

## 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 препарата 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](http://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 (РА)

Тофациитиниб показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным РА с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

#### Псориаз

Тофациитиниб показан для лечения взрослых пациентов с активным псориазом с неадекватным ответом на один или несколько БПВП.

#### Анкилозирующий спондилоартрит

Тофациитиниб показан для лечения взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом с неадекватным ответом на традиционную терапию.

#### Бляшечный псориаз

Тофациитиниб показан для лечения взрослых с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или

фототерапия.

#### Язвенный колит

Тофацитиниб показан для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна, б-меркаптопурина или ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО).

#### Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Тофацитиниб показан для лечения активного пЮИА у пациентов в возрасте 2 лет и старше.

#### 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;
- Тяжелое нарушение функции печени;
- Инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции);
- Одновременное применение живых вакцин;
- Следует избегать одновременного применения препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР с биологическими препаратами, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-12/ИЛ-23, антиинтегрины, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции;
- Тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания;
- Клиренс креатинина менее 40 мл/мин;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы лопарей или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

**Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 10 мг 2 раза в сутки противопоказан пациентам, у которых есть одно или несколько из следующих состояний:**

- использование комбинированных гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии;
- сердечная недостаточность;
- венозная тромбоэмболия в анамнезе, а именно тромбоэмболия глубоких вен или легочная эмболия;
- наследственное нарушение свертываемости крови;
- злокачественное новообразование;
- пациенты, подвергающиеся значительным хирургическим вмешательствам.

### **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 сердечно-сосудистыми факторами риска (например, курильщики в прошлом или настоящем);**
- **пациенты с факторами риска злокачественных новообразований (например, текущее злокачественное новообразование или злокачественное новообразование 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 эндемическим 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. Реактивация вируса и случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) наблюдались в клинических исследованиях тофацитиниба. Риск развития опоясывающего герпеса, по-видимому, выше у японских и корейских пациентов, получавших тофацитиниб, у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов менее  $1,00 \times 10^9$  клеток/л, у пациентов с длительным РА, которые ранее получали 2 или более биологических препарата, и у пациентов с язвенным колитом, получавших 10 мг тофацитиниба 2 раза в день.

✓ 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 АСТ или АЛТ, особенно в сочетании с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как метотрексат.

✓ 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 ( $<0,75 \times 10^9$  клеток /л у взрослых и детей);
- низким абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) ( $<1,00 \times 10^9$  клеток/л у взрослых пациентов и  $<1,20 \times 10^9$  клеток /л у детей);
- низким гемоглобином ( $<9$  г/дл у взрослых пациентов и  $<10$  г/дл у детей).

#### Мониторинг лабораторных параметров

Лабораторный показатель/ Состояние/Взаимодействие	Значение	Рекомендация
<i>Лабораторные отклонения</i>		
Абсолютное число лимфоцитов	$\geq 250$ клеток/мм <sup>3</sup>	Без изменений
	$< 250$ клеток/мм <sup>3</sup>	Прекращение лечения
Абсолютное число нейтрофилов	$\geq 500$ клеток/мм <sup>3</sup>	Без изменений
	$< 500$ клеток/мм <sup>3</sup>	Прекращение лечения
Гемоглобин	$\geq 8,0$ г/дл	Без изменений
	$< 8,0$ г/дл	Прекращение лечения
Уровень трансаминаз	АЛТ или АСТ $< 5 \times$ ВГН	Без изменений
	АЛТ или АСТ $\geq 5 \times$ ВГН	Временно прекратить лечение, провести обследование и рассмотреть возможность отмены тофацитиниба
Белые кровяные клетки	$\geq 1000$ клеток/мм <sup>3</sup>	Без изменений
	$< 1000$ клеток/мм <sup>3</sup>	Прекращение лечения
<i>Особые группы пациентов</i>		
Нарушение функции печени		
	Нарушение функции печени легкой степени тяжести	Без изменений
	Нарушение функции печени средней степени тяжести	5 мг 2 раза в сутки
Нарушение функции почек		
	Нарушение функции почек легкой степени тяжести (рСКФ $\geq 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Без изменений

	и < 90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	
	Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) или средней степени тяжести (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	5 мг 2 раза в сутки
<i>Лекарственные взаимодействия</i>		
	Одновременное применение с сильными ингибиторами СYP3A4, или комбинацией умеренного ингибитора СYP3A4 и сильного ингибитора СYP2C19	5 мг 2 раза в сутки

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

<sup>a</sup> 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

### **Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР следует применять с осторожностью:**

- при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе),
- у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний.

