом пройшов належного курсу лікування, або для пацієнтів, у яких результат тесту негативний, але присутні фактори ризику інфікування туберкульозом. Рекомендується проконсультуватися з медичним працівником, який має досвід лікування туберкульозу, щоб допомогти прийняти рішення про доцільність початку протитуберкульозної терапії для кожного конкретного пацієнта. Потрібно ретельно відстежувати ознаки й симптоми розвитку туберкульозу, зокрема в пацієнтів, у яких до початку терапії був отриманий негативний результат тесту на латентну туберкульозну інфекцію.

Реактивація вірусної інфекції

У пацієнтів, які отримували тофацитиніб, спостерігалися випадки реактивації вірусних інфекцій і випадки реактивації вірусу герпесу (зокрема оперізуючого герпесу) (див. розділ «Побічні реакції»). Серед пацієнтів, які отримували терапію тофацитинібом, захворюваність на оперізуючий герпес підвищується в таких підгрупах:

- пацієнти з Японії або Кореї;
- пацієнти з абсолютною кількістю лейкоцитів менше 1000 клітин/мм³ (див. розділ «Спосіб застосування та дози»);
- пацієнти із довготривалим ревматоїдним артритом, які раніше отримували два або більше біологічних протиревматичних препаратів, що модифікують перебіг захворювання;
- пацієнти, які отримували цей препарат у дозі 10 мг два рази на добу.

Вплив тофацитинібу на реактивацію хронічного вірусного гепатиту невідомий. Пацієнти з позитивним результатом скринінгового тесту на гепатит В або С не допускалися до участі в клінічних дослідженнях. Перед початком і під час терапії тофацитинібом слід виконувати скринінгове обстеження на вірусний гепатит відповідно до клінічних рекомендацій.

Повідомлялося про щонайменше один підтверджений випадок прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували тофацитиніб у постмаркетингових умовах. ПМЛ може бути смертельною і це слід враховувати при диференційній діагностиці у імунодепресивних пацієнтів з новою появою або з погіршенням наявних неврологічних симптомів.

Серйозні несприятливі серцево-судинні події (включно з інфарктом міокарда)

У пацієнтів, які отримували тофацитиніб, спостерігалися серйозні несприятливі серцево-судинні події.

У рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпеки за участю пацієнтів із ревматоїдним артритом віком від 50 років з принаймні одним додатковим фактором ризику серцево-судинних ускладнень спостерігалася підвищення частоти виникнення інфаркту міокарда під час застосування тофацитинібу порівняно з інгібіторами ФНП (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам віком від 65 років, пацієнтам, які курять або курили протягом тривалого часу в минулому, а також пацієнтам з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями в анамнезі або іншими факторами ризику серцево-судинних ускладнень тофацитиніб слід застосовувати лише за відсутності відповідних альтернативних методів лікування.

Злоякісні новоутворення та лімфопроліферативні захворювання

Тофацитиніб може впливати на здатність організму перешкоджати розвитку злоякісних новоутворень.

У рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпеки за участю пацієнтів із ревматоїдним артритом віком від 50 років з принаймні одним додатковим фактором ризику серцево-судинних ускладнень спостерігалася підвищення частоти виникнення злоякісних новоутворень, особливо НМРШ, раку легень і лімфоми, під час застосування тофацитинібу порівняно з інгібіторами ФНП (див. розділ «Побічні реакції»).

НМРШ, рак легень і лімфома в пацієнтів, які отримували тофацитиніб, також спостерігалися в інших клінічних дослідженнях і в післяреєстраційний період.

У пацієнтів, які отримували тофацитиніб, спостерігалися інші злоякісні новоутворення в клінічних дослідженнях і в післяреєстраційний період, зокрема рак молочної залози, меланома, рак передміхурової залози та рак підшлункової залози.

Пацієнтам віком від 65 років, пацієнтам, які курять або курили протягом тривалого часу в минулому, а також пацієнтам з іншими факторами ризику злоякісних новоутворень (наприклад із наявними злоякісними новоутвореннями або злоякісними новоутвореннями в анамнезі, крім успішно вилікуваного немеланомного раку шкіри) тофацитиніб слід застосовувати лише за відсутності відповідних альтернативних методів лікування. Всім пацієнтам, особливо тим, хто має підвищений ризик розвитку раку шкіри, рекомендується періодично проводити огляд шкіри (див. розділ «Побічні реакції»).

Інтерстиціальна хвороба легень

Також рекомендується з обережністю застосовувати цей лікарський засіб пацієнтам з хронічними захворюваннями легень в анамнезі, оскільки вони можуть бути більш схильними до розвитку інфекцій. Повідомлялося про випадки інтерстиціальної хвороби легень (деякі з них мали летальні наслідки) у пацієнтів, які отримували тофацитиніб у клінічних дослідженнях щодо показання РА і в післяреєстраційний період, хоча роль інгібування янус-кіназ (ЯК) у цих випадках невідома. Відомо, що пацієнти азійського походження з РА мають вищий ризик розвитку інтерстиціальної хвороби легень, тому застосовувати цей препарат таким пацієнтам слід з обережністю.

Перфорація стінок шлунково-кишкового тракту

У клінічних дослідженнях повідомлялося про випадки перфорації стінок шлунково-кишкового тракту, хоча роль інгібування ЯК у цих випадках невідома. Тофацитиніб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, у яких може бути підвищений ризик перфорації стінок шлунково-кишкового тракту (наприклад, пацієнтам із дивертикулітом в анамнезі; пацієнтам, які одночасно отримують кортикостероїди та/або нестероїдні протизапальні препарати). Пацієнтам, у яких з'явилися нові ознаки й симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, слід негайно виконати обстеження для раннього виявлення перфорації стінок шлунково-кишкового тракту.

Переломи

У пацієнтів, які отримували тофацитиніб, спостерігалися переломи. Тофацитиніб слід з обережністю застосовувати пацієнтам з відомими факторами ризику переломів, як-от особам літнього віку, жінкам і пацієнтам, які застосовують кортикостероїди, незалежно від показання до застосування та дози препарату.

Печінкові ферменти

Терапія тофацитинібом була асоційована зі збільшенням частоти випадків підвищення рівня печінкових ферментів у деяких пацієнтів (див. розділ «Побічні реакції»). Слід з обережністю розглядати питання про початок терапії тофацитинібом у пацієнтів із підвищеними рівнями аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ), особливо на тлі одночасного застосування потенційно гепатотоксичних лікарських засобів, таких як метотрексат. Після початку терапії рекомендується здійснювати рутинний моніторинг біохімічних показників функції печінки і якнайшвидше з'ясувати причини будь-якого спостережуваного підвищення рівня печінкових ферментів для виявлення можливого медикаментозного ураження печінки. Якщо є підозра на медикаментозне ураження печінки, застосування тофацитинібу слід припинити, доки цей діагноз не буде виключено.

Гіперчутливість

У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки реакцій гіперчутливості, пов'язані із

застосуванням тофацитинібу. Алергічні реакції включали ангіоневротичний набряк і кропив'янку; виникали серйозні реакції. У разі виникнення будь-якої серйозної алергічної або анафілактичної реакції застосування тофацитинібу слід негайно припинити.

