

ЧАСТИНА VI. РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

Резюме плану управління ризиками лікарського засобу Ксельянз (тофацитиніб)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) лікарського засобу КСЕЛЬЯНЗ. У ПУР детально описані важливі ризики застосування КСЕЛЬЯНЗ, шляхи мінімізації цих ризиків та отримання докладніших даних про ризики та невизначені питання (відсутньої інформації) стосовно лікарського засобу КСЕЛЬЯНЗ.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу надає основну інформацію медичним працівникам і пацієнтам про те, як слід застосовувати лікарський засіб КСЕЛЬЯНЗ.

Це резюме ПУР для КСЕЛЬЯНЗ слід розглядати в контексті всього обсягу цієї інформації включно зі звітом про оцінку та оглядом, написаним доступною мовою, які входять до Європейського публічного звіту з оцінки лікарського засобу (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни стосовно наявних проблем буде внесено до оновлень ПУР для препарату КСЕЛЬЯНЗ.

I. Лікарський засіб і показання до його застосування

КСЕЛЬЯНЗ схвалений для лікування дорослих пацієнтів з активним ревматоїдним артритом від помірного до тяжкого ступеня, активним псоріатичним артритом, активним виразковим колітом від помірного до тяжкого ступеня*, активним поліартрикулярним ювенільним ідіопатичним артритом*, активним ювенільним псоріатичним артритом* і анкілозуючим спондилітом (повний перелік показань до застосування див. у ІЗЛЗ). Він містить діючу речовину тофацитинібу цитрат і призначений для перорального застосування.

*показання, що не застосовуються для тофацитинібу в лікарській формі таблеток пролонгованої дії по 11 мг

Додаткова інформація про оцінку користі КСЕЛЬЯНЗ наведена у звіті EPAR (європейський звіт про оцінку лікарського засобу для громадськості) про лікарський засіб включно з оглядом, викладеним доступною мовою, що розміщений на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) на веб-сторінці цього лікарського засобу: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>

II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, і дії з мінімізації або подальшої характеристики ризиків

Нижче описано важливі ризики застосування лікарського засобу КСЕЛЬЯНЗ разом із заходами з мінімізації таких ризиків, а також перелічено запропоновані дослідження для докладнішого вивчення ризиків застосування КСЕЛЬЯНЗ.

До заходів з мінімізації ризиків, виявлених для лікарських засобів, можуть належати такі:

- специфічна інформація, наприклад, попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного застосування зазначаються в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, що призначена для пацієнтів і медичних працівників;

- важливі поради на упаковці лікарського засобу;
- зареєстрований розмір упаковки — кількість лікарського засобу в упаковці підбирається в такий спосіб, щоб забезпечити належне застосування лікарського засобу;
- передбачена законом категорія відпуску лікарського засобу, тобто спосіб його видачі споживачам (наприклад, лише за рецептом лікаря чи без рецепта), що може допомогти мінімізувати ризики.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Ці заходи доповнено *додатковими заходами з мінімізації ризиків* застосування лікарського засобу КСЕЛЬЯНЗ, які зазначено нижче навпроти відповідних важливих ризиків.

Додатково до цих заходів постійно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включно з оцінкою періодично оновлюваного звіту з безпеки (ПОЗБ), щоб можна було негайно вжити заходів у разі необхідності. Ці заходи становлять *рутинні заходи з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпеку застосування препарату КСЕЛЬЯНЗ, ще не доступна, її зазначено нижче в розділі «Відсутня інформація».

II.A. Перелік важливих ризиків і відсутньої інформації

Важливими ризиками застосування препарату КСЕЛЬЯНЗ є такі, що потребують особливих дій з управління ризиками для подальшого їх вивчення або мінімізації, щоб лікарський засіб можна було застосовувати безпечно. Важливі ризики можна розглядати як виявлені або потенційні. Виявлені ризики — це проблеми, щодо яких отримані достатні докази причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням препарату КСЕЛЬЯНЗ. Потенційними ризиками є проблеми, для яких зв'язок із застосуванням лікарського засобу можливий з огляду на доступні дані, проте він ще не встановлений і потребує додаткового оцінювання. Відсутня інформація означає таку інформацію з безпеки лікарського засобу, якої немає на цей час і яку ще треба зібрати (наприклад, про довгострокове застосування лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків і відсутньої інформації

Важливі виявлені ризики	Явища венозної тромбоемболії (ТГВ/ТЕЛА)
	Серйозні та інші важливі інфекції
	Реактивація ОГ
	Рак легень
	Лімфома
	Інфаркт міокарда
	Зменшення рівня гемоглобіну та анемія
	НМРШ
	Підвищення рівня трансаміназ і можливість медикаментозно-індукованого ураження печінки (МІУП)

Перелік важливих ризиків і відсутньої інформації

	Підвищена частота та ступінь тяжкості ПР у пацієнтів літнього віку
Важливі потенційні ризики	Злоякісне новоутворення
	Ризик з боку серцево-судинної системи (за винятком ІМ)
	Перфорація ШКТ
	ІХЛ
	ПМЛ
	Смерть з будь-яких причин
	Переломи
	Підвищений ризик ПР у разі застосування тофацитинібу в комбінації з МТХ у пацієнтів з РА або ПсА
	Первинна вірусна інфекція після вакцинації живою вакциною
Відсутня інформація	Вплив на вагітність і плід
	Застосування в період годування груддю
	Вплив на ефективність вакцинації та застосування живих/атенуйованих вакцин
	Застосування у пацієнтів із порушенням функції печінки легкого, помірного або тяжкого ступеня
	Застосування у пацієнтів із порушенням функції нирок помірного або тяжкого ступеня
	Застосування у пацієнтів з ознаками інфекції вірусом гепатиту В або С
	Застосування у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями
	Довгострокова безпечність у пацієнтів з пЮІА та малолітніх пацієнтів з ПсА (наприклад, затримка росту або розвитку)

ПР — побічна реакція; МІУП — медикаментозно-індуковане ураження печінки; ТГВ — тромбоз глибоких вен; ШКТ — шлунково-кишковий тракт; Hgb — гемоглобін; ОГ — оперізуючий герпес; ЗЗК — запальні захворювання кишечника; ІХЛ — інтерстиціальна хвороба легень; ЮІА — ювенільний ідіопатичний артрит; ІМ — інфаркт міокарда; МТХ — метотрексат; НМРШ — немеланомний рак шкіри; пЮІА — поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит; ТЕЛА — тромбоемболія легеневої артерії; ПМЛ — прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія; ПсА — псоріатичний артрит; РА — ревматоїдний артрит; ПУР — план управління ризиками

II.B. Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

Важливий виявлений ризик: Явища венозної тромбоемболії (ТГВ/ТЕЛА)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень і післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	У дослідженні A3921133 (пацієнти з РА віком від 50 років із щонайменше одним фактором ризику серцево-судинних захворювань)

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	частота випадків венозної тромбоемболії у пацієнтів, які отримували тофацитиніб, була підвищеною і залежала від дози порівняно з відповідним показником у пацієнтів, які отримували інгібітори ФНП. Для такого підвищеного ризику не було виявлено додаткових факторів ризику, які б відрізнялися від факторів ризику для інгібіторів ФНП. У загальній популяції пацієнтів відомі численні фактори ризику розвитку ВТЕ. Ці відомі фактори ризику ВТЕ охоплюють попередні явища ВТЕ; до груп ризику належать пацієнти, які перенесли серйозну операцію, іммобілізацію, інфаркт міокарда (протягом попередніх 3 місяців), мають серцеву недостатність; пацієнти, які застосовують комбіновані гормональні контрацептиви або замісну гормональну терапію; пацієнти зі спадковими порушеннями згортання крові; пацієнти зі злоякісними новоутвореннями. Слід також урахувати додаткові фактори ризику ВТЕ, такі як вік, ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 30), цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, статус куріння. У дітей з ЮІА може відзначатися велика кількість факторів ризику, характерних для дорослих. В оглядовій статті зазначається, що у дітей з ЮІА віком від 2 до 18 років фактори ризику серцево-судинних захворювань, включно з артеріальною гіпертензією, дисліпідемією та низькою фізичною активністю, фіксуються частіше, ніж у їхніх здорових однолітків. У пацієнтів з ЮІА також можуть бути інші фактори ризику серцево-судинних ускладнень, які спостерігаються в дорослих із РА, зокрема ожиріння, цукровий діабет і куріння. Існує певна ймовірність наявності в пацієнтів з ЮІА інших факторів ризику (наприклад, використання підлітками гормональних контрацептивів, серйозні операції, іммобілізація, вроджені й набуті тромбофілії), які можуть підвищити ризик таких явищ. Опубліковані дані свідчать про те, що у пацієнтів з ЮІА поширеність наявності антитіл до кардіоліпінів або підвищеного рівня факторів згортання крові є вищими за відповідні показники в пацієнтів без ЮІА. Проте ці дані не корелювали з такими клінічними ознаками, як відхилення від норми показників коагулограми або антифосфоліпідний синдром. Дані також свідчать про підвищення ризику розвитку злоякісних новоутворень у пацієнтів з ЮІА порівняно з пацієнтами без ЮІА. У ретроспективному когортному дослідженні, проведеному на підставі даних зі Шведського канцер-реєстру, ВР (95%-й ДІ) всіх злоякісних новоутворень у дітей з ЮІА порівняно із загальною популяцією становив 1,43 (0,71—2,88). Короткий огляд результатів дослідження A3921205 на підставі даних із Реєстру пацієнтів із ревматоїдним артритом США Corona: загальна кількість явищ ВТЕ в групі пацієнтів із захворюванням помірного та тяжкого ступеня, які отримували тофацитиніб, була невеликою, а їхня частота (0,18 (0,04; 0,51)) була подібною до показників у групі пацієнтів, які отримували біологічні базисні протиревматичні
--	--

