Руководство для врачей

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Это Руководство для врачей предназначено для предоставления рекомендаций по лекарственному препарату ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, в отношении терапевтических показаний, дозирования, включая рекомендации по применению, инструкции по мониторингу лабораторных параметров, мер предосторожности, консультирования пациентов, сообщений о нежелательных реакциях и краткому изложению плана управления рисками.

Обсудите с пациентом/представителем пациента вопросы безопасности применения препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, описанные ниже, включая тесты и меры предосторожности, необходимые для безопасного использования при первом назначении и регулярно во время лечения, как указано ниже.

Руководство следует использовать вместе с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП) ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. Пожалуйста, ознакомьтесь с ОХЛП ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР для получения полной информации о данном лекарственном препарате.

Пациентам, получающим препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, необходимо ознакомиться с Памяткой для пациента. Памятка для пациента размещена на сайте *www.iihr.ru*. Пациентам следует рекомендовать хранить Памятку для пациента при себе в течение как минимум 2 месяцев после приема последней дозы препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

Показания к применению

Ревматоидный артрит

Тофацитиниб в комбинации с метотрексатом (МТ) показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом (РА) с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) или с их непереносимостью. Тофацитиниб можно применять в виде монотерапии в случае непереносимости МТ или в случаях, когда лечение МТ нецелесообразно.

Псориатический артрит

Тофацитиниб в комбинации с МТ показан для лечения взрослых пациентов с активным псориатическим артритом (ПсА) с неадекватным ответом на один или несколько БПВП или с их непереносимостью.

Анкилозирующий спондилоартрит

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

Язвенный колит

Тофацитиниб показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с неадекватным ответом, потерей ответа или непереносимостью стандартной терапии или биологических средств.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Тофацитиниб показан для лечения активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (пЮИА) (полиартрит с положительным [RF+] или отрицательным [RF–] ревматоидным фактором и распространенный олигоартрит) и ювенильного ПсА у пациентов в возрасте 2 лет и старше с неадекватным ответом на предыдущую терапию БПВП.

Тофацитиниб может назначаться в комбинации с МТ или в виде монотерапии в случае непереносимости МТ или в тех случаях, когда продолжение лечения с применением МТ нецелесообразно.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 у госпитализированных взрослых пациентов с легким/среднетяжелым течением и факторами риска тяжелого течения при наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ1-2, но не получающих инвазивную или неинвазивную вентиляцию или экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к тофацитинибу или к любому из вспомогательных веществ;
- Активный туберкулез, тяжелые инфекции, такие как сепсис, или оппортунистические инфекции;
- Тяжелое нарушение функции печени;
- Беременность и период лактации.

Особые предупреждения и меры предосторожности при применении

Перед назначением препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР обсудите риски с пациентами, используя Памятку для пациента.

Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР следует использовать у следующих групп пациентов только в том случае, если отсутствует подходящее альтернативное лечение:
• пациенты в возрасте 65 лет и старше;
• пациенты с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе или другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, пациенты-курильщики в настоящее время или в прошлом в течение длительного периода);
• пациенты с факторами риска злокачественных новообразований (например, злокачественная опухоль в настоящее время или в анамнезе).

✓ Тщательно взвесьте риск и преимущества лечения препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР у пациентов с повышенным риском развития серьезных инфекций, включая пациентов:
- при рецидивирующих инфекциях;
- с туберкулезом в анамнезе;
- с историей серьезной или оппортунистической инфекции;
- кто проживал или путешествовал в районах, эндемичных по туберкулезу или микозам;
- у кого есть сопутствующие заболевания, которые могут предрасполагать к инфекции, например, сахарный диабет.

✓ Обследуйте и проверьте пациента на наличие латентной или активной туберкулезной инфекции. Пациентов с латентным туберкулезом следует лечить согласно стандартам антимикобактериальной терапии до назначения препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР.

✓Все пациенты, особенно пациенты с пЮИА, должны пройти все прививки в соответствии с текущими рекомендациями по иммунизации. Случаи реактивации вирусных инфекций, включая случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) наблюдались в клинических исследованиях (КИ) тофацитиниба. Риск развития опоясывающего герпеса, по-видимому, выше у японских и корейских пациентов, получавших тофацитиниб, у пациентов с абсолютным числом

лимфоцитов менее $1,00\times10^9$ клеток/л, у пациентов с длительным РА, которые ранее получали 2 или более биологических БПВП, и у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки.