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.

Пациенты, получающие активное лечение по поводу любого злокачественного новообразования или лимфопролиферативного заболевания, не должны получать тофацитиниб.

### **Комбинированное применение с другими противоревматическими средствами**

Применение тофацитиниба не изучалось и его применения следует избегать у пациентов с ревматоидным артритом в комбинации с биологическими БПРП, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты интерлейкина ИЛ-1R, антагонисты ИЛ-6R, моноклональные антитела к CD20, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты, например, азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции (см. раздел 4.3 ОХЛП).

При применении тофацитиниба в комбинации с метотрексатом наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений, чем при применении тофацитиниба в виде монотерапии.

Применение тофацитиниба не изучалось и его применения следует избегать у пациентов пЮИА в комбинации с биологическими БПРП, такими как антагонисты ИЛ-6R, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивными иммунодепрессантами, например, азатиоприн и циклоспорин, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.

Применение тофацитиниба не изучалось и его применения следует избегать у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом в комбинации с биологическими БПРП или высокоактивными иммунодепрессантами, например, азатиоприн и циклоспорин.

### **Общие инфекции**

Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми на фоне применения тофацитиниба у пациентов с РА, были инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит (4,1 % и 3,4 %, соответственно).

Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми в течение первых 12–16 недель терапии тофацитинибом пациентов с псориазом, были назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит в 7 % и 8 % случаев при применении 5 мг и 10 мг тофацитиниба 2 раза в сутки, соответственно, и инфекции верхних дыхательных путей в 4 % и 5 % случаев при применении 5 мг и 10 мг тофацитиниба 2 раза в сутки, соответственно).

### **Серьезные инфекции**

У пациентов, получающих иммуномодуляторы, включая биологические препараты и тофацитиниб, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями. Самые частые серьезные инфекции, отмеченные при применении тофацитиниба, включают пневмонию, инфекцию мочевыводящих путей, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес, бронхит, септический шок, дивертикулит, гастроэнтерит, аппендицит и сепсис. Из числа оппортунистических инфекций при применении тофацитиниба отмечены случаи развития туберкулеза и других микобактериальных инфекций, криптококкоза, гистоплазмоза, кандидоза пищевода, опоясывающего лишая с поражением различных дерматомов, цитомегаловирусной инфекции, ВК-вирусной инфекции и листериоза. У некоторых пациентов с РА отмечали диссеминированные заболевания чаще всего при одновременном применении иммуномодуляторов – метотрексата или глюкокортикостероидов, которые сами по себе и в дополнение к основному заболеванию - ревматоидному артриту, могут предрасполагать к развитию инфекций. Также возможно развитие и иных серьезных инфекций, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, кокцидиомикоза).

В одном крупном рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось дозозависимое увеличение числа серьезных инфекций. Некоторые из этих серьезных инфекций привели к смертельному исходу. В исследовании также сообщалось об оппортунистических инфекциях.

За исключением новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, тофацитиниб не следует назначать пациентам с подозреваемыми или подтвержденными активными системными бактериальными, грибковыми или вирусными инфекциями, включая, помимо прочего, активную инфекцию опоясывающего герпеса; подтвержденный активный туберкулез или историю неадекватно леченного туберкулеза; подтвержденные HBV, HCV или ВИЧ инфекции. Перед применением препарата

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с активными серьезными инфекциями, кроме новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, с хронической или рецидивирующей инфекцией, после контакта с больным туберкулезом, наличием тяжелой или оппортунистической инфекции в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу или микозам, а также у пациентов с предрасположенностью к развитию инфекции. Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР.

Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис, до тех пор, пока не будет установлен контроль над состоянием пациента. 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. Также рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с хроническими заболеваниями легких, так как они могут быть более подвержены инфекциям. В клинических исследованиях и во время пострегистрационного применения тофацитиниба сообщалось о случаях развития интерстициального заболевания легких (в некоторых случаях с летальным исходом) у пациентов, получающих терапию тофацитинибом, ингибитором янус-киназы. Тем не менее, роль ингибирования янус-киназы неизвестна.

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 препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с туберкулезом в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу.

Перед применением препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями.

Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР подлежат стандартной антимикобактериальной терапии.

Перед началом терапии препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР у пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, при отсутствии подтверждения адекватного курса противотуберкулезной терапии, а также у пациентов с отрицательным результатом исследования на латентный туберкулез, 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**

Реактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях тофацитиниба. В одном крупном рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдалось увеличение случаев опоясывающего герпеса по сравнению с ингибитором ФНО. В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших терапию тофацитинибом. Влияние тофацитиниба на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатиты В и С исключили из клинических исследований. Перед началом терапии препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита.