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	препарати (ББПРП) (0,32 (0,20; 0,47)). Фактори ризику, пов'язані з ВТЕ, у групі, яка отримувала тофацитиніб, і в групі, яка отримувала ББПРП, були загалом аналогічними та узгоджувалися з відомими факторами ризику розвитку ВТЕ (наприклад, літнім віком). У пацієнтів віком від 50 років із захворюванням помірного та тяжкого ступеня з щонайменше одним фактором ризику серцево-судинних захворювань загальний показник захворюваності (95%-й ДІ) у пацієнтів, які розпочали застосування тофацитинібу, становив 0,22 (0,03; 0,78) порівняно з 0,51 (0,31; 0,80) у пацієнтів, які розпочали застосування ББПРП.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне попередження про ризики:</u> ІЗЛЗ, розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» і «Фармакодинаміка» <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів як для пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів), так і для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря). Інформаційний лист для медичних працівників.
Додаткові заходи з фармаконагляду	• A3921407: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Німецького реєстру біологічних препаратів, призначених пацієнтам дитячого віку для лікування ревматологічних захворювань (BIKER), і Реєстру довгострокового спостереження за застосуванням метотрексату/біологічних препаратів у пацієнтів для лікування ювенільного артрити (Juvenile Arthritis Methotrexate/Biologics long-term Observation, JuMBO); • A3921408: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Шведського клінічного реєстру пацієнтів з ЮІА; • A3921409: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Британського реєстру пацієнтів, які отримували біологічні препарати для лікування ЮІА.

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	• A3921371: спостережне післяреєстраційне дослідження безпеки (Post-Authorisation Safety Study, PASS) з метою активного нагляду за явищами безпеки, які мають особливе значення, в пацієнтів у США, які отримували тофацитиніб для лікування ювенільного ідіопатичного артриту, на підставі даних із Реєстру Альянсу досліджень дитячого артриту та ревматології (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, CARRA); • A3921329 (BK): дослідження PASS на підставі даних із Реєстру пацієнтів Coggon протягом 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду для вивчення безпеки з використанням 4 європейських реєстрів пацієнтів з РА (ARTIS (A3921314), BIOBADASER (A3921316), BSRBR (A3921312) і RABBIT (A3921317)) протягом щонайменше 5 років; • A3921321: дослідження використання лікарського засобу у ЄС за допомогою електронних медичних карт (оцінка ефективності дЗМР); • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду з використанням 2 європейських реєстрів пацієнтів із BK (SWIBREG (A3921344) та UR-CARE (A3921352)) протягом 5 років. • A3921347: післяреєстраційне дослідження використання лікарського засобу з метою активного нагляду в США на підставі даних з адміністративної бази даних для оплати медичних послуг (BK). • A3921403: Дослідження використання лікарського засобу з використанням Французької бази даних претензій (SNDS)
Важливий виявлений ризик: Серйозні та інші важливі інфекції	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень і післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	До факторів і груп ризику розвитку серйозних інфекцій належать пацієнти літнього віку або хворі на цукровий діабет; пацієнти, які разом із тофацитинібом застосовують препарати, що пригнічують імунну систему (включно з кортикостероїдами); пацієнти з низькою абсолютною кількістю лімфоцитів у крові та пацієнти з певних країн Азії. Короткий огляд результатів дослідження A3921205 на підставі даних із Реєстру пацієнтів із ревматоїдним артритом США Coggon: фактори ризику, пов'язані з серйозними інфекційними явищами, в пацієнтів із захворюванням помірного та тяжкого ступеня в групі,

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	яка отримувала тофацитиніб, і в групі, яка отримувала ББПРП, були аналогічними (такі як артеріальна гіпертензія в анамнезі, цукровий діабет в анамнезі, вік від 70 років, вік від 60 років). Частота серйозних інфекційних явищ у пацієнтів віком від 65 років була вищою (без співпадіння 95%-го ДІ), ніж у пацієнтів віком до 65 років, і в пацієнтів, які розпочали застосування тофацитинібу (вік < 65 років: 2,03 (1,35; 2,94); віком ≥ 65 років: 5,1 (3,57; 7,06)), і в пацієнтів, які розпочали застосування ББПРП (вік < 65 років: 2,15 (1,8; 2,54); віком ≥ 65 років: 4,54 (3,85; 5,33)). Показник 95%-го ДІ в групі пацієнтів віком ≥ 65 років, яка отримувала тофацитиніб, і в групі пацієнтів віком ≥ 65 років, яка отримувала ББПРП, співпадав.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції» і «Фармакодинаміка» <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів як для пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів), так і для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря). Інформаційний лист для медичних працівників
Додаткові заходи з фармаконагляду	• А3921407: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Реєстру ВІКЕР, і Реєстру JuMBO; • А3921408: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Шведського клінічного реєстру пацієнтів з ЮІА;

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	• A3921409: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Британського реєстру пацієнтів, які отримували біологічні препарати для лікування ЮІА. • A3921371: дослідження PASS з метою активного нагляду за явищами безпеки, що становлять особливий інтерес, у пацієнтів у США, які отримували тофацитиніб для лікування ювенільного ідіопатичного артрити, на підставі даних із Реєстру CARRA; • A3921329 (BK): дослідження PASS на підставі даних із Реєстру пацієнтів Coggon протягом 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду для вивчення безпеки з використанням 4 європейських реєстрів пацієнтів з РА (ARTIS (A3921314), BIOBADASER (A3921316), BSRBR (A3921312) і RABBIT (A3921317)) протягом щонайменше 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду з використанням 2 європейських реєстрів пацієнтів із ВК (SWIBREG (A3921344) та UR-CARE (A3921352)) протягом 5 років. • A3921347: післяреєстраційне дослідження використання лікарського засобу з метою активного нагляду в США на підставі даних з адміністративної бази даних для оплати медичних послуг (BK).
Важливий виявлений ризик: Реактивація ОГ	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень і післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	Частота оперізуючого герпесу вища у пацієнтів японського й корейського походження. Також підвищений ризик мають пацієнти, які хворіють на ревматоїдний артрит уже багато років, є літніми людьми або раніше застосовували два чи кілька препаратів, що пригнічують імунну систему, включно з так званими біологічними препаратами таргетної терапії (антитілами), наприклад із засобами, які пригнічують активність фактора некрозу пухлин, і кортикостероїдами. Пацієнти з низькою кількістю лейкоцитів (лімфоцитів) можуть мати підвищений ризик розвитку оперізуючого герпесу.