Лабораторні параметри

Лімфоцити

Терапія тофацитинібом була асоційована зі збільшенням частоти виникнення лімфопенії порівняно з плацебо. Кількість лімфоцитів менше 750 клітин/мм³ була асоційована з підвищеною частотою виникнення серйозних інфекцій. Рекомендується не починати та не продовжувати терапію тофацитинібом пацієнтам, у яких підтверджена абсолютна кількість лімфоцитів становить менше 750 клітин/мм³. Кількість лімфоцитів слід контролювати на вихідному рівні та кожні 3 місяці після цього. Рекомендації щодо коригування дози залежно від кількості лімфоцитів див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

Нейтрофіли

Терапія тофацитинібом була асоційована зі збільшенням частоти виникнення нейтропенії (кількість нейтрофілів менше 2000 клітин/мм³) порівняно з плацебо. Не рекомендується розпочинати терапію тофацитинібом дорослим пацієнтам із абсолютною кількістю нейтрофілів (АКН) менше 1000 клітин/мм³ та пацієнтам дитячого віку з АКН менше 1200 клітин/мм³. АКН слід контролювати на вихідному рівні, після 4–8 тижнів терапії та кожні 3 місяці після цього. Рекомендації щодо коригування дози залежно від рівня АКН (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гемоглобін

Терапія тофацитинібом була асоційована зі зниженням рівня гемоглобіну. Не рекомендується розпочинати терапію тофацитинібом дорослим пацієнтам із рівнем гемоглобіну менше 9 г/дл і пацієнтам дитячого віку з рівнем гемоглобіну менше 10 г/дл. Рівень гемоглобіну слід контролювати на вихідному рівні, після 4–8 тижнів терапії та кожні 3 місяці після цього. Рекомендації щодо коригування дози залежно від рівня гемоглобіну див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

Моніторинг рівня ліпідів

Терапія тофацитинібом була асоційована зі збільшенням рівнів ліпідів, зокрема загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Максимальний ефект зазвичай спостерігався протягом 6 тижнів після початку терапії. Оцінку ліпідного профілю потрібно виконувати через 8 тижнів після початку терапії тофацитинібом. Лікування гіперліпідемії слід проводити відповідно до клінічних рекомендацій. Підвищені рівні загального холестерину та холестерину ЛПНЩ, асоційовані з тофацитинібом, можна зменшити до рівня, який був до початку терапії препаратом Ксельанз, за допомогою застосування статинів.

Гіпоглікемія в пацієнтів, які отримують лікування цукрового діабету

Повідомлялося про випадки гіпоглікемії після початку терапії тофацитинібом у пацієнтів, які отримували препарати для лікування цукрового діабету. У разі розвитку гіпоглікемії може бути необхідна корекція дози протидіабетичного препарату.

Вакцинація

Перед початком терапії тофацитинібом усім пацієнтам, особливо пацієнтам із поліартикулярною формою ювенільного ідіопатичного артриту, рекомендується виконати всі щеплення відповідно до чинних рекомендацій щодо імунізації. Є рекомендації не застосовувати живі вакцини одночасно з тофацитинібом. Під час прийняття рішення про застосування живих вакцин перед початком терапії тофацитинібом слід брати до уваги наявну раніше імуносупресію в пацієнта.

Доцільність профілактичного щеплення проти оперізуючого герпесу слід розглядати відповідно до рекомендацій щодо вакцинації. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам із довготривалим ревматоїдним артритом, які раніше отримували два або більше біологічних протиревматичних препарати, що модифікують перебіг захворювання. Якщо прийнято рішення про застосування живої вакцини проти оперізуючого герпесу, її слід призначати лише пацієнтам із відомою наявністю вітряної віспи в анамнезі або пацієнтам, які є серопозитивними щодо вірусу вітряної віспи (*varicella zoster virus (VZV)*). Якщо анамнез вітряної віспи вважається сумнівним або недостовірним, рекомендується виконати тест на антитіла до VZV.

Вакцинацію живими вакцинами слід виконувати щонайменше за 2 тижні, але бажано за 4 тижні до початку терапії тофацитинібом або відповідно до чинних рекомендацій щодо вакцинації та сумісності вакцин з імуномодуючими лікарськими засобами. Наразі немає даних щодо вторинної передачі інфекції через живі вакцини пацієнтам, які отримують тофацитиніб.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, тотальна лактазна недостатність або синдром мальабсорбції глюкози й галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на одну таблетку, тобто практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Стандартних і належним чином контрольованих досліджень застосування тофацитинібу вагітним жінкам не проводилось. Було показано, що тофацитиніб спричиняє тератогенні ефекти в щурів і кролів і впливає на пологи, а також на пери/постнатальний розвиток потомства.

Як запобіжний захід застосування тофацитинібу під час вагітності протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Жінки репродуктивного віку / контрацепція для жінок

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати належні засоби контрацепції під час терапії тофацитинібом і протягом щонайменше 4 тижнів після прийому останньої дози.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється тофацитиніб із грудним молоком у жінки. Не можна виключити ризик

для немовляти, що перебуває на грудному вигодовуванні. Тофацитиніб виділявся з молоком у щурів у період лактації. Як запобіжний захід застосування тофацитинібу під час годування груддю протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Репродуктивна функція

Формальних досліджень потенціалу впливу цього лікарського засобу на фертильність у людини не проводилося. У щурів тофацитиніб спричиняв порушення фертильності в самок, але не в самців.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Тофацитиніб не впливає або майже не впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Розпочинати й проводити терапію слід під контролем медичного працівника з досвідом діагностування та лікування захворювань, для лікування яких призначений тофацитиніб.

Дози

Ревматоїдний артрит і псоріатичний артрит

Рекомендована доза - по одній таблетці, вкритій плівковою оболонкою, 5 мг, два рази на добу щоденно; цю дозу не можна перевищувати.

У разі застосування в комбінації з метотрексатом корекція дози не потрібна.

Анкілозуючий спондиліт

Рекомендована доза тофацитинібу становить 5 мг два рази на добу.

Виразковий коліт

Індукційна терапія

Для індукування відповіді рекомендована доза становить 10 мг перорально два рази на добу протягом 8 тижнів.

Пацієнтам, у яких не спостерігається належна терапевтична відповідь до 8-го тижня, індукційну дозу 10 мг два рази на добу можна продовжити ще на 8 тижнів (тобто загалом 16 тижнів), а потім застосовують дозу 5 мг два рази на добу як підтримувальну терапію. Будь-якому пацієнтові, у якого до тижня 16 не з'явилися ознаки позитивного терапевтичного ефекту, індукційну терапію тофацитинібом слід припинити.

Підтримувальна терапія

Рекомендована доза тофацитинібу як підтримувальної терапії становить 5 мг перорально два

рази на добу.

Тофацитиніб у дозі 10 мг два рази на добу для підтримувальної терапії не рекомендується застосовувати пацієнтам із ВК, у яких є відомі фактори ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ), серйозних несприятливих серцево-судинних подій та фактори ризику розвитку злоякісних новоутворень, за винятком випадків, коли немає альтернативних методів лікування (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).

Для пацієнтів із ВК, у яких немає підвищеного ризику розвитку ВТЕ, серйозних несприятливих серцево-судинних подій та злоякісних новоутворень (див. розділ «Особливості застосування»), можна розглянути можливість застосування тофацитинібу в дозі 10 мг перорально два рази на добу, якщо в пацієнта спостерігалася зниження відповіді на тофацитиніб у дозі 5 мг два рази на добу й не було відповіді на альтернативні препарати для лікування виразкового коліту, як-от інгібітори фактора некрозу пухлини (інгібітори ФНП). Тофацитиніб у дозі 10 мг два рази на добу як підтримувальну терапію слід застосовувати протягом найкоротшого можливого періоду. Слід застосовувати найнижчу ефективну дозу, потрібну для підтримання відповіді.

Пацієнтам, які відповіли на терапію тофацитинібом, дозу кортикостероїдів можна зменшити та/або припинити застосування кортикостероїдів відповідно до стандартів лікування.