В клинических исследованиях тофацитиниба у представителей японской и корейской национальностей отмечались более частые случаи развития опоясывающего герпеса, чем у представителей других национальностей.

Частота появления опоясывающего герпеса может увеличиться у пациентов с длительным анамнезом РА, которые ранее получали 2 и более биологических БПВП; у пациентов с АЧН менее 1000 клеток/мм<sup>3</sup>.

### **Венозная тромбоземболия**

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) наблюдалась у пациентов, принимавших тофацитиниб в клинических исследованиях и пострегистрационных отчетах. В одном крупном рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, с хотя бы одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска, пациенты получали лечение тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в сутки, тофацитинибом в дозе 10 мг 2 раза в сутки или ингибитором ФНО. В данном исследовании наблюдалось дозозависимое повышение частоты развития легочной эмболии (ЛЭ) у пациентов, которые получали терапию тофацитинибом в сравнении с терапией ингибиторами ФНО (см. раздел 4.8 ОХЛП). Многие случаи ЛЭ были серьезными и некоторые случаи имели летальный исход.

Случаи ЛЭ в этом исследовании были зарегистрированы чаще у пациентов, принимающих тофацитиниб, по сравнению с другими исследованиями тофацитиниба (см. раздел 4.8 ОХЛП). Случаи тромбоза глубоких вен наблюдались во всех трех группах пациентов данного исследования (см. раздел 4.8 ОХЛП).

Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоземболических явлений до начала лечения и периодически во время лечения. Необходимо применять препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР с осторожностью у пожилых пациентов и у пациентов, имеющих другие факторы риска (см. раздел 4.2 ОХЛП). Необходимо безотлагательно проводить оценку пациентов с признаками и симптомами ВТЭ и отменить тофацитиниб у пациентов с подозреваемым ВТЭ, вне зависимости от применяемой дозы или показания.

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 тромбоза глубоких вен/эмболии легочной артерии прием тофацитиниба следует прекратить, пациентов следует незамедлительно



обследовать и назначить соответствующее лечение.

### **Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)**

В одном крупном рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний пациенты получали тофацитиниб 5 мг 2 раза в день, тофацитиниб 10 мг 2 раза в день или ингибитор ФНО. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, включая инфаркт миокарда, наблюдались во всех трех группах лечения в этом исследовании. У пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось увеличение числа нефатальных инфарктов миокарда. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, включая, инфаркт миокарда, чаще встречались у пожилых пациентов и пациентов, которые курят в настоящее время или курили в прошлом. Следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов, пациентов, которые курят в настоящее время или курили в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания**

Тофацитиниб может влиять на защиту организма человека от злокачественных новообразований.

В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, имеющих по крайней мере один дополнительный сердечно-сосудистый фактор риска, при применении тофацитиниба наблюдалось увеличение частоты злокачественных новообразований, особенно рака кожи, не относящиеся к меланоме (РКНМ), рака легких и лимфомы, по сравнению с ингибиторами ФНО.

Рак легких, РКНМ и лимфома у пациентов, получавших тофацитиниб, также наблюдались в других клинических исследованиях и в постмаркетинговых исследованиях.

В клинических исследованиях и в постмаркетинговом периоде у пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдались и другие злокачественные новообразования, включая, помимо прочего, рак молочной железы, меланому, рак простаты и рак поджелудочной железы.

Пациентам в возрасте 65 лет и старше, пациентам, которые в настоящее время или в прошлом являются давними курильщиками, а также пациентам с другими факторами риска злокачественных новообразований (например, текущие злокачественные новообразования или злокачественные новообразования в анамнезе, отличные от успешно вылеченного РКНМ), тофацитиниб следует назначать только используется, если нет подходящих альтернатив лечения. Периодическое обследование кожи рекомендуется всем пациентам, особенно тем, у кого повышен риск рака кожи.

Тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в день для поддерживающего лечения не рекомендуется пациентам с язвенным колитом, у которых известны факторы риска ВТЭ, основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и злокачественных новообразований, если нет подходящего доступного альтернативного лечения.