✓ Скрининг на вирусный гепатит следует проводить в соответствии с клиническими рекомендациями.

✓ Следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о начале лечения препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР у пациентов с повышенным уровнем аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ), особенно в сочетании с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как МТ.

✓ Также рекомендуется соблюдать осторожность при назначении препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР пациентам с хроническими заболеваниями легких в анамнезе, поскольку они могут быть более склонны к инфекциям.

✓ Проверьте лабораторные параметры пациентов, включая лимфоциты, нейтрофилы, гемоглобин, липиды и печеночные ферменты. Не рекомендуется начинать лечение у пациентов с:
- низким абсолютным количеством лимфоцитов (АЧЛ) (менее 750 клеток/мм^3 у взрослых и детей);
- низким абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) (менее 1000 клеток/мм^3 у взрослых пациентов и менее 1200 клеток/мм^3 у детей);
- низким гемоглобином (менее 9 г/дл у взрослых пациентов и менее 10 г/дл у детей).

Мониторинг лабораторных параметров*

Лабораторный показатель/ Состояние/Взаимодействие	**Значение**	**Рекомендация**
Лабораторные отклонения		
Абсолютное число лимфоцитов	≥ 250 клеток/мм^3	Без изменений
	< 250 клеток/мм^3	Прекращение лечения
Абсолютное число нейтрофилов	≥ 500 клеток/мм^3	Без изменений
	< 500 клеток/мм^3	Прекращение лечения
Гемоглобин	≥ 8,0 г/дл	Без изменений
	< 8,0 г/дл	Прекращение лечения
Уровень трансаминаз	АЛТ или АСТ < 5 × ВГН	Без изменений

	АЛТ или АСТ ≥ 5 × ВГН	Временно прекратить лечение, провести обследование и рассмотреть возможность отмены тофацитиниба
Лейкоциты	≥ 1000 клеток/мм^3	Без изменений
	< 1000 клеток/мм^3	Прекращение лечения
Особые категории пациентов		
Нарушение функции печени		
	Нарушение функции печени легкой степени	Без изменений
	Нарушение функции печени средней степени	5 мг 2 раза в сутки
Нарушение функции почек		
	Нарушение функции почек легкой степени (рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м^2 и < 90 мл/мин/1,73 м^2)	Без изменений
	Нарушение функции почек тяжелой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) или средней степени (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2)	5 мг 2 раза в сутки
Лекарственные взаимодействия		
	Одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4, или комбинацией умеренного ингибитора CYP3A4 и мощного ингибитора CYP2C19	5 мг 2 раза в сутки

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ВГН – верхняя граница нормы.

[*] Если лабораторное отклонение связано, вероятно, с основным заболеванием, следует рассмотреть риски и пользу продолжения приема тофацитиниба в той же или сниженной дозе.

Особые указания и меры предосторожности при применении

Комбинированное применение с другими препаратами

Применение тофацитиниба не изучалось, и его применения следует избегать в комбинации с биологическими препаратами, такими как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкина (IL)-1R, антагонисты IL-6R, моноклональные антитела к CD20, антагонисты IL-17, антагонисты IL-12/IL-23, антиинтегрины, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты (такие как азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин и такролимус), из-за возможности усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.

В КИ РА при применении тофацитиниба в комбинации с МТ наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений, чем при применении тофацитиниба в виде монотерапии.

Применение тофацитиниба в комбинации с ингибиторами фосфодиэстеразы 4 типа не изучалось в КИ тофацитиниба.

Серьезные инфекции

У пациентов, получающих тофацитиниб, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями (см. раздел 4.8 ОХЛП). Риск возникновения оппортунистических инфекций выше у пациентов, проживающих в регионах Азии (см. раздел 4.8 ОХЛП). Пациенты с РА, принимающие глюкокортикостероиды, входят в группу повышенного риска развития инфекций.