Поновлення терапії при ВК

Якщо терапію було перервано, можна розглянути можливість поновлення лікування тофацитинібом. Якщо спостерігалася втрата відповіді, можна розглянути доцільність повторного курсу індукційної терапії тофацитинібом у дозі 10 мг два рази на добу. Період, на який призупиняли терапію в клінічних дослідженнях, тривав до 1 року. Ефективність може бути відновлена через 8 тижнів терапії в дозі 10 мг два рази на добу.

Поліартикулярний ЮІА (діти з масою тіла ≥ 40 кг)

Тофацитиніб можна застосовувати як монотерапію або в комбінації з метотрексатом.

Рекомендована доза тофацитинібу в лікарській формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, для пацієнтів дитячого віку з масою тіла ≥ 40 кг становить 5 мг два рази на добу.

Пацієнтам дитячого віку із масою тіла < 40 кг слід застосовувати інші лікарські форми тофацитинібу (розчин для перорального застосування).

Тимчасове призупинення та повне припинення застосування препарату дорослим і дітям

Якщо в пацієнта виникла серйозна інфекція, терапію тофацитинібом слід тимчасово призупинити, доки не буде досягнутий контроль інфекції.

Призупинення дозування може бути потрібне для лікування дозозалежних відхилень від норми за результатами лабораторних аналізів, зокрема лімфопенії, нейтропенії та анемії. Як показано в таблицях 1, 2 і 3 нижче, рекомендації щодо тимчасового призупинення застосування лікарського засобу або остаточного припинення терапії залежать від ступеня тяжкості відхилень від норми за результатами лабораторних аналізів (див. розділ «Особливості застосування»).

Рекомендується не починати застосування препарату пацієнтам, у яких абсолютна кількість лімфоцитів (АКЛ) становить менше 750 клітин/мм³.

Таблиця 1 Низька абсолютна кількість лімфоцитів (АКЛ)

(див. розділ «Особливості застосування»)

Лабораторне значення (клітин/мм ³)	Рекомендації
АКЛ понад або дорівнює 750	Дозу слід залишити на поточному рівні.
АКЛ 500-750	У разі стійкого зниження показника у зазначеному діапазоні (2 рази поспіль під час рутинного тестування) слід зменшити дозу або призупинити терапію. Пацієнтам, які отримують тофацитиніб у дозі 10 мг два рази на добу, дозу слід зменшити до 5 мг тофацитинібу два рази на добу. Пацієнтам, які отримують тофацитиніб у дозі 5 мг два рази на добу, застосування препарату слід призупинити. Коли АКЛ перевищить значення 750 клітин, терапію слід поновити з урахуванням клінічної картини.
АКЛ менше 500	Якщо таке лабораторне значення підтверджується повторним тестуванням, виконаним протягом 7 днів після попереднього аналізу, терапію препаратом Ксельянз слід припинити.

Рекомендується не починати терапію дорослим пацієнтам, у яких абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) становить менше 1000 клітин/мм³. Рекомендується не починати терапію дітям, у яких АКН становить менше 1200 клітин/мм³.

Таблиця 2. Низька абсолютна кількість нейтрофілів (АКН)

(див. розділ «Особливості застосування»)

Лабораторне значення (клітин/мм ³)	Рекомендації
АКН понад 1000	Дозу слід залишити на поточному рівні.
АКН 500-1000	У разі стійкого зниження показника у зазначеному діапазоні (2 рази поспіль під час рутинного тестування) слід зменшити дозу або призупинити терапію. Пацієнтам, які отримують тофацитиніб у дозі 10 мг два рази на добу, дозу слід зменшити до 5 мг тофацитинібу два рази на добу. Пацієнтам, які отримують тофацитиніб у дозі 5 мг два рази на добу, застосування препарату слід призупинити. Коли АКН перевищить значення 1000 клітин, терапію слід поновити з урахуванням клінічної картини.
АКН менше 500	Якщо таке лабораторне значення підтверджується повторним тестуванням, виконаним протягом 7 днів після попереднього аналізу, терапію препаратом Ксельянз слід припинити.

Рекомендується не починати терапію дорослим пацієнтам, у яких рівень гемоглобіну нижче 9 г/дл. Рекомендується не починати терапію дітям, у яких рівень гемоглобіну нижче 10 г/дл.

Таблиця 3. Низький рівень гемоглобіну

(див. розділ «Особливості застосування»)

Лабораторне значення (г/дл)	Рекомендації
Рівень знижується не більше ніж на 2 г/дл і становить не менше 9,0 г/дл	Дозу слід залишити на поточному рівні.
Рівень знижується більше ніж на 2 г/дл або становить менше 8,0 г/дл (що підтверджується повторним тестуванням)	Дозування слід призупинити, доки рівень гемоглобіну не нормалізується.

Взаємодії

Загальну добову дозу тофацитинібу слід зменшити вдвічі пацієнтам, які отримують потужні інгібітори ізоферменту 3A4 системи цитохрому P450 (CYP) (наприклад, кетоконазол), а також пацієнтам, які одночасно отримують 1 або кілька лікарських засобів, що спричиняють як помірне інгібування CYP3A4, так і потужне інгібування CYP2C19 (наприклад, флуконазол) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), а саме:

- Дозу тофацитинібу слід зменшити до 5 мг один раз на добу пацієнтам, які отримують дозу 5 мг два рази на добу (це стосується і дорослих, і дітей).
- Дозу тофацитинібу слід зменшити до 5 мг два рази на добу пацієнтам, які отримують дозу 10 мг два рази на добу (дорослим пацієнтам).

Стосується тільки дітей: наявні дані свідчать про те, що клінічне покращення спостерігається протягом 18 тижнів після початку терапії тофацитинібом. Для пацієнтів, у яких протягом цього періоду не спостерігається клінічного покращення, слід розглянути доцільність продовження терапії, ретельно зваживши усі переваги та ризики.

Припинення терапії при анкілозуючому спондиліті

Наявні дані свідчать про те, що клінічне покращення при АС спостерігається протягом 16 тижнів після початку терапії тофацитинібом. Для пацієнтів, у яких протягом цього періоду не спостерігається клінічного покращення, слід розглянути доцільність продовження терапії, ретельно зваживши усі переваги та ризики.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти похилого віку

Пацієнтам віком від 65 років корекція дози не потрібна. Дані щодо застосування препарату пацієнтам віком понад 75 років наразі обмежені. Рекомендації щодо застосування пацієнтам віком від 65 років див. у розділі «Особливості застосування».

Печінкова недостатність

Таблиця 4. Корекція дози при печінковій недостатності

Категорія печінкової недостатності	Класифікація	Корекція дози таблеток при печінковій недостатності
Легкий ступінь	Клас А за шкалою Чайлда - П'ю	Корекція дози не потрібна.
Помірний ступінь	Клас В за шкалою Чайлда - П'ю	Дозу слід зменшити до 5 мг один раз на добу, якщо при нормальній функції печінки рекомендована доза становить 5 мг два рази на добу. Дозу слід зменшити до 5 мг два рази на добу, якщо при нормальній функції печінки рекомендована доза становить 10 мг два рази на добу.
Тяжкий ступінь	Клас С за шкалою Чайлда - П'ю	Тофацитиніб протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Ниркова недостатність

Таблиця 5. Корекція дози при нирковій недостатності

Категорія ниркової недостатності	Кліренс креатиніну	Корекція дози таблеток при нирковій недостатності
Легкий ступінь	50–80 мл/хв	Корекція дози не потрібна.
Помірний ступінь	30–49 мл/хв	Корекція дози не потрібна.
Тяжкий ступінь (включно з необхідністю гемодіалізу)	< 30 мл/хв	Дозу слід зменшити до 5 мг один раз на добу, якщо при нормальній функції нирок рекомендована доза становить 5 мг два рази на добу. Дозу слід зменшити до 5 мг два рази на добу, якщо при нормальній функції нирок рекомендована доза становить 10 мг два рази на добу. Пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю повинні отримувати зменшену дозу навіть після завершення гемодіалізу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти дитячого віку

Безпека та ефективність застосування тофацитинібу дітям віком до 2 років із поліартикулярним ЮІА не оцінювалися. Дані відсутні.