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів як для пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів), так і для лікарів, які призначають засіб (включно з брошурою лікаря)
Додаткові заходи з фармаконагляду	• A3921407: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Реєстру BIKER, і Реєстру JuMBO;
	• A3921408: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Шведського клінічного реєстру пацієнтів з ЮІА; • A3921409: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Британського реєстру пацієнтів, які отримували біологічні препарати для лікування ЮІА. • A3921329 (BK): дослідження PASS на підставі даних із Реєстру пацієнтів Coggon протягом 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду для вивчення безпечності з використанням 4 європейських реєстрів пацієнтів з РА (ARTIS (A3921314), BIOBADASER (A3921316), BSRBR (A3921312) і RABBIT (A3921317)) протягом щонайменше 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду з використанням 2 європейських реєстрів пацієнтів із BK (SWIBREG (A3921344) та UR-CARE (A3921352)) протягом 5 років. • A3921347: післяреєстраційне дослідження використання лікарського засобу з метою активного нагляду в США на підставі даних з адміністративної бази даних для оплати медичних послуг (BK)
Важливий виявлений ризик: Рак легень	
Докази зв'язку ризику	Дані клінічних досліджень (A3921133)

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

з лікарським засобом	
Фактори ризику та групи ризику	У пацієнтів із РА ризик розвитку раку легень може бути вищим, ніж у загальній популяції пацієнтів. У рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпечності A3921133 у пацієнтів із ревматоїдним артритом віком 50 років і старше з щонайменше одним додатковим фактором ризику серцево-судинних захворювань спостерігалось підвищення частоти виникнення злоякісних новоутворень (за винятком НМРШ), особливо раку легень і лімфоми, а під час застосування тофацитинібу спостерігалось підвищення ризику розвитку НМРШ порівняно з інгібіторами ФНП. Резюме результатів дослідження A3921133: у пацієнтів, які отримували тофацитиніб, спостерігалось підвищення частоти випадків виникнення злоякісних новоутворень, за винятком НМРШ, особливо раку легень і лімфоми, порівняно з пацієнтами, які отримували інгібітори ФНП. Кількість випадків раку легень на 100 пацієнто-років (95%-й ДІ) (протягом усього часу) в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 рази на добу, в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 10 мг 2 рази на добу, в групі, яка отримувала тофацитиніб у будь-яких дозах, і в групі, яка отримувала інгібітори ФНП, відповідно становила 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51), 0,28 (0,19; 0,39), 0,13 (0,05; 0,26)
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділ «Особливості застосування» ІЗЛЗ, розділ «Побічні реакції» ІЗЛЗ, розділ «Фармакодинаміка» <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів як для пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів), так і для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря). Інформаційний лист для медичних працівників
Додаткові заходи з фармаконагляду	• A3921407: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Реєстру BIKER, і Реєстру JuMBO; • A3921408: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Шведського клінічного реєстру пацієнтів з ЮІА; • A3921409: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Британського реєстру пацієнтів, які отримували біологічні препарати для лікування ЮІА.
	• A3921371: дослідження PASS з метою активного нагляду за явищами безпеки, що становлять особливий інтерес, у пацієнтів у США, які отримували тофацитиніб для лікування ювенільного ідіопатичного артрити, на підставі даних із Реєстру CARRA; • A3921329 (BK): дослідження PASS на підставі даних із Реєстру пацієнтів Соггона протягом 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду для вивчення безпеки з використанням 4 європейських реєстрів пацієнтів з РА (ARTIS (A3921314), BIOBADASER (A3921316), BSRBR (A3921312) і RABBIT (A3921317)) протягом щонайменше 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду з використанням 2 європейських реєстрів пацієнтів із BK (SWIBREG (A3921344) та UR-CARE (A3921352)) протягом 5 років. • A3921347: післяреєстраційне дослідження використання лікарського засобу з метою активного нагляду в США на підставі даних з адміністративної бази даних для оплати медичних послуг (BK)
Важливий виявлений ризик: Лімфома	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень (A3921133)

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

Фактори ризику та групи ризику	У пацієнтів із РА, зокрема з високоактивним захворюванням, ризик розвитку лімфоми може бути вищим (у декілька разів), ніж у загальній популяції пацієнтів. У рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпечності A3921133 у пацієнтів із ревматоїдним артритом віком 50 років і старше з щонайменше одним додатковим фактором ризику серцево-судинних захворювань спостерігалось підвищення частоти виникнення злоякісних новоутворень (за винятком НМРШ), особливо раку легень і лімфоми, а під час застосування тофацитинібу спостерігалось підвищення ризику розвитку НМРШ порівняно з інгібіторами ФНП. Резюме результатів дослідження A3921133: у пацієнтів, які отримували тофацитиніб, спостерігалось підвищення частоти випадків виникнення злоякісних новоутворень, за винятком НМРШ, особливо раку легень і лімфоми, порівняно з пацієнтами, які отримували інгібітори ФНП. Частота випадків лімфоми на 100 пацієнто-років (95 % ДІ) (протягом усього часу) в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 рази на добу, в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 10 мг 2 рази на добу, в групі, яка отримувала тофацитиніб у будь-яких дозах, і в групі, яка отримувала інгібітори ФНП, відповідно становила 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24), 0,09 (0,04; 0,17), 0,02 (0,00; 0,10).
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділ «Особливості застосування» ІЗЛЗ, розділ «Побічні реакції» ІЗЛЗ, розділ «Фармакодинаміка» <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів як для пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів), так і для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря). Інформаційний лист для медичних працівників
Додаткові заходи з фармаконагляду	• A3921407: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Реєстру BIKER, і Реєстру JuMBO; • A3921408: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Шведського клінічного реєстру пацієнтів з ЮІА;

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	• A3921409: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Британського реєстру пацієнтів, які отримували біологічні препарати для лікування ЮІА. • A3921371: дослідження PASS з метою активного нагляду за явищами безпеки, що становлять особливий інтерес, у пацієнтів у США, які отримували тофацитиніб для лікування ювенільного ідіопатичного артрити, на підставі даних із Реєстру CARRA; • A3921329 (БК): дослідження PASS на підставі даних із Реєстру пацієнтів Coggon протягом 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду для вивчення безпечності з використанням 4 європейських реєстрів пацієнтів з РА (ARTIS (A3921314), BIOBADASER (A3921316), BSRBR (A3921312) і RABBIT (A3921317)) протягом щонайменше 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду з використанням 2 європейських реєстрів пацієнтів із БК (SWIBREG (A3921344) та UR-CARE (A3921352)) протягом 5 років. • A3921347: післяреєстраційне дослідження використання лікарського засобу з метою активного нагляду в США на підставі даних з адміністративної бази даних для оплати медичних послуг (БК).
Важливий виявлений ризик: Інфаркт міокарда	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень (A3921133)

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

Фактори ризику та групи ризику	У дослідженні A3921133, великому рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпечності з контролем активним препаратом за участю пацієнтів з РА віком від 50 років, які мали щонайменше один додатковий фактор ризику серцево-судинних ускладнень, за допомогою багатопараметричної моделі Кокса з покроковим виключенням були встановлені такі прогностичні фактори розвитку ІМ (летального та нелетального): вік ≥ 65 років, чоловіча стать, куріння в цей час чи в минулому, наявність в анамнезі цукрового діабету та наявність в анамнезі захворювань коронарних артерій (до яких належать інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія або стентування коронарних артерій). Резюме результатів дослідження A3921133: при застосуванні тофацитинібу спостерігалася вища частота випадків нефатального ІМ, ніж при застосуванні інгібіторів ФНП. Кількість випадків підтвердженого нелетального ІМ на 100 пацієнто-років (95%-й ДІ) (протягом 60 днів періоду ризику) в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 рази на добу, в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 10 мг 2 рази на добу, в групі, яка отримувала тофацитиніб у будь-яких дозах, і в групі, яка отримувала інгібітори ФНП, відповідно становила 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53), 0,35 (0,24; 0,48), 0,16 (0,07; 0,31). Кількість підтвердженого летального ІМ на 100 пацієнто-років (95%-й ДІ) (протягом 60 днів періоду ризику) в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 рази на добу, в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 10 мг 2 рази на добу, в групі, яка отримувала тофацитиніб у будь-яких дозах, і в групі, яка отримувала інгібітори ФНП, відповідно становила 0,00 (0,00; 0,07), 0,06 (0,01; 0,18), 0,03 (0,01; 0,09), 0,06 (0,01; 0,17)
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділ «Особливості застосування» ІЗЛЗ, розділ «Побічні реакції» ІЗЛЗ, розділ «Фармакодинаміка» <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів як для пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів), так і для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря). Інформаційний лист для медичних працівників
Додаткові заходи з фармаконагляду	• A3921407: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Реєстру BIKER, і Реєстру JuMBO;