Тофацитиниб не изучался и его применения следует избегать у пациентов с ослабленным иммунитетом, с подтвержденными иммунодефицитными состояниями или у пациентов, принимающих сильнодействующие иммунодепрессанты (например, азатиоприн, циклоспорин), другие ингибиторы янус-киназ или биологические препараты, направленные на цитокины, В-клетки или Т-клетки, из-за возможности усиления иммуносупрессии и повышения риска инфекции.

За исключением новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, тофацитиниб не следует применять у пациентов с подозреваемыми или подтвержденными активными системными бактериальными, грибковыми или вирусными инфекциями, включая помимо прочего, активную инфекцию опоясывающего герпеса; подтвержденный активный туберкулез или историю неадекватно леченого туберкулеза; подтвержденные инфекции гепатита В (HBV), гепатита С (HCV) или ВИЧ инфекции.

Не следует начинать применение тофацитиниба у пациентов с активными инфекциями, включая местные инфекции.

Перед применением тофацитиниба следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов:

• с активными серьезными инфекциями, кроме новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19;
• с рецидивирующими инфекциями;
• с наличием серьезной или оппортунистической инфекции в анамнезе;
• которые жили или недавно посетили эндемичные районы по микозам;
• с сопутствующими патологическими состояниями, которые могут предрасполагать к развитию инфекции.

Пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР. Лечение следует временно приостановить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис. При развитии новой инфекции на фоне применения препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР пациент подлежит быстрому и полному диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, страдающим иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение.

Поскольку пожилые пациенты и пациенты с сахарным диабетом обычно характеризуются более высокой частотой развития инфекций, в подобных случаях также следует соблюдать осторожность. Лечение тофацитинибом пациентов в возрасте 65 лет и старше следует рассматривать только в случае отсутствия подходящих альтернативных методов терапии.

Риск инфекции может повышаться при увеличении степени тяжести лимфопении. В этом случае при оценке индивидуального риска развития инфекции следует принимать во внимание количество лимфоцитов. Условия отмены препарата и критерии контроля лимфопении описаны в разделе 4.2 ОХЛП.

Туберкулез

Перед применением тофацитиниба следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов:

- с туберкулезом в анамнезе;
- которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу.

Перед применением и во время терапии тофацитинибом следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями.

Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии тофацитинибом подлежат стандартной антимикобактериальной терапии.

Перед началом терапии тофацитинибом у пациентов с отрицательным результатом исследования на туберкулез, но с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, при отсутствии подтверждения адекватного курса противотуберкулезной терапии, а также у пациентов с отрицательным результатом теста, но наличием факторов риска туберкулезной инфекции, следует провести соответствующую противотуберкулезную

терапию. При принятии решения относительно необходимости проведения противотуберкулезной терапии у каждого конкретного пациента рекомендуется проконсультироваться с фтизиатром.
Пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития признаков туберкулеза, включая пациентов с отрицательным результатом теста на латентный туберкулез до начала терапии.

Реактивация вирусных инфекций

Случаи реактивации вирусных инфекций, включая случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса), описаны в КИ тофацитиниба (см. раздел 4.8 ОХЛП).
При лечении тофацитинибом частота появления опоясывающего герпеса может увеличиться:

- у пациентов японской или корейской национальностей;
- у пациентов с АЧЛ менее 1000 клеток/мм^3 (см. раздел 4.2 ОХЛП);
- у пациентов с длительным анамнезом РА, которые ранее получали 2 или более биологических БПВП;
- у пациентов, получающих препарат в дозе 10 мг 2 раза в сутки.

Влияние тофацитиниба на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатит В или С при скрининге исключали из КИ. Перед началом терапии тофацитинибом следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита в соответствии с клиническими рекомендациями.
По крайней мере, один подтвержденный случай прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) был зарегистрирован у пациентов с РА, получавших тофацитиниб в пострегистрационном периоде. ПМЛ может привести к летальному исходу, и это следует учитывать при дифференциальной диагностике у пациентов с иммуносупрессией и появлением новых неврологических симптомов или их нарастанием.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

У пациентов, принимавших тофацитиниб, отмечались серьезные явления ВТЭ, включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), в некоторых случаях с летальным исходом, тромбоз церебральных венозных синусов (ТЦВС), а также тромбоз глубоких вен (ТГВ). В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдалось дозозависимое повышение риска ВТЭ при применении тофацитиниба в сравнении с применением ингибиторов ФНО (см. раздел 4.8 ОХЛП).
По результатам апостериорного поискового анализа в рамках данного исследования у