Безпека та ефективність застосування тофацитинібу дітям віком до 18 років за іншими показаннями (наприклад, у разі виразкового коліту) не оцінювалися. Дані відсутні.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Тофацитиніб застосовують перорально під час їди або незалежно від прийому їжі.

Для пацієнтів із ускладненим ковтанням таблетки тофацитинібу можна подрібнити й дати проковтнути з водою.

Діти

Застосування препарату Ксельянз у формі таблеток у дозуванні 5 мг для лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту (поліартриту з позитивним [RF] або негативним [RF-] результатом тесту на ревматоїдний фактор і поширеного олігоартриту) можливе лише для пацієнтів дитячого віку з масою тіла ≥ 40 кг.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу пацієнтам дитячого віку за іншими показаннями, крім активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту (поліартриту з позитивним [RF] або негативним [RF-] результатом тесту на ревматоїдний фактор і поширеного олігоартриту), не встановлені.

Передозування

У разі передозування рекомендується спостерігати за станом пацієнта щодо виникнення ознак та симптомів побічних реакцій. Специфічного антидота на випадок передозування тофацитинібу не існує. Показане симптоматичне й підтримувальне лікування.

Дані фармакокінетики під час однократного застосування доз до 100 мг включно у здорових добровольців вказують на те, що, вірогідно, понад 95 % введеної дози буде виведено протягом 24 годин.

Побічні реакції

Резюме профілю безпеки

Ревматоїдний артрит

Найчастішими серйозними побічними реакціями були серйозні інфекції (див. розділ «Особливості застосування»). У дослідженні довгострокової безпеки у всієї популяції пацієнтів, яким показаний цей препарат, найчастішими серйозними інфекціями, про які повідомлялося під час застосування тофацитинібу, були пневмонія (1,7 %), оперізуючий герпес (0,6 %), інфекції сечовивідних шляхів (0,4 %), флегмона (0,4 %), дивертикуліт (0,3 %) та апендицит (0,2 %). Серед опортуністичних інфекцій, зареєстрованих під час застосування тофацитинібу, були туберкульоз та інші мікобактеріальні інфекції, криптококоз, гістоплазмоз, кандидоз стравоходу, мультидерматомний оперізуючий герпес, цитомегаловірусні інфекції, ВК-вірусні інфекції та лістеріоз. Деякі пацієнти мали дисеміновані, а не локалізовані форми захворювання. Також можуть виникати інші серйозні інфекції, про які не повідомлялося в клінічних дослідженнях (наприклад, кокцидіоїдомікоз).

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося протягом перших 3 місяців терапії в подвійно сліпих дослідженнях, контрольованих за допомогою плацебо або метотрексату, були головний біль (3,9 %), інфекції верхніх дихальних шляхів (3,8 %), вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів (3,3 %), діарея (2,9 %), нудота (2,7 %) та артеріальна гіпертензія (2,2 %).

Частка пацієнтів, яким було припинено терапію через побічні реакції протягом перших 3 місяців терапії в подвійно сліпих дослідженнях, контрольованих за допомогою плацебо або

метотрексату, становила 3,8 % серед пацієнтів, які отримували тофацитиніб. Найчастішими інфекціями, які призводили до припинення терапії протягом перших 3 місяців, у контрольованих клінічних дослідженнях були оперізуєчий герпес (0,19 %) і пневмонія (0,15 %).

Псоріатичний артрит

Загалом профіль безпеки, що спостерігався в пацієнтів з активним ПсА, які отримували тофацитиніб, узгоджувався з профілем безпеки, що спостерігався в пацієнтів із РА, які отримували тофацитиніб.

Анкилозуючий спондиліт

Загалом профіль безпеки, що спостерігався в пацієнтів з активним АС, які отримували тофацитиніб, узгоджувався з профілем безпеки, що спостерігався в пацієнтів із РА, які отримували тофацитиніб.

Виразковий коліт

Найчастіше повідомлялося про побічні реакції в пацієнтів, які отримували тофацитиніб у дозі 10 мг два рази на добу під час досліджень індукційної терапії; це були головний біль, назофарингіт, нудота й артралгія.

У дослідженнях індукційної та підтримувальної терапії в групах лікування тофацитинібом і плацебо найбільш частими серйозними побічними реакціями були розлади з боку шлунково-кишкового тракту й інфекції, а найчастішою серйозною побічною реакцією було погіршення перебігу ВК.

Загалом профіль безпеки, що спостерігався в пацієнтів із ВК, які отримували тофацитиніб, узгоджувався з профілем безпеки в разі його застосування за показанням РА.

Список побічних реакцій

Побічні реакції, перелічені нижче, були зареєстровані в клінічних дослідженнях у пацієнтів із РА, ПсА, АС і ВК. Реакції згруповано за системно-органими класами і такими загальноприйнятими категоріями частоти виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$) або частота невідома (не можна оцінити за наявними даними). У кожній групі за частотою побічні реакції перелічені в порядку зниження їхньої серйозності.

Інфекційні та паразитарні захворювання: часто: пневмонія, грип, оперізуєчий герпес, інфекції сечовивідних шляхів, синусит, бронхіт, назофарингіт, фарингіт; нечасто: туберкульоз, дивертикуліт, пієлонефрит, флегмона, простий герпес, вірусний гастроентерит, вірусна інфекція; рідко: сепсис, уросепсис, дисемінований туберкульоз, бактеріємія, пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*, пневмонія пневмококова, пневмонія бактеріальна, цитомегаловірусна інфекція, артрит бактеріальний; дуже рідко: туберкульоз центральної нервової системи, менінгіт криптококовий, некротизуючий фасциїт, енцефаліт, стафілококова бактеріємія, інфекція, спричинена комплексом *Mycobacterium avium*, атипова мікобактеріальна інфекція.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включно з кістами й поліпами): нечасто: рак легень, немеланомний рак шкіри; рідко: лімфома.

Розлади з боку кровоносної та лімфатичної систем: часто: лімфопенія, анемія; нечасто: лейкопенія, нейтропенія.

Розлади з боку імунної системи: частота невідома: гіперчутливість*, ангіоневротичний набряк*, кропив'янка*.

Розлади харчування та порушення обміну речовин: нечасто: дисліпідемія, гіперліпідемія, зневоднення.

Психічні розлади: нечасто: безсоння.

Розлади з боку нервової системи: часто: головний біль; нечасто: парестезія.

Розлади з боку серця: нечасто: інфаркт міокарда.

Судинні розлади: часто: артеріальна гіпертензія; нечасто: венозна тромбоемболія**.

Розлади з боку системи дихання, органів грудної клітки та середостіння: часто: кашель; нечасто: диспное, набряк придаткових пазух носа.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: часто: біль у животі, блювання, діарея, нудота, гастрит, диспепсія.

Розлади з боку гепатобіліарної системи: нечасто: стеатоз печінки, підвищення рівнів печінкових ферментів, підвищення рівнів трансаміназ, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази; рідко: відхилення від норми результатів функціональної проби печінки.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: часто: висип, акне; нечасто: еритема, свербіж.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто: артралгія; нечасто: набряк суглобів, тендиніт; рідко: м'язово-скелетний біль.

Загальні розлади та реакції в місці введення: часто: периферичний набряк; нечасто: лихоманка, підвищена втомлюваність.