### **Перфорация органов ЖКТ**

В клинических исследованиях в том числе в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний описаны случаи перфорации органов ЖКТ. Роль ингибирования янус-киназы при этих явлениях

неизвестна. Такие случаи в основном были описаны как перфорация дивертикула, перитонит, абсцесс в брюшной полости и аппендицит. Все пациенты с ревматоидным артритом, у которых развилась перфорация органов ЖКТ, получали сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или глюкокортикоидами. Относительный вклад сопутствующей терапии и применения тофацитиниба при развитии перфорации органов ЖКТ неизвестен. Частота развития таких осложнений у пациентов с псориазом, согласно данным клинических исследований, составляет 0,09 случаев/100 пациенто-лет.

Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ. В клинических исследованиях анкилозирующего спондилоартрита не было выявлено случаев перфорации органов ЖКТ среди 420 пациентов, получавших тофацитиниб в течение до 48 недель (233 пациенто-лет наблюдения).

### **Ферменты печени**

При лечении тофацитинибом у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения уровней печеночных ферментов. Следует с вниманием подходить к вопросу о начале лечения препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР у пациентов с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), особенно при начале применения препарата в комбинации с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как метотрексат. 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 препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР следует приостановить до исключения этого диагноза.

### **Лабораторные показатели**

Лимфоциты: случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм<sup>3</sup> были связаны с увеличением частоты серьезных инфекций, которые потребовали терапии. Не рекомендуется начинать терапию препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР у пациентов с низким числом лимфоцитов (т.е. менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>). Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>, лечение препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не рекомендуется. Уровень лимфоцитов необходимо контролировать на исходном уровне и затем каждые 3 месяца (см. раздел 4.2 ОХЛП).

Нейтрофилы: лечение тофацитинибом сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (< 2000 клеток/мм<sup>3</sup>) по сравнению с плацебо. Начинать лечение препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН менее 1000 клеток/мм<sup>3</sup>) не рекомендуется. У пациентов, получающих препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР в дозировке 10 мг 2 раза в день, со стойким снижением АЧН до 500–1000 клеток/мм<sup>3</sup> следует снизить дозу препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР до 5 мг 2 раза в день до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм<sup>3</sup>. У пациентов, получающих препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР в дозировке 5 мг 2 раза в день, со стойким снижением АЧН до 500–1000 клеток/мм<sup>3</sup> следует прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм<sup>3</sup>. У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм<sup>3</sup> лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать на исходном уровне и после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3

месяца (см. разделы 4.2, 4.8 ОХЛП).

Гемоглобин: не рекомендуется начинать терапию препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР у пациентов с низким уровнем гемоглобина (менее 9 г/дл). Лечение препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл, либо при снижении уровня гемоглобина на 2 г/дл и более на фоне лечения. Гемоглобин следует контролировать на начальном этапе терапии, после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. раздел 4.2 ОХЛП).

Липиды: 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. Повышение общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП также было зарегистрировано в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Оценку липидных параметров следует выполнять по прошествии около 4–8 недель после начала терапии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР позволяет достичь исходных показателей.

### **Вакцинации**

Информация по вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим тофацитиниб, до настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР все пациенты выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. Промежуток между вакцинацией живыми вакцинами и началом терапии тофацитинибом должен соответствовать имеющимся руководствам по вакцинации в отношении пациентов, получающих терапию иммуномодулирующими средствами. Согласно этим руководствам, 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. Вакцинацию следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими средствами, такими как тофацитиниб.

## **Применение у особых категорий пациентов**

### **Пациенты с нарушением функции почек**

В клинических исследованиях тофацитиниб не изучали у пациентов с исходным клиренсом креатинина менее 40 мл/мин (расчет производился по формуле Кокрофта-Голта).

### **Пациенты с нарушением функции печени**

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Если дозировка препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 2 раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени тяжести составляет 5 мг 1 раз в сутки.

Если дозировка препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 10 мг 2 раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной

степени тяжести составляет 5 мг 2 раза в сутки.

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

*Ревматоидный артрит*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не должна превышать 5 мг 2 раза в день у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести.

*Псориаз*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени тяжести (см. разделы 4.4 и 5.2 ОХЛП).

*Анкилозирующий спондилоартрит*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции средней степени тяжести (см. разделы 4.4 и 5.2 ОХЛП).

*Бляшечный псориаз*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени тяжести доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2 ОХЛП).

*Язвенный колит*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени тяжести рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 2 раза в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 10 мг 2 раза в сутки, рекомендуемая доза составляет 5 мг 1 раз в сутки при рекомендуемой дозе 5 мг 2 раза в сутки при нормальной печеночной функции.

*Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Для пациентов с нарушениями печеночной функции средней степени тяжести рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 5 мг 2 раза в сутки (см. разделы 4.4 и 5.2 ОХЛП).

*Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19*

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 тяжести представлены в таблице выше.

Одновременное применение с ингибиторами цитохрома P450 (CYP3A4) и изоферментом CYP2C19

Для показаний с максимальной рекомендуемой дозой препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 5 мг 2 раза в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки. Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

*Ревматоидный артрит*

У пациентов, получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например,

кетоконазол), доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не должна превышать 5 мг один раз в день.

У пациентов, получающих один или несколько сопутствующих препаратов, способных умеренно ингибировать изофермент СУР3А4 и активно ингибировать изофермент СУР2С19 (например, флуконазол), доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не должна превышать 5 мг 1 раз в день.

#### *Псориатический артрит*

Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы СУР3А4 (например, кетоконазол). Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СУР3А4 и сильному ингибированию СУР2С19 (например, флуконазол).

#### *Анкилозирующий артрит*

Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы СУР3А4 (например, кетоконазол). Рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СУР3А4 и сильному ингибированию СУР2С19 (например, флуконазол).

#### *Бляшечный псориаз*

Дозировка препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы СУР3А4 (например, кетоконазол). Дозировка препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СУР3А4 и сильному ингибированию СУР2С19 (например, флуконазол).

#### *Язвенный колит*

Для пациентов, получающих сильные ингибиторы СУР3А4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СУР3А4 и сильному ингибированию СУР2С19 (например, флуконазол), дозу препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР следует уменьшить до 5 мг 2 раза в сутки, если пациент принимает 10 мг 2 раза в сутки, дозу препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР следует уменьшить до 5 мг 1 раз в сутки, если пациент принимает 5 мг 2 раза в сутки.

#### *Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит*

У пациентов, получающих сильные ингибиторы СУР3А4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, которые приводят как к умеренному ингибированию СУР3А4, так и к сильному ингибированию СУР2С19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР составляет 5 мг 1 раз в день, если доза при нормальной функции почек составляет 5 мг 2 раза в день (см. разделы 4.4 и 5.2 ОХЛП).

#### Одновременное применение с индукторами цитохрома P450 (СУР3А4)

Одновременное применение препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР и мощных индукторов изофермента СУР3А4 (например, рифампицина) может приводить к снижению или утрате клинической эффективности (см. раздел 4.5 ОХЛП). Одновременное применение препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР и мощных индукторов изофермента СУР3А4 не рекомендуется.

#### Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$ лет)

Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется.

Пациенты пожилого возраста, в целом, подвержены повышенному риску возникновения нежелательных явлений, которые имеют более тяжелую степень, поэтому при лечении пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.8 ОХЛП).

### Дети

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей до 18 лет не исследовались, за исключением пациентов с пЮИА от 2 до 18 лет.

### Применение у женщин с репродуктивным потенциалом

Женщинам с репродуктивным 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 грудного вскармливания

## **Консультирование пациентов**

**Важно обсудить риски, связанные с использованием 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.iibr.ru](http://www.iibr.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 груди или боль в верхней части спины, отек ноги или руки, боль или болезненность в ноге, покраснение или побледнение ноги или руки во время приема препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, так как это может быть признаком тромба в легких или венах;
- Возможные симптомы аллергических реакций, такие как стеснение в груди, свистящее дыхание, сильное головокружение или предобморочное состояние, отек губ, языка или горла, зуд или кожная сыпь при приеме препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР или вскоре после приема препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР;
- Развитие симптомов инфекции, таких как лихорадка, постоянный кашель, потеря веса или чрезмерная усталость;
- Развитие симптомов опоясывающего герпеса, таких как болезненная сыпь или волдыри;
- Возникновение тесного контакта с больным туберкулезом;
- Появление сильной боли или стеснения в груди (которая может распространяться на

руки, челюсть, шею и спину), одышка, холодный пот, легкое головокружение или внезапное головокружение, так как это может быть признаком сердечного приступа.

- Возникновение любого нового роста на коже или любых изменений в существующих родинках или пятнах;
- Развитие симптомов интерстициального заболевания легких, таких как одышка;
- Появление абдоминальных признаков и симптомов, таких как боль в животе, кровь в стуле или любые изменения в работе кишечника с лихорадкой;
- Пожелтение кожи, тошнота или рвота;
- Вакцинация: пациенты не должны получать определенные типы вакцин во время приема препарата 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](mailto:safety@iihr.ru)

[www.iihr.ru](http://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](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

[www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)