пациентов с известными факторами риска ВТЭ случаи последующей ВТЭ наблюдались чаще у пациентов, получавших лечение тофацитинибом, у которых через 12 месяцев лечения уровень D-димера был ≥2×ВГН (верхняя граница нормы), чем у пациентов, у которых уровень D-димера был <2×ВГН; это не было очевидно у пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО. Интерпретация ограничена малым числом явлений ВТЭ и ограниченной доступностью анализа на D-димер (анализ выполнялся только на начальном этапе, через 12 месяцев и в конце исследования). У пациентов, не имеющих ВТЭ во время исследования, средние уровни D-димера были значительно снижены через 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем во всех группах лечения. Однако уровни D-димера ≥2×ВГН через 12 месяцев наблюдались приблизительно у 30 % пациентов без последующих явлений ВТЭ, что указывает на ограниченную специфичность анализа на D-димер в этом исследовании.

Применение тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в сутки в качестве поддерживающей терапии не рекомендуется для пациентов с ЯК, у которых имеются известные факторы риска ВТЭ, основных нежелательных сердечно-сосудистых событий (ОНССС) и злокачественных новообразований, за исключением случаев, когда отсутствуют подходящие альтернативные методы лечения (см. раздел 4.2 ОХЛП).

У пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний или злокачественных новообразований (см. также ОХЛП, раздел 4.4 «Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)» и «Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания») тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения.

У пациентов с факторами риска развития ВТЭ, за исключением факторов риска развития ОНССС или злокачественных новообразований, тофацитиниб следует применять с осторожностью. Факторы риска ВТЭ, за исключением факторов риска развития ОНССС или злокачественных новообразований, включают: наличие ВТЭ в анамнезе, обширное хирургическое вмешательство у пациентов, иммобилизацию, применение комбинированных гормональных контрацептивов или гормонозаместительной терапии, наследственное нарушение свертываемости крови. Во время лечения тофацитинибом следует периодически проводить повторную оценку факторов риска ВТЭ у пациентов.

Для пациентов с РА с известными факторами риска ВТЭ следует рассмотреть возможность определения уровней D-димера после приблизительно 12 месяцев лечения. Если результат анализа на D-димер составляет ≥2×ВГН, следует убедиться, что клиническая польза превышает риски до принятия решения о продолжении лечения тофацитинибом.

Необходимо немедленно провести оценку пациентов с признаками и симптомами ВТЭ и прекратить применение тофацитиниба у пациентов с подозрением на ВТЭ независимо от дозы или показания к применению.

Тофацитиниб не изучался, и его применения следует избегать у пациентов с тромбозом в анамнезе или подтвержденным тромбозом в настоящий момент времени, а также у пациентов с нарушением свертываемости крови в личном и семейном анамнезе первой степени родства.

Тофацитиниб следует применять только у взрослых госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, которые получают антикоагулянтную профилактику ВТЭ. Не следует применять эстрогенсодержащие контрацептивы в течение 48 часов до начала лечения или во время лечения. При появлении клинических признаков ТГВ/эмболии легочной артерии прием тофацитиниба следует прекратить, пациентов следует незамедлительно обследовать и назначить соответствующее лечение.

Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)

У пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдались ОНССС.

В рандомизированном пострегистрационном исследовании у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдалось увеличение частоты возникновения инфаркта миокарда при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО (см. раздел 4.8 ОХЛП). У пациентов в возрасте 65 лет и старше, у пациентов, которые курят или курили в прошлом в течение длительного периода, у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний тофацитиниб следует применять только при отсутствии других подходящих альтернативных методов лечения.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания

Тофацитиниб может неблагоприятно влиять на механизмы защиты организма от злокачественных новообразований.

В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдалось повышение частоты возникновения злокачественных новообразований, особенно немеланомного рака кожи (НМРК), рака легкого и лимфомы, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО (см. раздел 4.8 ОХЛП).

В других КИ и в пострегистрационном периоде применения препарата также наблюдались случаи развития НМРК, рака легкого и лимфомы у пациентов, получавших тофацитиниб.