Обстеження: часто: підвищений рівень креатинфосфокінази в крові; нечасто: підвищений рівень креатиніну в крові, підвищений рівень холестерину в крові, підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності, збільшення маси тіла.

Травми, отруєння та ускладнення процедур: нечасто: розтягнення зв'язок, розтягнення м'язів.

* Дані, отримані зі спонтанних повідомлень.

** Термін «венозна тромбоемболія» охоплює тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), тромбоз глибоких вен (ТГВ) та тромбоз вен сітківки.

Опис окремих побічних реакцій

Венозна тромбоемболія

Ревматоїдний артрит

У великому (N = 4362) рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпеки за участю пацієнтів із ревматоїдним артритом віком від 50 років, які мали принаймні один додатковий фактор ризику серцево-судинних ускладнень, венозна тромбоемболія (ВТЕ) спостерігалася з підвищеною частотою та дозозалежним чином у пацієнтів, які отримували терапію тофацитинібом, порівняно з пацієнтами, які отримували інгібітори ФНП. Більшість із цих явищ були серйозними, а деякі мали летальні наслідки. Частота виникнення (з 95 % ДІ) тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у групах застосування тофацитинібу 5 мг два рази на добу, тофацитинібу 10 мг два рази на добу та інгібіторів ФНП становила 0,17 (0,08–0,33), 0,50 (0,32–0,74) і 0,06 (0,01–0,17) випадку на 100 пацієнто-років відповідно. Порівняно з інгібіторами ФНП коефіцієнт ризику (HR) для ТЕЛА становив 2,93 (0,79–10,83) і 8,26 (2,49–27,43) при застосуванні тофацитинібу 5 мг два рази на добу й тофацитинібу 10 мг два рази на добу відповідно. Більшість (97 %) пацієнтів, у яких під час лікування тофацитинібом спостерігали ТЕЛА, мали фактори ризику ВТЕ.

Анкілозуючий спондиліт

Згідно з об'єднаними даними рандомізованих контрольованих клінічних досліджень фази 2 та фази 3, не спостерігалось випадків ВТЕ у 420 пацієнтів (233 пацієнто-роки спостереження), які отримували тофацитиніб протягом періоду до 48 тижнів.

Виразковий коліт

У триваючому подовженому дослідженні щодо показання ВК спостерігалися випадки ТЕЛА та ТГВ у пацієнтів, які отримували тофацитиніб у дозі 10 мг два рази на добу й мали один або декілька супутніх факторів ризику ВТЕ.

Інфекції загалом

Ревматоїдний артрит

У контрольованих клінічних дослідженнях фази 3 частота виникнення інфекцій протягом періоду 0–3 місяці після початку терапії у групах монотерапії тофацитинібом у дозі 5 мг два рази на добу (загалом 616 пацієнтів) і 10 мг два рази на добу (загалом 642 пацієнти) становила відповідно 16,2 % (100 пацієнтів) та 17,9 % (115 пацієнтів) порівняно з 18,9 % (23 пацієнти) у групі плацебо (загалом 122 пацієнти). У контрольованих клінічних дослідженнях фази 3 із застосуванням супутньої терапії протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання, частота виникнення інфекцій протягом 0–3 місяців після початку терапії у групах застосування тофацитинібу в дозі 5 мг два рази на добу (загалом 973 пацієнти) і 10 мг два рази на добу (загалом 969 пацієнтів) плюс протиревматичні препарати, що модифікують перебіг захворювання, становила відповідно 21,3 % (207 пацієнтів) і 21,8 % (211 пацієнтів), порівняно з 18,4 % (103 пацієнти) у групі плацебо плюс протиревматичні препарати, що модифікують перебіг захворювання (загалом 559 пацієнтів).

Найчастішими інфекціями були інфекції верхніх дихальних шляхів і назофарингіт (3,7 і 3,2 % відповідно).

Загальна частота виникнення інфекцій у популяції для оцінювання довгострокової безпеки, до якої включали пацієнтів, що отримували тофацитиніб за всіма схваленими показаннями (загалом 4867 пацієнтів), становила 46,1 пацієнта з відповідними побічними реакціями на 100 пацієнто-років (43,8 і 47,2 пацієнта з відповідними побічними реакціями для схем дозування 5 мг і 10 мг два рази на добу відповідно). У пацієнтів (загалом 1750), які отримували

препарат як монотерапію, показники частоти виникнення інфекцій становили 48,9 і 41,9 пацієнта з відповідними реакціями на 100 пацієнто-років для схем дозування 5 мг та 10 мг два рази на добу відповідно. Для пацієнтів (загалом 3117), які отримували супутню терапію протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання, показники частоти виникнення інфекцій становили 41,0 і 50,3 пацієнта з відповідними реакціями на 100 пацієнто-років для схем дозування 5 мг і 10 мг два рази на добу відповідно.

Анкілозуючий спондиліт

Згідно з об'єднаними даними клінічних досліджень фази 2 та фази 3 протягом плацебо-контрольованого періоду тривалістю до 16 тижнів частота виникнення інфекцій у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг два рази на добу (185 пацієнтів), становила 27,6 %, а в групі плацебо (187 пацієнтів) цей показник становив 23,0 %. Згідно з об'єднаними даними клінічних досліджень фази 2 та фази 3 у 316 пацієнтів, які отримували тофацитиніб у дозі 5 мг два рази на добу протягом 48 тижнів, частота виникнення інфекцій становила 35,1 %.

Виразковий коліт

У рандомізованих 8-тижневих дослідженнях фази 2 та фази 3 індукційної терапії частка пацієнтів, у яких виникали інфекції, становила 21,1 % (198 пацієнтів) у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 10 мг два рази на добу порівняно з 15,2 % (43 пацієнти) у групі плацебо. У рандомізованому 52-тижневому дослідженні фази 3 підтримувальної терапії частка пацієнтів, у яких виникали інфекції, становила 35,9 % (71 пацієнт) у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг два рази на добу, і 39,8 % (78 пацієнтів) у групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 10 мг два рази на добу, порівняно з 24,2 % (48 пацієнтів) у групі плацебо.

За весь період терапії тофацитинібом найчастіше повідомлялося про назофарингіт, який був зареєстрований у 18,2 % пацієнтів (211 пацієнтів).

За весь час терапії тофацитинібом у цьому дослідженні загальна частота виникнення інфекцій становила 60,3 явища на 100 пацієнто-років (у 49,4 % пацієнтів; загалом у 572 пацієнтів).

Серйозні інфекції

Ревматоїдний артрит

У 6-місячних і 24-місячних контрольованих клінічних дослідженнях частота виникнення серйозних інфекцій у групі монотерапії тофацитинібом у дозі 5 мг два рази на добу становила 1,7 пацієнта з відповідними явищами на 100 пацієнто-років. У групі монотерапії тофацитинібом у дозі 10 мг два рази на добу частота виникнення відповідних явищ становила 1,6 пацієнта на 100 пацієнто-років; у групі плацебо ця частота становила 0 явищ на 100 пацієнто-років, а в групі метотрексату – 1,9 пацієнта з відповідними явищами на 100 пацієнто-років.

У дослідженнях тривалістю 6, 12 або 24 місяці частота виникнення серйозних інфекцій у групах, які отримували тофацитиніб у дозі 5 мг два рази на добу й 10 мг два рази на добу плюс протиревматичні препарати, що модифікують перебіг захворювання, становила 3,6 і 3,4 пацієнта з відповідними явищами на 100 пацієнто-років відповідно порівняно з 1,7 пацієнта з відповідними явищами на 100 пацієнто-років у групі плацебо плюс протиревматичні препарати, що модифікують перебіг захворювання.