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	• A3921408: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Шведського клінічного реєстру пацієнтів з ЮІА; • A3921409: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Британського реєстру пацієнтів, які отримували біологічні препарати для лікування ЮІА. • A3921371: дослідження PASS з метою активного нагляду за явищами безпеки, що становлять особливий інтерес, у пацієнтів у США, які отримували тофацитиніб для лікування ювенільного ідіопатичного артрити, на підставі даних із Реєстру CARRA; • A3921329 (BK): дослідження PASS на підставі даних із Реєстру пацієнтів Cogtona протягом 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду для вивчення безпечності з використанням 4 європейських реєстрів пацієнтів з РА (ARTIS (A3921314), BIOBADASER (A3921316), BSRBR (A3921312) і RABBIT (A3921317)) протягом щонайменше 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду з використанням 2 європейських реєстрів пацієнтів із BK (SWIBREG (A3921344) та UR-CARE (A3921352)) протягом 5 років. • A3921347: післяреєстраційне дослідження використання лікарського засобу з метою активного нагляду в США на підставі даних з адміністративної бази даних для оплати медичних послуг (BK). • A3921321: дослідження використання лікарського засобу у ЄС за допомогою електронних медичних карт (оцінка ефективності дЗМР); • A3921403: Дослідження використання лікарського засобу з використанням Французької бази даних претензій (SNDS)
Важливий виявлений ризик: Зменшення рівня гемоглобіну та анемія	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень і післяреєстраційні дані

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

Фактори ризику та групи ризику	Жодних груп ризику не виявлено.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» і «Побічні реакції». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря).
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні.
Важливий виявлений ризик: НМРШ	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень і післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	У програмі досліджень РА НМРШ виникав здебільшого на ділянках тіла, які піддаються дії сонця, зокрема на обличчі/голові та руках. До факторів ризику розвитку НМРШ, про які часто повідомлялося, належать вплив сонця (тобто ультрафіолетових променів), застосування препаратів, які пригнічують імунну систему, фототерапія, вірусні інфекції (наприклад, вірус папіломи людини), вік і певні типи випромінювання. У рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпечності A3921133 у пацієнтів із ревматоїдним артритом віком 50 років і старше з щонайменше одним додатковим фактором ризику серцево-судинних захворювань спостерігалось підвищення частоти виникнення злоякісних новоутворень (за винятком НМРШ), особливо раку легень і лімфоми, а під час застосування тофацитинібу спостерігалось підвищення ризику розвитку НМРШ порівняно з інгібіторами ФНП.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів як для пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів), так і для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря).

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

Додаткові заходи з фармаконагляду	• A3921407: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Реєстру BIKER, і Реєстру JuMBO; • A3921408: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Шведського клінічного реєстру пацієнтів з ЮІА;
	• A3921409: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Британського реєстру пацієнтів, які отримували біологічні препарати для лікування ЮІА. • A3921371: дослідження PASS з метою активного нагляду за явищами безпеки, що становлять особливий інтерес, у пацієнтів у США, які отримували тофацитиніб для лікування ювенільного ідіопатичного артрити, на підставі даних із Реєстру CARRA; • A3921329 (BK): дослідження PASS на підставі даних із Реєстру пацієнтів Coggon протягом 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду для вивчення безпеки з використанням 4 європейських реєстрів пацієнтів з РА (ARTIS (A3921314), BIOBADASER (A3921316), BSRBR (A3921312) і RABBIT (A3921317)) протягом щонайменше 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду з використанням 2 європейських реєстрів пацієнтів із ВК (SWIBREG (A3921344) та UR-CARE (A3921352)) протягом 5 років.
Важливий виявлений ризик: Підвищення рівня трансаміназ і можливість медикаментозно-індукованого ураження печінки (МІУП)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень і післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	Застосування інших лікарських засобів (які називаються протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	захворювання) для лікування РА або ПсА одночасно з тофацитинібом
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів як для пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів), так і для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря).
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні
Важливий виявлений ризик: Підвищена частота та ступінь тяжкості ПР у пацієнтів літнього віку	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень і післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	У рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпеки A3921133 за участю пацієнтів із ревматоїдним артритом віком від 50 років із щонайменше одним додатковим фактором ризику серцево-судинних ускладнень, пацієнти віком від 65 років, які отримували тофацитиніб, мали підвищений ризик розвитку серйозних інфекцій, ІМ, злоякісних новоутворень і смерті з будь-якої причини.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне попередження про ризики:</u> ІЗЛЗ, розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Побічні реакції» і «Фармакодинаміка». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів як для пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів), так і для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря).
Додаткові заходи з фармаконагляду	• A3921329 (BK): дослідження PASS на підставі даних із Реєстру пацієнтів Coggon протягом 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду для вивчення безпеки з використанням 4 європейських реєстрів пацієнтів з РА (ARTIS (A3921314), BIOBADASER (A3921316), BSRBR (A3921312) і RABBIT (A3921317)) протягом щонайменше 5 років;

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	• проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду з використанням 2 європейських реєстрів пацієнтів із ВК (SWIBREG (A3921344) та UR-CARE (A3921352)) протягом 5 років.
Важливий потенційний ризик: Злоякісні новоутворення	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень і післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	Ризик розвитку злоякісних новоутворень (раку) загалом підвищений у пацієнтів літнього віку. У рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпеки за участю пацієнтів із РА віком від 50 років із щонайменше одним додатковим фактором ризику серцево-судинних захворювань частота випадків злоякісних новоутворень, зокрема НМРШ, раку легень і лімфоми, у разі застосування тофацитинібу була вищою, ніж у разі застосування інгібіторів ФНП. На багатопараметричній моделі Кокса з покроковим виключенням були визначені такі прогностичні фактори розвитку злоякісних новоутворень, за винятком НМРШ: вік від 65 років і куріння в цей час чи в минулому. Короткий огляд результатів дослідження A3921205 на підставі даних із Реєстру пацієнтів із ревматоїдним артритом США Cohort: частота випадків злоякісних новоутворень, за винятком НМРШ, у пацієнтів віком 65 років і старше була вищою (без співпадіння 95%-го ДІ), ніж у пацієнтів віком до 65 років, і в пацієнтів, які розпочали застосування тофацитинібу, і в пацієнтів, які розпочали застосування ББПРП. Частота випадків злоякісних новоутворень (за винятком НМРШ) у пацієнтів віком 65 років і старше у , які розпочали застосування тофацитинібу, становила 1,77 (95%-й ДІ = 1,17; 2,57), а в пацієнтів, які розпочали застосування ББПРП, — 1,22 (95%-й ДІ = 0,95; 1,55). Показники 95%-го ДІ співпадали. Резюме результатів дослідження A3921133: у пацієнтів, які отримували тофацитиніб, спостерігалось підвищення частоти випадків злоякісних новоутворень (за винятком НМРШ), особливо лімфоми та раку легень, порівняно з пацієнтами, які отримували інгібітори ФНП. Це підвищення ризику спостерігалось переважно в пацієнтів літнього віку та пацієнтів, які курять у цей час або курили в минулому. Кількість випадків підтверджених злоякісних новоутворень (за винятком НМРШ) у дорослих осіб віком ≥ 65 років або в осіб, які курять в цей час або курили в минулому, на 100 пацієнто-років

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	(95%-й ДІ) (протягом усього часу) в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 рази на добу, в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 10 мг 2 рази на добу, в групі, яка отримувала тофацитиніб у будь-яких дозах, і в групі, яка отримувала інгібітори ФНП, відповідно становила 1,38 (1,01; 1,82), 1,59 (1,19; 2,07), 1,48 (1,21; 1,80) і 0,96 (0,66; 1,34). Серед некурців віком до 65 років кількість випадків злжжисних новоутворень (за винятком НМРШ) на 100 пацієнто-років (95%-й ДІ) (протягом усього часу) в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 5 мг 2 рази на добу, в групі, яка отримувала тофацитиніб у дозі 10 мг 2 рази на добу, в групі, яка отримувала тофацитиніб у будь-яких дозах, і в групі, яка отримувала інгібітори ФНП, відповідно становила 0,70 (0,38; 1,17), 0,31 (0,12; 0,68), 0,51 (0,31; 0,79) і 0,44 (0,20; 0,84).
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділ «Особливості застосування». ІЗЛЗ, розділ «Фармакодинаміка». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів як для пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів), так і для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря). Інформаційний лист для медичних працівників
Додаткові заходи з фармаконагляд у	• А3921407: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Реєстру ВІКЕР, і Реєстру JuMBO; • А3921408: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Шведського клінічного реєстру пацієнтів з ЮІА; • А3921409: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Британського реєстру пацієнтів, які отримували біологічні препарати для лікування ЮІА. • А3921371: дослідження PASS з метою активного нагляду за явищами безпеки, що становлять особливий інтерес, у пацієнтів у США, які

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	отримували тофацитиніб для лікування ювенільного ідіопатичного артриту, на підставі даних із Реєстру CARRA; • A3921329 (BK): дослідження PASS на підставі даних із Реєстру пацієнтів Corrona протягом 5 років;
	• проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду для вивчення безпечності з використанням 4 європейських реєстрів пацієнтів з РА (ARTIS (A3921314), BIOBADASER (A3921316), BSRBR (A3921312) і RABBIT (A3921317)) протягом щонайменше 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду з використанням 2 європейських реєстрів пацієнтів із BK (SWIBREG (A3921344) та UR-CARE (A3921352)) протягом 5 років. • A3921347: післяреєстраційне дослідження використання лікарського засобу з метою активного нагляду в США на підставі даних з адміністративної бази даних для оплати медичних послуг (BK)
Важливий потенційний ризик: Ризик з боку серцево-судинної системи (за винятком ІМ)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень і післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з аутоімунними захворюваннями належать до групи підвищеного ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Ризик розвитку явищ з боку серцево-судинної системи загалом підвищений у пацієнтів літнього віку. Застосування тофацитинібу було пов'язане з підвищенням рівня холестерину, високим артеріальним тиском (гіпертензією) і збільшенням маси тіла. Усе це є відомими факторами ризику розвитку явищ з боку серцево-судинної системи. У дослідженні A3921133, рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпечності в пацієнтів із РА віком від 50 років із щонайменше одним додатковим фактором ризику серцево-судинних захворювань під час застосування тофацитинібу спостерігалось підвищення частоти виникнення MACE порівняно з показником під час застосування інгібіторів ФНП. Короткий огляд результатів дослідження A3921205 на підставі даних із Реєстру пацієнтів із ревматоїдним артритом США Corrona: частота випадків MACE у пацієнтів віком 65 років і старше була вищою (зі

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	співпадінням 95%-го ДІ), ніж у пацієнтів віком до 65 років, і в пацієнтів, які розпочали застосування тофацитинібу, і в пацієнтів, які розпочали застосування ББПРП. Частота випадків МАСЕ у пацієнтів віком 65 років і старше, які розпочали застосування тофацитинібу, становила 1,23 (95%-й ДІ = 0,56; 2,34), а в пацієнтів, які розпочали застосування ББПРП, — 1,43 (95%-й ДІ = 1,06; 1,89); показники 95%-го ДІ співпадали.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділ «Особливості застосування». ІЗЛЗ, розділ «Фармакодинаміка». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря). Інформаційний лист для медичних працівників
Додаткові заходи з фармаконагляду	• A3921407: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Реєстру VIKER, і Реєстру JuMBO; • A3921408: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Шведського клінічного реєстру пацієнтів з ЮІА; • A3921409: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Британського реєстру пацієнтів, які отримували біологічні препарати для лікування ЮІА. • A3921371: дослідження PASS з метою активного нагляду за явищами безпеки, що становлять особливий інтерес, у пацієнтів у США, які отримували тофацитиніб для лікування ювенільного ідіопатичного артриту, на підставі даних із Реєстру CARRA;

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	• A3921329 (BK): дослідження PASS на підставі даних із Реєстру пацієнтів Corrona протягом 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду для вивчення безпечності з використанням 4 європейських реєстрів пацієнтів з РА (ARTIS (A3921314), BIOBADASER (A3921316), BSRBR (A3921312) і RABBIT (A3921317)) протягом щонайменше 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду з використанням 2 європейських реєстрів пацієнтів із BK (SWIBREG (A3921344) та UR-CARE (A3921352)) протягом 5 років. • A3921347: післяреєстраційне дослідження використання лікарського засобу з метою активного нагляду в США на підставі даних з адміністративної бази даних для оплати медичних послуг (BK)
Важливий потенційний ризик: Перфорація ШКТ	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень і післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з болючим запаленням маленьких кишень в оболонці кишок (дивертикулітом) або пацієнти, які також приймають нестероїдні протизапальні препарати чи кортикостероїди (наприклад, преднізон), можуть мати вищий ризик.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділ «Особливості застосування». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів як для пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів), так і для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря).
Додаткові заходи з фармаконагляду	• A3921407: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Реєстру BIKER, і Реєстру JuMBO; • A3921408: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Шведського клінічного реєстру пацієнтів з ЮІА;

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	• A3921409: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Британського реєстру пацієнтів, які отримували біологічні препарати для лікування ЮІА. • A3921329 (BK): дослідження PASS на підставі даних із Реєстру пацієнтів Согтона протягом 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду для вивчення безпечності з використанням 4 європейських реєстрів пацієнтів з РА (ARTIS (A3921314), BIOBADASER (A3921316), BSRBR (A3921312) і RABBIT (A3921317)) протягом щонайменше 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду з використанням 2 європейських реєстрів пацієнтів із BK (SWIBREG (A3921344) та UR-CARE (A3921352)) протягом 5 років. • A3921347: післяреєстраційне дослідження використання лікарського засобу з метою активного нагляду в США на підставі даних з адміністративної бази даних для оплати медичних послуг (BK)
Важливий потенційний ризик: IXЛ	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень і післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти, які живуть у країнах Азії.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділ «Особливості застосування». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів для пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів) і лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря).
Додаткові заходи з фармаконагляду	• A3921407: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Реєстру BIKER, і Реєстру JuMBO;

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	• A3921408: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Шведського клінічного реєстру пацієнтів з ЮІА; • A3921409: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Британського реєстру пацієнтів, які отримували біологічні препарати для лікування ЮІА.
Важливий потенційний ризик: ПМЛ	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Повідомлялося про випадки ПМЛ у деяких пацієнтів, які застосовували інші лікарські засоби, що пригнічують імунну систему.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти, які разом із тофацитинібом застосовують інші лікарські засоби, що також пригнічують імунну систему.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне попередження про ризики:</u> Не застосовно <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Не пропонувалися
Додаткові заходи з фармаконагляду	• A3921407: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Реєстру BIKER, і Реєстру JuMBO; • A3921408: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Шведського клінічного реєстру пацієнтів з ЮІА; • A3921409: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Британського реєстру пацієнтів, які отримували біологічні препарати для лікування ЮІА. • A3921329 (BK): дослідження PASS на підставі даних із Реєстру пацієнтів Согтона протягом 5 років;

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	• проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду для вивчення безпечності з використанням 4 європейських реєстрів пацієнтів з РА (ARTIS (A3921314), BIOBADASER (A3921316), BSRBR (A3921312) і RABBIT (A3921317)) протягом щонайменше 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду з використанням 2 європейських реєстрів пацієнтів із ВК (SWIBREG (A3921344) та UR-CARE (A3921352)) протягом 5 років.
Важливий потенційний ризик: Смерть з будь-яких причин	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень і післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	Причинами смертності серед пацієнтів, які отримували тофацитиніб, головним чином були явища з боку серцево-судинної системи, інфекції та злоякісні новоутворення. До факторів і груп ризику розвитку серйозних інфекцій належать пацієнти літнього віку або хворі на цукровий діабет; пацієнти, які разом із тофацитинібом застосовують препарати, що пригнічують імунну систему (включно з кортикостероїдами); пацієнти з низькою абсолютною кількістю лімфоцитів і пацієнти з певних країн Азії. Ризик розвитку явищ з боку серцево-судинної системи загалом підвищений у пацієнтів літнього віку. Застосування тофацитинібу було пов'язане з підвищенням рівня холестерину, високим артеріальним тиском (гіпертензією) і збільшенням маси тіла. Усе це є відомими факторами ризику розвитку явищ з боку серцево-судинної системи. Ризик розвитку злоякісних новоутворень (раку) загалом підвищений у пацієнтів літнього віку. Відомих факторів ризику злоякісних новоутворень (раку), пов'язаних із тофацитинібом, немає. У рандомізованому післяреєстраційному дослідженні безпечності A3921133 у пацієнтів із РА віком від 50 років із щонайменше одним додатковим фактором ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів, які отримували тофацитиніб, спостерігалось підвищення частоти випадків нелетального ІМ, раку легень, лімфоми, ВТЕ та НМРШ порівняно з пацієнтами, які отримували інгібітори ФНП. Короткий огляд результатів дослідження A3921205 на підставі даних із Реєстру пацієнтів із ревматоїдним артритом США Согопа: фактори ризику, пов'язані з підвищенням ризику смерті, у пацієнтів із захворюванням помірного та тяжкого ступеня в групі, яка розпочала застосування тофацитиніб, і в групі, яка розпочала

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	застосування ББПРП, загалом були аналогічними (зокрема, це наявність в анамнезі артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця чи ВТЕ, вік від 70 років, вік від 60 років). У пацієнтів віком від 50 років із захворюванням помірного та важкого ступеня з щонайменше одним фактором ризику серцево-судинних захворювань показник захворюваності (95%-й ДІ) у пацієнтів, які розпочали застосування тофацитинібу, і в пацієнтів, які розпочали застосування ББПРП, був порівнюваним.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне попередження про ризики</u> ІЗЛЗ, розділ «Особливості застосування». ІЗЛЗ, розділ «Фармакодинаміка». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря). Інформаційний лист для медичних працівників.
Додаткові заходи з фармаконагляду	• A3921407: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Реєстру VIKER, і Реєстру JuMBO; • A3921408: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Шведського клінічного реєстру пацієнтів з ЮІА; • A3921409: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Британського реєстру пацієнтів, які отримували біологічні препарати для лікування ЮІА. • A3921329 (BK): дослідження PASS на підставі даних із Реєстру пацієнтів Corona протягом 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду для вивчення безпечності з використанням 4 європейських реєстрів пацієнтів з РА (ARTIS (A3921314), BIOBADASER (A3921316), BSRBR (A3921312) і RABBIT (A3921317)) протягом щонайменше 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	нагляду з використанням 2 європейських реєстрів пацієнтів із ВК (SWIBREG (A3921344) та UR-CARE (A3921352)) протягом 5 років; • A3921347: післяреєстраційне дослідження використання лікарського засобу з метою активного нагляду в США на підставі даних з адміністративної бази даних для оплати медичних послуг (ВК).
Важливий потенційний ризик: Переломи	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дослідження A3921205 на підставі даних із Реєстру пацієнтів із ревматоїдним артритом США Corrona і дослідження A3921133
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти літнього віку, жінки та пацієнти, які отримують кортикостероїди
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне попередження про ризики</u> ІЗЛЗ, розділ «Особливості застосування». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	• проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду для вивчення безпечності з використанням 4 європейських реєстрів пацієнтів з РА (ARTIS (A3921314), BIOBADASER (A3921316), BSRBR (A3921312) і RABBIT (A3921317)) протягом щонайменше 5 років; • A3921329 (ВК): дослідження PASS на підставі даних із Реєстру пацієнтів Corrona протягом 5 років; • проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду з використанням 2 європейських реєстрів пацієнтів із ВК (Шведського національного реєстру якісних показників запальних захворювань кишечника (Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease, SWIBREG) — A3921344, і Об'єднаних реєстрів для клінічної оцінки й досліджень (United Registries for Clinical Assessment and Research, UR-CARE) — A3921352) протягом 5 років; • A3921347: післяреєстраційне дослідження використання лікарського засобу з метою активного нагляду в США на підставі даних з адміністративної бази даних для оплати медичних послуг (ВК); • A3921407: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартрикулярного ювенільного

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Реєстру BIKER, і Реєстру JuMBO; • A3921408: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Шведського клінічного реєстру пацієнтів з ЮІА; • A3921409: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Британського реєстру пацієнтів, які отримували біологічні препарати для лікування ЮІА. • A3921371: дослідження PASS з метою активного нагляду за явищами безпеки, що становлять особливий інтерес, у пацієнтів у США, які отримували тофацитиніб для лікування ювенільного ідіопатичного артрити, на підставі даних із Реєстру CARRA;
Важливий потенційний ризик: Підвищений ризик ПР у разі застосування тофацитинібу в комбінації з MTX у пацієнтів з РА або ПсА	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень і післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти, які отримують одночасно тофацитиніб та метотрексат, можуть мати підвищений ризик розвитку побічних реакцій
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне попередження про ризики:</u> ІЗЛЗ, розділ «Особливості застосування». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів як для пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів), так і для лікарів, які призначають засіб (включно з брошурою лікаря).
Додаткові заходи з фармаконагляду	• проспективне неінтервенційне дослідження з метою активного нагляду для вивчення безпеки з використанням 4 європейських реєстрів пацієнтів з РА (ARTIS (A3921314), BIOBADASER (A3921316), BSRBR (A3921312) і RABBIT (A3921317)) протягом щонайменше 5 років (тільки РА).
Важливий потенційний ризик: Первинна вірусна інфекція після вакцинації живою вакциною	

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Звіт про дослідження A3921237
Фактори ризику та групи ризику	Загалом пацієнти, які отримують лікарські засоби, що пригнічують імунну систему, мають підвищений ризик розвитку вірусної інфекції після щеплення живою вакциною. Це можливо у випадках, коли між вакцинацією живою вакциною та початком застосування препарату, який пригнічує імунну систему, проходить недостатньо часу, або у випадках вакцинації від оперізуючого герпесу, якщо пацієнти не хворіли на вітряну віспу в минулому.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне попередження про ризики:</u> ІЗЛЗ, розділ «Особливості застосування». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря).
Додаткові заходи з фармаконагляду	• A3921427: дослідження вакцини «Шингрикс» (рекомбінантна вакцина проти оперізуючого герпесу, яку вводять пацієнтам із ревматоїдним артритом або виразковим колітом, які отримують тофацитиніб чи блокатор ФНП (VIDA): багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах)
Відсутня інформація Вплив на вагітність і плід	
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю» Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів як для пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів), так і для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря).
Додаткові заходи з фармаконагляду	• моніторинг за допомогою наявного реєстру вагітних пацієнток (реєстру OTIS у США);
Відсутня інформація Застосування в період годування груддю	

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю» <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів як для пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів), так і для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря).
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні
Відсутня інформація Вплив на ефективність вакцинації та застосування живих/атенуйованих вакцин	
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділ «Особливості застосування». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів для пацієнтів (пам'ятки для пацієнтів) і лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря).
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні
Відсутня інформація Застосування у пацієнтів із порушенням функції печінки легкого, помірного або тяжкого ступеня	
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» і «Фармакокінетика». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Розробка навчальної програми, зокрема додаткових інформаційних матеріалів для лікарів, які призначають засіб (включно з контрольними списками для лікування, брошурою лікаря).
Додаткові заходи з фармаконагляду	• А3921321: дослідження використання лікарського засобу у ЄС за допомогою електронних медичних карт (оцінка ефективності дЗМР); • А3921403: Дослідження використання лікарського засобу з використанням Французької бази даних претензій (SNDS).
Відсутня інформація Застосування у пацієнтів із порушенням функції нирок	

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

помірного або тяжкого ступеня	
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Не пропонувалися
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні
Відсутня інформація Застосування у пацієнтів з ознаками інфекції вірусом гепатиту В або С	
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділ «Особливості застосування». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Не пропонувалися
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні
Відсутня інформація Застосування у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями	
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> ІЗЛЗ, розділ «Особливості застосування». <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Не пропонувалися
Додаткові заходи з фармаконагляду	• А3921321: дослідження використання лікарського засобу у ЄС за допомогою електронних медичних карт (оцінка ефективності дЗМР); • А3921403: Дослідження використання лікарського засобу з використанням Французької бази даних претензій (SNDS).
Відсутня інформація Довгострокова безпечність у пацієнтів з пЮІА та малолітніх пацієнтів з ПсА (наприклад, затримка росту або розвитку)	
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> <u>Відсутні</u> <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Не пропонувалися
Додаткові заходи з фармаконагляду	• А3921407: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Реєстру BIKER, і Реєстру JuMBO; • А3921409: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного

Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

	ідіопатичного артриту та ювенільного ПсА, на підставі даних із Британського реєстру пацієнтів, які отримували біологічні препарати для лікування ЮІА. • А3921371: дослідження PASS з метою активного нагляду за явищами безпеки, що становлять особливий інтерес, у пацієнтів у США, які отримували тофацитиніб для лікування ювенільного ідіопатичного артриту, на підставі даних із Реєстру CARRA; • дослідження А3921145: довгострокове відкрите дослідження віддалених результатів застосування тофацитинібу для лікування ЮІА
--	--

ARTIS — Реєстр застосування протиревматичних препаратів у Швеції (Antirheumatic Therapies in Sweden); BIKER — Німецький реєстр біологічних препаратів, призначених пацієнтам дитячого віку для лікування ревматологічних захворювань; BIOBADASER — Іспанський реєстр побічних явищ біологічної терапії в разі ревматичних захворювань (Registro Español De Acontecimientos Adversos De Terapias Biológicas En Enfermedades Reumáticas); BSRBR — Реєстр біологічних препаратів Британського товариства ревматології (British Society For Rheumatology Biologics Register); CARRA — Альянс досліджень дитячого артриту та ревматології (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance); ДІ — довірчий інтервал; СС — серцево-судинний; БППП — базисний протиревматичний препарат; ЄС — Європейський Союз; ЮІА — ювенільний ідіопатичний артрит; JuMBO — Реєстр довгострокового спостереження за застосуванням метотрексату/біологічних препаратів у пацієнтів для лікування ювенільного артриту; ІМ — інфаркт міокарда; НМПШ — немеланомний рак шкіри; ОІ — опортуністична інфекція; ОІС — Організація спеціалістів із тератологічної інформації; PASS — післяреєстраційне дослідження безпеки (post-authorisation safety study); ТЕІА — тромбоемболія легеневої артерії; пЮІА — поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит; ПМЛ — прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія; PRAC — Комітет з оцінки ризиків у фармаконагляді; ПсА — псоріатичний артрит; РА — ревматоїдний артрит; RABBIT — Реєстр спостереження за біологічною терапією в разі ревматоїдного артриту (Rheumatoide Arthritis–Beobachtung Der Biologika-Therapie); ЗМР — захід із мінімізації ризиків; ПУР — план управління ризиками; SWIBREG — Шведський національний реєстр якісних показників запальних захворювань кишечника (Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease); ФНП — фактор некрозу пухлин; ВК — виразковий коліт; UR-CARE — Об'єднані реєстри для клінічної оцінки й досліджень; США — Сполучені Штати Америки

II.C. План післяреєстраційної розробки

II.C.1. Дослідження, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Немає жодних досліджень, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення, або особливих зобов'язань щодо тофацитинібу.

II.C.2. Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

- Категорія 3 (необхідні додаткові дії з фармаконагляду): 17
 - Дослідження А3921321 є дослідженням використання препарату в ЄС за допомогою електронних медичних карт. Запитання для дослідження: Чи існують докази того, що лікарі у ЄС, які призначають засіб, дотримуються рекомендацій та обмежень щодо застосування лікарського засобу, описаних у матеріалах дЗМР стосовно тофацитинібу? Первинні цілі дослідження є такими: 1. Опис характеристик

пацієнтів, які отримують лікування тофацитинібом, із стратифікацією за країною дослідження (тобто Швеція, Угорщина, Нідерланди та Німеччина) і показаннями (тобто РА, ПсА та ВК; застосування не за призначенням), за демографічними показниками (наприклад віком, статтю), супутніми захворюваннями, а також за лікарськими препаратами, які пацієнти застосовують зараз чи застосовували в минулому. 2. Оцінювання виконання лікарями, які призначають засіб, дЗМР щодо тофацитинібу, зокрема дотримання вимог щодо рекомендованих доз за показаннями (середня добова доза) і тривалості застосування; дотримання пацієнтом вимог скринінгу та лабораторного контролю до та під час лікування тофацитинібом; дотримання рекомендацій щодо обмежень застосування, зокрема застосування пацієнтами з факторами ризику розвитку ВТЕ, застосування пацієнтами віком 65 років і старше, застосування пацієнтами з факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, застосування пацієнтами з факторами ризику розвитку злоякісних новоутворень, протипоказань до застосування та застосування із супутніми препаратами, несумісними з тофацитинібом. Вторинні цілі дослідження є такими: 1. Опис закономірностей призначення лікарського засобу в динаміці. 2. Опис змін у використанні тофацитинібу згідно з оновленими рекомендаціями та обмеженнями щодо застосування, запровадженими після застосування в 2019 році процедури, передбаченої статтею 20, і процедури оцінювання сигналів у 2021 році, а саме: застосування в пацієнтів з факторами ризику розвитку ВТЕ; застосування в пацієнтів літнього віку (пацієнтів віком 65 років і старше), застосування в пацієнтів з факторами ризику серцево-судинних ускладнень і застосування в пацієнтів з факторами ризику розвитку злоякісних новоутворень.

- Дослідження A3921314 є проспективним неінтервенційним дослідженням з метою активного нагляду на підставі даних реєстру пацієнтів ARTIS. Це дослідження проводиться з метою описання результатів оцінки безпечності в пацієнтів з РА, які отримують тофацитиніб та інші новітні засоби таргетної терапії, в умовах реального клінічного застосування на підставі даних реєстру ARTIS (Швеція). У дослідженні буде розглянуто такі проблеми, як венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії), серйозні інфекції, реактивація ОГ, НМРШ, злоякісні новоутворення (включно з лімфомою та раком легень), ризик серцево-судинних захворювань (за винятком ІМ) (зокрема MACE), ІМ, перфорація ШКТ, ПМЛ, смертність із будь-яких причин, переломи, підвищений ризик побічних реакцій у пацієнтів у разі застосування тофацитинібу в комбінації з МТХ, підвищена частота та ступінь тяжкості побічних реакцій включно з інфекціями в пацієнтів літнього віку (≥ 65 років).
- Дослідження A3921312 є проспективним неінтервенційним дослідженням з активного нагляду на підставі даних реєстру BSRBR. Це дослідження проводиться з метою описання результатів щодо безпечності в пацієнтів із РА, які отримують тофацитиніб, порівняно з іншими новітніми засобами таргетної терапії, в умовах реального клінічного застосування на підставі даних реєстру BSRBR (Велика Британія). У дослідженні буде розглянуто такі проблеми, як венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії), серйозні інфекції, реактивація ОГ, НМРШ, злоякісні новоутворення (включно з лімфомою та раком

легень), ризик серцево-судинних захворювань (за винятком ІМ) (зокрема MACE), ІМ, перфорація ШКТ, ПМЛ, смертність із будь-яких причин, переломи, підвищений ризик побічних реакцій у пацієнтів у разі застосування тофацитинібу в комбінації з МТХ, підвищена частота та ступінь тяжкості побічних реакцій включно з інфекціями в пацієнтів літнього віку (≥ 65 років).

- Дослідження A3921317 є проспективним неінтервенційним дослідженням з активного нагляду на підставі даних реєстру RABBIT. Це дослідження проводиться з метою описання результатів оцінки безпечності в пацієнтів із РА, які отримують тофацитиніб, порівняно з іншими новітніми засобами таргетної терапії, в умовах реального клінічного застосування на підставі даних реєстру RABBIT (Німеччина). У дослідженні буде розглянуто такі проблеми, як венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії), серйозні інфекції, реактивація ОГ, НМРШ, злоякісні новоутворення (включно з лімфомою та раком легень), ризик серцево-судинних захворювань (за винятком ІМ) (зокрема MACE), ІМ, перфорація ШКТ, ПМЛ, смертність із будь-яких причин, переломи, підвищений ризик побічних реакцій у пацієнтів у разі застосування тофацитинібу в комбінації з МТХ, підвищена частота та ступінь тяжкості побічних реакцій включно з інфекціями в пацієнтів літнього віку (≥ 65 років).
- Дослідження A3921316 є проспективним неінтервенційним дослідженням з активного нагляду на підставі даних реєстру BIOBADASER. Це дослідження проводиться з метою описання результатів оцінки безпечності в пацієнтів із РА, які отримують тофацитиніб, порівняно з іншими новітніми засобами таргетної терапії, в умовах реального клінічного застосування на підставі реєстру BIOBADASER (Іспанія). У дослідженні буде розглянуто такі проблеми, як венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії), серйозні інфекції, реактивація ОГ, НМРШ, злоякісні новоутворення (включно з лімфомою та раком легень), ризик серцево-судинних захворювань (за винятком ІМ) (зокрема MACE), ІМ, перфорація ШКТ, ПМЛ, смертність із будь-яких причин, переломи, підвищений ризик побічних реакцій у пацієнтів у разі застосування тофацитинібу в комбінації з МТХ, підвищена частота та ступінь тяжкості побічних реакцій включно з інфекціями в пацієнтів літнього віку (≥ 65 років).
- Дослідження A3921203 є проспективним неінтервенційним дослідженням з активного нагляду за вагітністю на підставі даних реєстру OTIS у США. Під час цього дослідження протягом щонайменше 5 років буде оцінюватися потенційне підвищення ризику вроджених вад розвитку, зокрема структура аномалій, серед випадків вагітності зі впливом тофацитинібу порівняно з 2 популяціями порівняння. У цьому дослідженні буде розглянуто такі проблеми, як вроджені вади розвитку та результати вагітності.
- Дослідження A3921329 (ВК) є проспективним неінтервенційним дослідженням з метою активного нагляду на підставі даних реєстру Corrona в США. Це дослідження дасть змогу отримати додаткові поздовжні дані з безпечності застосування тофацитинібу в пацієнтів з ВК у США. У дослідженні буде розглянуто такі проблеми, як венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен і тромбоемболія

легеневої артерії), серйозні інфекції, реактивація ОГ, злоякісні новоутворення (включно з лімфомою та раком легень), НМРШ, ризик серцево-судинних захворювань (за винятком ІМ) (зокрема MACE), ІМ, ПМЛ, перфорація ШКТ, смертність із будь-яких причин, переломи, підвищена частота та ступінь тяжкості ПР включно з інфекціями в пацієнтів літнього віку (≥ 65 років). Результати дослідження ВК з погляду безпечності застосування в дозі 10 мг 2 рази на добу під час підтримувальної терапії оцінюватимуть в окремому субаналізі.

- Дослідження A3921344 та дослідження A3921352 є проспективними неінтервенційними дослідженнями з активного нагляду на підставі 2 європейських реєстрів пацієнтів з ВК (SWIBREG та UR-CARE відповідно) протягом щонайменше 5 років з метою кращого розуміння й описання профілю безпечності тофацитинібу в умовах клінічної практики. У дослідженні було розглянуто такі проблеми безпеки, як венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії), серйозні інфекції, реактивація ОГ, НМРШ, злоякісні новоутворення (включно з лімфомою та раком легень), ризик серцево-судинних захворювань (за винятком ІМ) (зокрема MACE), ІМ, перфорація ШКТ, ПМЛ, смертність із будь-яких причин, переломи, підвищена частота та ступінь тяжкості побічних реакцій включно з інфекціями в пацієнтів літнього віку (≥ 65 років). Результати дослідження з погляду безпечності застосування в дозі 10 мг 2 рази на добу під час підтримувальної терапії оцінюватимуть в окремому субаналізі.
- Дослідження A3921347 є післяреєстраційним дослідженням використання лікарського засобу в США з метою активного нагляду та оцінки моделей застосування тофацитинібу в США, а також визначення характеристик безпечності застосування тофацитинібу в пацієнтів з активним ВК від помірного до тяжкого ступеня в реальних умовах на підставі даних з адміністративної бази даних для оплати медичних послуг у США. У частині дослідження з активним наглядом буде розглянуто такі проблеми: венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії), смертність у лікарні, переломи, злоякісні новоутворення (включно з лімфомою та раком легень), опортуністичні та серйозні інфекції, оперізуючий герпес, кінцеві точки серйозних несприятливих серцево-судинних явищ, ІМ та перфорації шлунково-кишкового тракту. Результати дослідження з погляду безпечності застосування в дозі 10 мг 2 рази на добу під час підтримувальної терапії оцінюватимуть в окремому субаналізі.
- Дослідження A3921427: обсерваційне дослідження ефективності та безпеки рекомбінантної вакцини проти оперізуючого лишая у пацієнтів з РА або ВК помірної або тяжкого ступеня РА, які отримували тофацитиніб (Xeljanz) у реальних умовах клінічної допомоги. У дослідженні розглядаються результати оцінки безпеки після вакцинації рекомбінантною ад'ювантною вакциною проти оперізуючого герпесу.
- Дослідження A3921407: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу серед пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Німецького реєстру біологічних препаратів, призначених

пацієнтам дитячого віку для лікування ревматологічних захворювань (BIKER), і Реєстру довгострокового спостереження за застосуванням метотрексату/біологічних препаратів пацієнтами для лікування ювенільного артрити (Juvenile Arthritis Methotrexate/Biologics long-term Observation, JuMBO). Це дослідження заплановано у ЄС. Воно допоможе дослідити в певному контексті частоту явищ безпеки (венозну тромбоемболію, опортуністичні та серйозні інфекції, злоякісні новоутворення (включно з лімфомою та раком легень), перфорацію ШКТ, ризик серцево-судинних захворювань (за винятком ІМ) (зокрема, МАСЕ), ІМ, довгострокову безпеку в пацієнтів з пЮІА та дітей з ПсА (наприклад, затримки росту або розвитку), ПМЛ, смертність із будь-яких причин, переломи, реактивація ОГ, НМРШ та ІХЛ) у пацієнтів з пЮІА, які отримували лікування тофацитинібом, і в пацієнтів з ювенільним ПсА. Для оцінювання довгострокової безпечності заплановано щонайменше 5 років подальшого спостереження.

- Дослідження A3921408: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Шведського клінічного реєстру пацієнтів з ЮІА. Це дослідження допоможе дослідити в певному контексті частоту явищ безпеки (венозну тромбоемболію, опортуністичні та серйозні інфекції, злоякісні новоутворення (включно з лімфомою та раком легень), перфорацію ШКТ, ризик серцево-судинних захворювань (за винятком ІМ) (зокрема, МАСЕ), ІМ, довгострокову безпечність в пацієнтів з пЮІА та дітей з ПсА (наприклад, щодо затримки росту або розвитку), ПМЛ, смертність із будь-яких причин, переломи, реактивація ОГ, НМРШ та ІХЛ) у пацієнтів з пЮІА, які отримували лікування тофацитинібом, і в пацієнтів з ювенільним ПсА. Для оцінювання довгострокової безпечності заплановано щонайменше 5 років подальшого спостереження.
- Дослідження A3921409: програма активного післяреєстраційного нагляду за безпечністю лікарського засобу в пацієнтів, які отримували тофацитиніб для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артрити та ювенільного ПсА, на підставі даних із Британського реєстру пацієнтів, які отримували біологічні препарати для лікування ЮІА. Це дослідження допоможе дослідити в певному контексті частоту явищ безпеки (венозну тромбоемболію, опортуністичні та серйозні інфекції, злоякісні новоутворення (включно з лімфомою та раком легень), перфорацію ШКТ, ризик серцево-судинних захворювань (за винятком ІМ) (зокрема, МАСЕ), ІМ, довгострокову безпечність в пацієнтів з пЮІА та дітей з ПсА (наприклад, щодо затримки росту або розвитку), ПМЛ, смертність із будь-яких причин, переломи, реактивація ОГ, НМРШ та ІХЛ) у пацієнтів з пЮІА, які отримували лікування тофацитинібом, і в пацієнтів з ювенільним ПсА. Для оцінювання довгострокової безпечності заплановано щонайменше 5 років подальшого спостереження.
- Дослідження A3921371: спостережне післяреєстраційне дослідження безпеки (Post-Authorisation Safety Study, PASS) з метою активного нагляду за явищами безпеки, які мають особливе значення, серед пацієнтів у США, які отримували тофацитиніб для лікування ювенільного ідіопатичного артрити, на підставі даних із Реєстру

Альянсу досліджень дитячого артриту та ревматології (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, CARRA): це заплановане дослідження є довгостроковим спостережним дослідженням безпечності в США, яке допоможе оцінити ризики розвитку злоякісних новоутворень (включно з лімфомою, раком легень і НМРШ), ІМ, серйозних інфекцій (включно з опортуністичними), венозної тромбоемболії, переломів, а також оцінити довгострокову безпечність в пацієнтів з пЮІА (наприклад, щодо порушень росту або розвитку).

- Дослідження A3921145 (довгострокове відкрите дослідження віддалених результатів застосування тофацитинібу для лікування ЮІА) є поточним дослідженням фази 2/3, яке проводиться для визначення довгострокової безпечності та переносимості у пацієнтів з пЮІА та ювенільним ПсА (наприклад, щодо порушень росту або розвитку). У цьому дослідженні також оцінюватимуть стабільність ефективності тофацитинібу під час лікування ознак і симптомів ЮІА.
- Дослідження A3921403: наглядове післяреєстраційне дослідження безпеки застосування та призначення Ксельянз (тофацитиніб) з використанням адміністративної бази даних охорони здоров'я у Франції. Це дослідження використання ліків, яке доповнює дослідження A3921321 для оцінки ефективності додаткових заходів з мінімізації ризиків з використанням вторинних даних. Проблеми безпеки включають події венозної тромбоемболії (наприклад, застосування тофацитинібу пацієнтам із факторами ризику ВТЕ), пацієнтів із легким, помірним або тяжким порушенням функції печінки, ІМ (наприклад, застосування тофацитинібу пацієнтами з факторами ризику серцево-судинних захворювань) та застосування пацієнтам із фактори ризику злоякісних новоутворень.