В КИ и в пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая, но, не ограничиваясь, рак молочной железы, меланому, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы.

У пациентов в возрасте 65 лет и старше, у пациентов, которые курят или курили в прошлом в течение длительного периода, и у пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований (например, злокачественное новообразование на момент лечения или злокачественное новообразование в анамнезе, кроме успешно излеченного НМРК) тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения.

Перфорация органов ЖКТ

В КИ описаны случаи перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хотя роль ингибирования янус-киназы при этих явлениях неизвестна. Тофацитиниб следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе и пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами и/или нестероидными противовоспалительными препаратами). Пациенты с новыми симптомами или усугублением существующих симптомов со стороны брюшной полости подлежат незамедлительному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ.

Ферменты печени

При лечении тофацитинибом у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения уровней печеночных ферментов (см. ОХЛП, раздел 4.8 «Анализы для определения уровней печеночных ферментов»). Следует с вниманием подходить к вопросу о начале лечения тофацитинибом у пациентов с повышенными уровнями АЛТ или АСТ, особенно при начале применения препарата в комбинации с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как МТ. После начала лечения для выявления потенциальных случаев лекарственного поражения печени рекомендуется осуществлять на постоянной основе контроль биохимических показателей функции печени и быстро устанавливать возможные причины повышения уровней печеночных ферментов. Если подозревается лекарственное поражение печени, лечение тофацитинибом следует приостановить до исключения этого диагноза.

Лабораторные показатели

Лимфоциты

При лечении тофацитинибом наблюдалась более высокая частота возникновения лимфопении по сравнению с плацебо. Случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 750 клеток/мм^3 были связаны с увеличением частоты возникновения серьезных инфекций. Не рекомендуется начинать или продолжать терапию тофацитинибом у пациентов с подтвержденным числом лимфоцитов менее 750 клеток/мм^3. Число лимфоцитов следует контролировать на начальном этапе, а затем каждые 3 месяца. Рекомендации по изменению дозы в зависимости от числа лимфоцитов представлены в разделе 4.2 ОХЛП.

Нейтрофилы

Лечение тофацитинибом сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (менее 2000 клеток/мм^3) по сравнению с плацебо. Начинать лечение тофацитинибом у взрослых пациентов при АЧН менее 1000 клеток/мм^3 и при АЧН менее 1200 клеток/мм^3 у детей не рекомендуется. АЧН следует контролировать на начальном этапе, после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца. Рекомендации по изменению дозы в зависимости от АЧН приведены в разделе 4.2. ОХЛП.

Гемоглобин

При лечении тофацитинибом наблюдалось снижение уровня гемоглобина. Не рекомендуется начинать терапию тофацитинибом при уровне гемоглобина менее 9 г/дл у взрослых пациентов и менее 10 г/дл у детей. Уровень гемоглобина следует контролировать на начальном этапе терапии, после 4–8 недель лечения, а затем каждые 3 месяца. Рекомендации по изменению дозы в зависимости от уровня гемоглобина приведены в разделе 4.2 ОХЛП).

Мониторинг уровня липидов

Лечение тофацитинибом сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Оценку липидных показателей следует выполнять по прошествии 8 недель после начала терапии тофацитинибом. Лечение пациентов необходимо проводить в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению гиперлипидемии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии тофацитинибом позволяет достичь исходных показателей.

Гипогликемия у пациентов, получающих препараты для лечения диабета

Сообщалось о случаях гипогликемии после начала терапии тофацитинибом у пациентов, получавших препараты для лечения диабета. В случае гипогликемии может потребоваться корректировка дозы противодиабетического препарата.

Вакцинация

Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР все пациенты, особенно с пЮИА и ювенильным ПсА, выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР. При принятии решения о применении живых вакцин до начала лечения препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР следует учитывать наличие иммуносупрессии у соответствующего пациента.