У популяції для оцінювання довгострокової безпеки, до якої включали пацієнтів, що отримували тофацитиніб за всіма схваленими показаннями, загальна частота виникнення серйозних інфекцій становила 2,4 і 3,0 пацієнта з відповідними явищами на 100 пацієнто-років

для груп тофацитинібу в дозах 5 мг і 10 мг два рази на добу відповідно. До найчастіших серйозних інфекцій належали пневмонія, оперізуючий герпес, інфекції сечовивідних шляхів, флегмона, гастроентерит і дивертикуліт. Повідомлялося про випадки виникнення опортуністичних інфекцій (див. розділ «Особливості застосування»).

У великому (N = 4362) рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпеки за участю пацієнтів з РА віком від 50 років з принаймні одним додатковим серцево-судинним фактором ризику спостерігалось дозозалежне збільшення серйозних інфекцій при застосуванні тофацитинібу порівняно з відповідним показником при застосуванні інгібіторів ФНП (див. розділ «Особливості застосування»). Частота виникнення (з 95%-м ДІ) серйозних інфекцій у групах застосування тофацитинібу 5 мг два рази на добу, тофацитинібу 10 мг два рази на добу та інгібіторів ФНП становила 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) та 2,44 (2,02; 2,92) випадку на 100 пацієнто-років відповідно. Відношення ризиків серйозних інфекцій при застосуванні тофацитинібу 10 мг два рази на добу і тофацитинібу 5 мг два рази на добу порівняно з іФНП становило 1,17 (0,92; 1,50) і 1,48 (1,17; 1,87) відповідно.

Анкілозуючий спондиліт

Згідно з об'єднаними даними клінічних досліджень фази 2 та фази 3 на 316 пацієнтів, які отримували тофацитиніб у дозі 5 мг два рази на добу протягом періоду до 48 тижнів, був зареєстрований один випадок серйозної інфекції (асептичний менінгіт), тобто показник частоти становив 0,43 пацієнта з відповідними явищами на 100 пацієнто-років.

Виразковий коліт

Частота виникнення і види серйозних інфекцій, зареєстрованих у клінічних дослідженнях щодо показання ВК, загалом були подібні до тих, про які повідомлялося в клінічних дослідженнях щодо показання РА в групах монотерапії тофацитинібом.

Серйозні інфекції у пацієнтів похилого віку

Із 4271 пацієнта, які брали участь у дослідженнях I-VI, загалом 608 пацієнтів із РА були віком від 65 років, у цьому числі 85 пацієнтів віком від 75 років. Частота виникнення серйозних інфекцій у пацієнтів віком від 65 років, які отримували тофацитиніб, була вищою, ніж у пацієнтів віком до 65 років (4,8 на 100 пацієнто-років порівняно з 2,4 на 100 пацієнто-років відповідно).

У великому (N = 4362) рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпеки за участю пацієнтів з РА віком від 50 років з принаймні одним додатковим серцево-судинним фактором ризику спостерігалось збільшення серйозних інфекцій у пацієнтів віком від 65 років при застосуванні тофацитинібу 10 мг два рази на добу порівняно з відповідним показником при застосуванні інгібіторів ФНП або тофацитинібу 5 мг два рази на добу (див. розділ «Особливості застосування»). Частота виникнення (з 95 % ДІ) серйозних інфекцій у пацієнтів віком від 65 років у групах тофацитинібу 5 мг два рази на добу, тофацитинібу 10 мг два рази на добу та іФНП становила 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) і 3,73 (2,81; 4,85) випадку на 100 пацієнто-років відповідно.

Відношення ризиків серйозних інфекцій у пацієнтів віком від 65 років при застосуванні тофацитинібу 5 мг два рази на добу і тофацитинібу 10 мг два рази на добу порівняно з інгібіторами ФНП становило 1,08 (0,74, 1,58) і 1,55 (1,10, 2,19) відповідно.

Серйозні інфекції, які спостерігалися в післяреєстраційних неінтервенційних дослідженнях безпеки

Дані післяреєстраційного неінтервенційного дослідження безпеки, в якому оцінювали застосування тофацитинібу у пацієнтах із РА з реєстру (US Corrona), вказують, що кількісно вища частота виникнення серйозних інфекцій спостерігалася для схеми 11 мг, таблетки пролонгованої дії, один раз на добу, ніж 5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, два рази на добу. Приблизна частота (95 % ДІ) (тобто без поправки на вік або стать пацієнта) залежно від наявної кожної лікарської форми препарату через 12 місяців після початку терапії становила 3,45 (1,93; 5,69) та 2,78 (1,74; 4,21), а через 36 місяців – 4,71 (3,08; 6,91) і 2,79 (2,01; 3,77) пацієнта з явищами на 100 пацієнто-років у групах, які отримували тофацитиніб 11 мг, таблетки пролонгованої дії, один раз на добу й тофацитиніб 5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, два рази на добу відповідно. Нескоригований коефіцієнт ризику становив 1,30 (95 % ДІ: 0,67; 2,50) через 12 місяців і 1,93 (95 % ДІ: 1,15; 3,24) через 36 місяців для тофацитинібу 11 мг, таблетки пролонгованої дії, один раз на добу порівняно з тофацитинібом 5 мг, таблетки, вкритою плівковою оболонкою, два рази на добу. Ці твердження базуються на даних для невеликої кількості пацієнтів із явищами, які відмічалися з відносно великими довірчими інтервалами та в обмежений час спостереження.

Реактивація вірусної інфекції

Пацієнти японського чи корейського походження, які отримують тофацитиніб, або пацієнти із довготривалим РА, які раніше отримували два чи більше біологічних протиревматичних препарати, що модифікують перебіг захворювання, або пацієнти з АКЛ менше 1000 клітин/мм³, або пацієнти, які отримують тофацитиніб у дозі 10 мг два рази на добу, можуть мати підвищений ризик розвитку оперізуючого герпесу (див. розділ «Особливості застосування»).

У великому (N = 4362) рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпеки за участю пацієнтів із РА віком від 50 років з принаймні одним додатковим фактором ризику серцево-судинних ускладнень спостерігалася підвищення кількості випадків оперізуючого герпесу у групі застосування тофацитинібу порівняно з такими у групі застосування іФНП. Частота виникнення (95 % ДІ) оперізуючого герпесу в групах застосування тофацитинібу в дозі 5 мг два рази на добу, тофацитинібу 10 мг два рази на добу й інгібіторів ФНП становила 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) і 1,18 (0,90; 1,52) випадку на 100 пацієнто-років відповідно.

Лабораторні аналізи

Лімфоцити

У контрольованих клінічних дослідженнях застосування за показанням РА підтверджене зниження АКЛ менше 500 клітин/мм³ спостерігалася в 0,3 % пацієнтів, а АКЛ у діапазоні між 500 і 750 клітин/мм³ – у 1,9 % пацієнтів з об'єднаної популяції пацієнтів, які отримували дози 5 мг два рази на добу та 10 мг два рази на добу.

У популяції для оцінки довгострокової безпеки застосування за показанням РА підтверджене зниження АКЛ до рівня менше 500 клітин/мм³ спостерігалася в 1,3 % пацієнтів, а АКЛ у діапазоні між 500 і 750 клітин/мм³ – у 8,4 % пацієнтів з об'єднаної популяції пацієнтів, які отримували дози 5 мг два рази на добу та 10 мг два рази на добу.

Підтверджена АКЛ менше 750 клітин/мм³ була асоційована з підвищеною частотою виникнення серйозних інфекцій (див. розділ «Особливості застосування»).

У клінічних дослідженнях щодо показання ВК зміни в АКЛ, що спостерігалися під час лікування тофацитинібом, були аналогічні до змін, які відмічалися в клінічних дослідженнях щодо показання РА.

Нейтрофіли

У контрольованих клінічних дослідженнях застосування за показанням РА підтверджене зниження АКН до значень менше 1000 клітин/мм³ спостерігалось в 0,08 % пацієнтів з об'єднаної популяції пацієнтів, які отримували дози 5 мг два рази на добу та 10 мг два рази на добу. Підтвердженого зниження АКН до рівня менше 500 клітин/мм³ не відмічалось в жодній групі терапії. Чіткого зв'язку між нейтропенією та виникненням серйозних інфекцій не було.

У популяції для оцінки довгострокової безпеки застосування в пацієнтах із РА характер і частота виникнення підтвердженого зниження АКН залишалися на тому самому рівні, який спостерігався в контрольованих клінічних дослідженнях (див. розділ «Особливості застосування»).

У клінічних дослідженнях щодо показання ВК зміни в АКН, що спостерігалися під час лікування тофацитинібом, були аналогічні до змін, які відмічались в клінічних дослідженнях щодо показання РА.

Тромбоцити

До участі в контрольованих клінічних дослідженнях фази 3 (щодо показань РА, ПсА, АС, ВК) допускалися лише пацієнти з кількістю тромбоцитів $\geq 100\,000$ клітин/мм³, тому наразі немає інформації щодо застосування тофацитинібу пацієнтам із кількістю тромбоцитів $< 100\,000$ клітин/мм³ до початку терапії тофацитинібом.

Печінкові ферменти

Підтверджені випадки підвищення рівня печінкових ферментів у три рази вище верхньої межі норми ($3 \times \text{ВМН}$) у пацієнтів із РА спостерігалися рідко. У пацієнтів, у яких спостерігалось підвищення рівнів печінкових ферментів, зміна схеми терапії (наприклад, зменшення дози супутнього протиревматичного препарату, що модифікує перебіг захворювання, призупинення застосування тофацитинібу або зниження дози тофацитинібу) допомагала зменшити або нормалізувати рівні печінкових ферментів.

У контрольованій частині дослідження фази 3 з вивчення монотерапії при РА (0–3 місяці) (дослідження I) підвищення рівня АЛТ до значень понад $3 \times \text{ВМН}$ спостерігалось в 1,65 %, 0,41 % і 0 % пацієнтів, які отримували плацебо, тофацитиніб 5 мг і тофацитиніб 10 мг два рази на добу відповідно. У цьому дослідженні підвищення рівня АСТ до значень понад $3 \times \text{ВМН}$ спостерігалось в 1,65 %, 0,41 % і 0 % пацієнтів, які отримували плацебо, тофацитиніб 5 мг і тофацитиніб 10 мг два рази на добу відповідно.

У дослідженні фази 3 з вивчення монотерапії при РА (0–24 місяці) (дослідження VI) підвищення рівня АЛТ до значень понад $3 \times \text{ВМН}$ відмічалось в 7,1 %, 3,0 % і 3,0 % пацієнтів, які отримували метотрексат, тофацитиніб 5 мг і тофацитиніб 10 мг два рази на добу відповідно. У цьому дослідженні підвищення рівня АСТ до значень понад $3 \times \text{ВМН}$ спостерігалось в 3,3 %, 1,6 % і 1,5 % пацієнтів, які отримували метотрексат, тофацитиніб 5 мг і 10 мг два рази на добу відповідно.

У контрольованій частині досліджень фази 3 у пацієнтів із РА, які отримували супутню терапію протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання (0–3 місяці) (дослідження II–V), підвищення рівня АЛТ до значень понад $3 \times \text{ВМН}$ відмічалось в 0,9 %, 1,24 % і 1,14 % пацієнтів, які приймали плацебо, тофацитиніб 5 мг і 10 мг два рази на добу відповідно. У цих дослідженнях підвищення рівня АСТ до значень понад $3 \times \text{ВМН}$

спостерігалось в 0,72 %, 0,5 % і 0,31 % пацієнтів, які отримували плацебо, тофацитиніб 5 мг і тофацитиніб 10 мг два рази на добу відповідно.

У довгострокових подовжених дослідженнях у пацієнтів із РА при монотерапії підвищення рівня АЛТ до значень понад $3 \times \text{ВМН}$ відмічалось в 1,1 % і 1,4 % пацієнтів, які отримували тофацитиніб 5 мг і 10 мг два рази на добу відповідно. Підвищення рівня АСТ до значень понад $3 \times \text{ВМН}$ спостерігалось в $< 1,0$ % пацієнтів у групах застосування тофацитинібу 5 мг і 10 мг два рази на добу.

У довгострокових подовжених дослідженнях у пацієнтів із РА, які отримували супутню терапію протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання, підвищення рівня АЛТ до значень понад $3 \times \text{ВМН}$ спостерігалось в 1,8 % та 1,6 % пацієнтів, які отримували тофацитиніб у дозах 5 мг і 10 мг два рази на добу відповідно. Підвищення рівня АСТ до значень понад $3 \times \text{ВМН}$ спостерігалось в $< 1,0$ % пацієнтів у групах застосування тофацитинібу 5 мг і 10 мг два рази на добу.

У великому ($N = 4362$) рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпеки за участю пацієнтів із РА віком від 50 років із принаймні одним додатковим фактором ризику серцево-судинних ускладнень підвищення активності АЛТ до значень $3 \times \text{ВМН}$ або вищих спостерігалось в 6,01 %, 6,54 % та 3,77 % пацієнтів, які отримували тофацитиніб у дозі 5 мг два рази на добу, тофацитиніб у дозі 10 мг два рази на добу або інгібітори ФНП відповідно. Підвищення активності АСТ до значень $3 \times \text{ВМН}$ або вищих спостерігалось в 3,21 %, 4,57 % та 2,38 % пацієнтів, які отримували тофацитиніб у дозі 5 мг два рази на добу, тофацитиніб у дозі 10 мг два рази на добу або інгібітори ФНП відповідно.

У клінічних дослідженнях щодо показання ВК зміни рівнів печінкових ферментів, що спостерігалися під час лікування тофацитинібом, були аналогічні до змін, які відмічалися в клінічних дослідженнях щодо показання РА.

Ліпіди

У контрольованих подвійно сліпих клінічних дослідженнях застосування при РА перший моніторинг підвищення рівнів ліпідів (загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, холестерину ЛПВЩ, тригліцеридів) виконували через 1 місяць після початку терапії тофацитинібом. Підвищення рівнів спостерігалось в цій часовій точці й залишалось стабільним після цього.

Зміни ліпідного профілю від вихідного рівня до завершення дослідження (6–24 місяці) у контрольованих клінічних дослідженнях у пацієнтів із РА підсумовані нижче.

- Середній рівень холестерину ЛПНЩ збільшився на 15 % у групі застосування тофацитинібу 5 мг два рази на добу й на 20 % у групі застосування тофацитинібу 10 мг два рази на добу протягом 12 місяців терапії, а через 24 місяці терапії цей рівень збільшився на 16 % у групі застосування тофацитинібу 5 мг два рази на добу й на 19 % у групі застосування тофацитинібу 10 мг два рази на добу.

- Середній рівень холестерину ЛПВЩ збільшився на 17 % у групі застосування тофацитинібу 5 мг два рази на добу й на 18 % у групі застосування тофацитинібу 10 мг два рази на добу протягом 12 місяців терапії, а через 24 місяці терапії цей рівень збільшився на 19 % у групі застосування тофацитинібу 5 мг два рази на добу й на 20 % у групі застосування тофацитинібу 10 мг два рази на добу.

Після припинення терапії тофацитинібом рівні ліпідів поверталися до вихідного рівня.