Проведение профилактической вакцинации против опоясывающего герпеса следует рассматривать в соответствии с рекомендациями по вакцинации. Следует с особым

вниманием относиться к пациентам с длительно текущим РА, которые ранее получали лечение двумя или более биологическими БПВП. Если вводится живая вакцина от опоясывающего герпеса (*herpes zoster*), ее следует вводить только пациентам с документированным в анамнезе случаем заболевания ветряной оспой или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы (ВВО). Если сведения о наличии ветряной оспы в анамнезе считаются сомнительными или ненадежными, рекомендуется провести анализ на наличие антител к ВВО. Вакцинацию живыми вакцинами следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими средствами, такими как тофацитиниб. Данные о вторичной передаче инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим тофацитиниб, отсутствуют.

Применение у особых категорий пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы при нарушении функции почек

Степень нарушения функции почек	**Клиренс креатинина**	**Коррекция дозы при нарушении функции почек для таблеток различной силы действия**
Легкая степень	50–80 мл/мин	Коррекция дозы не требуется.
Умеренная степень	30–49 мл/мин	Коррекция дозы не требуется.
Тяжелая степень (включая пациентов на гемодиализе)	<30 мл/мин	Если рекомендуемая доза при нормальной функции почек составляет 5 мг 2 раза в сутки, следует уменьшить дозу до 5 мг 1 раз в сутки. Если рекомендуемая доза при нормальной функции почек составляет 10 мг 2 раза в сутки, следует уменьшить дозу до 5 мг 2 раза в сутки. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек должны продолжать получать препарат в сниженной дозе даже после гемодиализа (см. раздел 5.2 ОХЛП).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы при нарушении функции печени

Степень нарушения функции печени	**Классификация**	**Коррекция дозы при нарушении функции печени для таблеток различной силы действия**
Легкая степень	Класс А по классификации Чайлд – Пью	Коррекция дозы не требуется.
Умеренная степень	Класс В по классификации Чайлд – Пью	Дозу следует уменьшить до 5 мг 1 раз в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 5 мг 2 раза в сутки.

		Дозу следует уменьшить до 5 мг 2 раза в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 10 мг 2 раза в сутки (см. раздел 5.2 ОХЛП).
Тяжелая степень	Класс С по классификации Чайлд – Пью	Тофацитиниб не рекомендуется применять у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 4.3 ОХЛП).

Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендации по дозировке препарата для пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени представлены в таблице ниже.

Критерии коррекции дозы/Временного прекращения лечения/Прекращения лечения[a]

Лабораторный показатель/ Состояние/ Взаимодействие	**Значение**	**Рекомендации**
Лабораторные отклонения		
АЧЛ	≥250 клеток/мм^3	Без изменений
	<250 клеток/мм^3	Прекращение лечения
АЧН	≥500 клеток/мм^3	Без изменений
	<500 клеток/мм^3	Прекращение лечения
Гемоглобин	≥8,0 г/дл	Без изменений
	<8,0 г/дл	Прекращение лечения
Уровень трансаминаз	АЛТ или АСТ<5×ВГН	Без изменений
	АЛТ или АСТ≥5×ВГН	Временно прекратить лечение, провести обследование и рассмотреть возможность отмены тофацитиниба
Лейкоциты	≥1000 клеток/мм^3	Без изменений
	<1000 клеток/мм^3	Прекращение лечения
Особые категории пациентов		
Нарушение функции печени		
	Нарушение функции печени легкой степени	Без изменений
	Нарушение функции печени средней степени	5 мг 2 раза в сутки
Нарушение функции почек		
	Нарушение функции почек легкой степени (рСКФ≥60 мл/мин/1,73 м^2 и <90 мл/мин/1,73 м^2)	Без изменений

	Нарушение функции почек тяжелой степени (рСКФ<30 мл/мин/1,73 м^2) или средней степени (рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2)	5 мг 2 раза в сутки
Лекарственные взаимодействия		
	Одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 или комбинацией умеренного ингибитора CYP3A4 и мощного ингибитора CYP2C19	5 мг 2 раза в сутки

Сокращения: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ВГН – верхняя граница нормы.

[a] Если лабораторное отклонение связано, вероятно, с основным заболеванием, следует рассмотреть риски и пользу продолжения приема тофацитиниба в той же или сниженной дозе.

Возможное влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику тофацитиниба

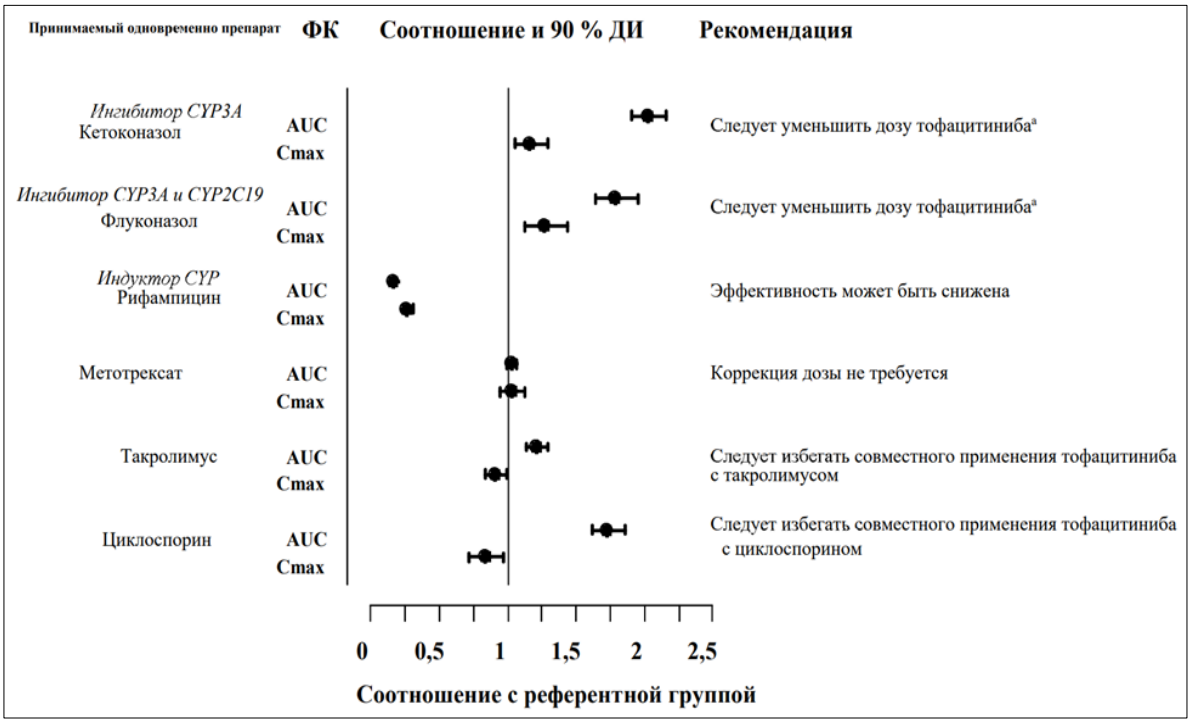
Поскольку тофацитиниб метаболизируется под действием изофермента CYP3A4, весьма вероятно взаимодействие с лекарственными препаратами, которые ингибируют или индуцируют данный изофермент. При одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом), а также при одновременном применении с одним или несколькими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазолом) экспозиция тофацитиниба увеличивается (см. раздел 4.2 ОХЛП).

Экспозиция тофацитиниба уменьшается при его одновременном применении с мощными индукторами изоферментами CYP (например, рифампицином). Вероятность значительного влияния ингибиторов изофермента CYP2C19 или Р-гликопротеина на фармакокинетику тофацитиниба мала.

Одновременное применение кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4), флуконазола (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 и мощного ингибитора изофермента CYP2C19), такролимуса (слабого ингибитора изофермента CYP3A4) и циклоспорина (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4) повышает площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) тофацитиниба, тогда как его одновременное применение с рифампицином (мощным индуктором CYP) снижает AUC тофацитиниба. Одновременное применение тофацитиниба с мощными индукторами CYP (например, рифампицином) может приводить к потере или снижению клинического ответа на терапию (см. рисунок). Одновременное применение тофацитиниба и мощных индукторов изофермента CYP3A4 не рекомендуется.

При одновременном применении с кетоконазолом и флуконазолом наблюдалось повышение максимальной концентрации (Cmax) тофацитиниба, тогда как при одновременном применении с такролимусом, циклоспорином и рифампицином

наблюдалось снижение его Cmax. Одновременное применение с МТ в дозе 15–25 мг 1 раз в неделю не оказывает влияния на фармакокинетику тофацитиниба у пациентов с РА (см. рисунок).



Примечание: *референтная группа принимала тофацитиниб в виде монотерапии.*
[a] *У пациентов, получающих препарат в дозе 10 мг 2 раза в сутки, дозу тофацитиниба следует уменьшить до 5 мг 2 раза в сутки. У пациентов, получающих препарат в дозе 5 мг 2 раза в сутки, дозу тофацитиниба следует уменьшить до 5 мг 1 раз в сутки (см. раздел 4.2 ОХЛП).*

Рисунок. Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику тофацитиниба

Возможное влияние тофацитиниба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Одновременное применение с тофацитинибом не оказывало влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов, левоноргестрела и этинилэстрадиола у здоровых женщин-добровольцев.

Одновременное применение тофацитиниба с МТ в дозе 15–25 мг 1 раз в неделю снижало показатели AUC и Cmax МТ на 10 % и 13 % соответственно у пациентов с РА. Данные изменения фармакокинетики МТ не требовали коррекции индивидуальных доз МТ.

Дети

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей в возрасте младше 2 лет с пЮИА

и ювенильным ПсА не установлены. Данные отсутствуют.
Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей младше 18 лет с другими показаниями (например, ЯК) не установлены. Данные отсутствуют.

Применение у женщин с детородным потенциалом
Женщинам с детородным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время терапии препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР и в течение по меньшей мере 4 недель после приема последней дозы препарата.
Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР противопоказан во время беременности и в период лактации.

Консультирование пациентов

Важно обсудить риски, связанные с использованием препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, с Вашими пациентами и, в соответствующих случаях, с их опекунами. Памятка для пациента разработана, чтобы помочь пациентам понять риски, связанные с применением препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, и напомнить им о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью, если у них возникнут какие-либо перечисленные признаки и симптомы.

Важно:
•Предоставьте Памятку для пациента каждому пациенту, которому назначен препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР. Памятка для пациента размещена на сайте www.iihr.ru.
•Напомните пациентам использовать Памятку для пациента.
•Обсудите риски с каждым пациентом и убедитесь, что пациент понимает потенциальные риски лечения.
•Убедитесь, что пациенты носят с собой Памятку для пациента, особенно при посещении кабинета врача и/или отделения неотложной помощи.

Вы должны напомнить пациентам о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью, если у них возникнут какие-либо из следующих признаков или симптомов:
•Внезапная одышка или затрудненное дыхание, боль в грудной клетке или верхней части спины, отек ног или рук, боль или болезненные ощущения в ногах, покраснение или изменение цвета кожи ног или рук при приеме препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, так как это может быть признаком тромба в легких или венах;
•Возможные симптомы аллергических реакций, такие как чувство сдавления в груди, свистящее дыхание, тяжелое головокружение или предобморочное состояние, отек губ, языка или горла, крапивница (зуд или кожная сыпь) при приеме препарата

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР или вскоре после приема препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР;
•Развитие симптомов инфекции, таких как лихорадка и озноб, кашель, снижение массы тела, ощущение сильной усталости;
•Развитие симптомов опоясывающего герпеса, таких как болезненные волдыри на коже;
•Возникновение тесного контакта с больным туберкулезом;
•Появление сильной боли или чувства давления в грудной клетке (которые могут распространяться в руки, челюсть, шею и спину), одышка, холодный пот, чувство дурноты или внезапное головокружение, так как это может быть признаком сердечного приступа.
•Возникновение новых очагов поражения кожи или если существующие очаги поражения меняют свой внешний вид;
•Появление лихорадки, боли в желудке или животе, кровь в стуле или необъяснимые изменения характера и частоты стула;
•Вакцинация: некоторые типы вакцин нельзя применять во время лечения препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР;
•Беременность или планирование беременности.

Сообщения о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Информацию о случаях подозреваемых нежелательных реакций при применении препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР просим направлять:
141401, Россия, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1
Тел.: +7 (495) 995-49-41
e-mail: safety@iihr.ru
www.iihr.ru

Также Вы можете сообщить о развитии нежелательных реакций в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)
109012, Россия, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1
Тел.: +7 (800) 550-99-03
e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
www.roszdravnadzor.gov.ru