Середнє співвідношення холестерину ЛПНЩ / холестерину ЛПВЩ і співвідношення аполіпопротеїну В (АpoВ) / аполіпопротеїну А1 (АpoА1) практично не змінювалось у пацієнтів, які отримували тофацитиніб.

У контрольованому клінічному дослідженні застосування при РА підвищені рівні холестерину ЛПНЩ і АpoВ знизилися до рівнів, наявних перед початком лікування, у відповідь на терапію статинами.

У популяціях, в яких оцінювали довгострокову безпеку в пацієнтів із РА підвищення рівнів ліпідів залишалося на тому самому рівні, який спостерігався в контрольованих клінічних дослідженнях.

Нижче підсумовані зміни ліпідного профілю від вихідного рівня до завершення 24 місяців, які спостерігалися у великому (N = 4362) рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпеки за участю пацієнтів із РА віком від 50 років з принаймні одним додатковим фактором ризику серцево-судинних ускладнень.

- Середній рівень холестерину ЛПНЩ на 12-й місяць збільшився на 13,80 %, 17,04 % та 5,50 % у пацієнтів, які отримували тофацитиніб у дозі 5 мг два рази на добу, тофацитиніб у дозі 10 мг два рази на добу або іФНП відповідно. На 24-й місяць збільшення становило 12,71 %, 18,14 % та 3,64 % відповідно.
- Середній рівень холестерину ЛПВЩ на 12-й місяць збільшився на 11,71 %, 13,63 % та 2,82 % у пацієнтів, які отримували тофацитиніб у дозі 5 мг два рази на добу, тофацитиніб у дозі 10 мг два рази на добу або іФНП відповідно. На 24-й місяць збільшення становило 11,58 %, 13,54 % та 1,42 % відповідно.

У клінічних дослідженнях щодо показання ВК зміни рівнів ліпідів, що спостерігалися під час лікування тофацитинібом, були аналогічні до змін, які відмічалися в клінічних дослідженнях щодо показання РА.

Інфаркт міокарда

Ревматоїдний артрит

У великому (N = 4362) післяреєстраційному рандомізованому дослідженні безпеки за участю пацієнтів із РА віком від 50 років із принаймні одним додатковим фактором ризику серцево-судинних ускладнень частота виникнення (95 % ДІ) нелетального інфаркту міокарда у групах застосування тофацитинібу у дозі 5 мг два рази на добу, тофацитинібу 10 мг два рази на добу й інгібіторів ФНП становила 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) та 0,16 (0,07; 0,31) пацієнта з відповідними явищами на 100 пацієнто-років відповідно. Повідомлялося про декілька випадків інфаркту міокарда з летальними наслідками, причому частота їх виникнення була аналогічною такій у пацієнтів, які отримували тофацитиніб, і в пацієнтів, які отримували інгібітори ФНП (див. розділ «Особливості застосування»). Дослідження вимагало спостереження щонайменше за 1500 пацієнтами протягом 3 років.

Злоякісні новоутворення, за винятком НМРШ

Ревматоїдний артрит

У великому (N = 4362) післяреєстраційному рандомізованому дослідженні безпеки за участю пацієнтів із РА віком від 50 років із принаймні одним додатковим фактором ризику серцево-судинних ускладнень частота виникнення (95 % ДІ) раку легень у групах застосування

тофацитинібу у дозі 5 мг два рази на добу, тофацитинібу 10 мг два рази на добу й інгібіторів ФНП, становила 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) і 0,13 (0,05; 0,26) пацієнта з відповідними явищами на 100 пацієнто-років відповідно (див. розділ «Особливості застосування»). Дослідження вимагало спостереження щонайменше за 1500 пацієнтами протягом 3 років.

Частота виникнення (95%-й ДІ) лімфоми під час застосування тофацитинібу 5 мг два рази на добу, тофацитинібу 10 мг два рази на добу й інгібіторів ФНП становила 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) і 0,02 (0,00; 0,10) пацієнтів із відповідними явищами на 100 пацієнто-років відповідно (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти дитячого віку

Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит

Побічні реакції в пацієнтів з ЮІА, зареєстровані в ході клінічного дослідження тофацитинібу, узгоджувалися за типом і частотою виникнення з побічними реакціями, які спостерігалися у дорослих пацієнтів із РА, за винятком деяких інфекцій (грип, фарингіт, синусит, вірусна інфекція) та розладів із боку шлунково-кишкового тракту або загальних розладів (біль у животі, нудота, блювання, пірексія, головний біль, кашель), які частіше виникали в дітей з ЮІА. Метотрексат був найчастіше застосовуваним супутнім традиційним синтетичним протиревматичним препаратом, що модифікує перебіг захворювання (в 1-й день дослідження, 156 із 157 пацієнтів, які отримували традиційні синтетичні протиревматичні препарати, що модифікують перебіг захворювання приймали метотрексат). Наразі недостатньо даних щодо профілю безпеки тофацитинібу в разі його застосування одночасно з будь-якими іншими традиційними синтетичними протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання.

Інфекції

У подвійно сліпій частині реєстраційного дослідження фази 3 (дослідження JIA-I) інфекції були найчастіше повідомлюваною побічною реакцією (44,3 %). Інфекції здебільшого були легкого або помірною ступеня тяжкості.

Протягом звітної періоду (максимум через 28 днів після прийому останньої дози досліджуваного препарату) в об'єднаній популяції для оцінки безпеки повідомлялося про 7 пацієнтів, у яких виникали серйозні інфекції під час терапії тофацитинібом, тобто показник частоти становив 1,92 пацієнта з відповідними явищами на 100 пацієнто-років. До серйозних інфекцій належали такі: пневмонія, епідуральна емпієма (із синуситом і субперіостальним абсцесом), пілонідальна кіста, апендицит; пієлонефрит, спричинений ешеріхіями; абсцес кінцівки та інфекції сечовивідних шляхів.

В об'єднаній популяції для оцінки безпеки 3 пацієнти мали несерйозні інфекції оперізуючого герпесу в межах вікна звітності, тобто частота виникнення цих явищ становила 0,82 пацієнта з відповідними явищами на 100 пацієнто-років. Ще в одного (1) додаткового пацієнта виникла серйозна інфекція оперізуючого герпесу поза межами вікна звітності.

Розлади з боку печінки

В реєстраційному дослідженні застосування при ЮІА до участі допускалися лише пацієнти, у яких рівні АСТ і АЛТ перевищували верхню межу норми менш ніж у 1,5 рази. В об'єднаній популяції для оцінки безпеки було 2 пацієнти, у яких спостерігалось підвищення рівня АЛТ $\geq 3 \times \text{ВМН}$ під час 2 послідовних візитів. Жодне

із цих явищ не відповідало критеріям закону Хая. Обидва пацієнти отримували супутню терапію метотрексатом, і кожне із цих явищ зникло після припинення застосування метотрексату й остаточного припинення терапії тофацитинібом.

Лабораторні аналізи

Зміни в результатах лабораторних аналізів у пацієнтів з ЮІА, зареєстровані в програмі клінічних досліджень, узгоджувалися зі змінами, які спостерігались у дорослих пацієнтів із РА. В реєстраційному дослідженні застосування при ЮІА до участі допускалися лише пацієнти з кількістю тромбоцитів $\geq 100\,000$ клітин/мм³, тому наразі немає доступної інформації щодо лікування пацієнтів з ЮІА, у яких до початку терапії тофацитинібом кількість тромбоцитів становить $< 100\,000$ клітин/мм³.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі нижче 30 °С.

Упаковка

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг, № 14: картонна коробка, що містить 1 блістер; по 14 таблеток у блістері;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг, № 56: картонна коробка, що містить 4 блістери; по 14 таблеток у блістері.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ / Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Мусвальдаль 1, 79108 Фрайбург Ім Брайсгау, Німеччина / Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany.