



2638744

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109012
Телефон: (499) 578 02 20; (499) 578 06 70; (495) 698 45 38
www.roszdravnadzor.gov.ru

18.11.2025 № 014-1145/25

На № _____ от _____

Об образовательных материалах по
безопасности лекарственного препарата
Тофацитиниб Кроно (тофацитиниб)

Субъектам обращения
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств образовательные материалы для специалистов системы здравоохранения и пациентов, разработанные ООО «Кронофарм» в качестве дополнительных мер минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата Тофацитиниб Кроно, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

Приложения: 1. Брошюра для медицинских специалистов на 28 л. в 1 экз.
2. Памятка для пациента на 2 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова

БРОШЮРА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

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

Руководство по применению лекарственного препарата Тофациитиниб Кроно

Показания к применению	Популяции, которые получают лечение с назначением лекарственного препарата Тофациитиниб Кроно
Ревматоидный артрит	Применение препарата Тофациитиниб Кроно в комбинации с метотрексатом (МТ) показано для лечения умеренного или тяжелого активного ревматоидного артрита (РА) у взрослых пациентов, у которых наблюдался неадекватный ответ или непереносимость одного или более базисных противоревматических препаратов. Тофациитиниб Кроно может назначаться в качестве монотерапии в случае непереносимости МТ или когда лечение МТ нецелесообразно.
Псориатический артрит	Применение препарата Тофациитиниб Кроно в комбинации с МТ показан для лечения активного псориатического артрита (ПсА) у взрослых пациентов, у которых наблюдался неадекватный ответ или непереносимость терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или с их непереносимостью.
Анкилозирующий спондилоартрит	Применение препарата Тофациитиниб Кроно показано для лечения взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС), у которых наблюдался неадекватный ответ на традиционную терапию.
Язвенный колит	Применение препарата Тофациитиниб Кроно показано для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с неадекватным ответом, потерей ответа или непереносимостью стандартной терапии либо биологических препаратов.

Ювенильный идиопатический артрит	Применение препарата Тофацитиниб Кроно показано для лечения активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (пЮОИА) (полиартрита с положительным [RF+] или отрицательным [RF-] ревматоидным фактором и распространенного олигоартрита), а также ювенильного псориатического артрита (юПсА) у пациентов в возрасте от 2-х лет, у которых наблюдался неадекватный ответ на предшествующую терапию БПВП.
Бляшечный псориаз	Тофацитиниб показан для лечения взрослых с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия.
Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19	Применение препарата Тофацитиниб Кроно для лечения новой коронавирусной инфекции, вызванной 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). Тофацитиниб должен применяться только у госпитализированных пациентов и под наблюдением врачей-специалистов, имеющих опыт лечения данного заболевания. Если выписка из стационара происходит до завершения 14-дневного периода лечения, прием тофацитиниба следует прекратить.

Руководство по дозированию лекарственного препарата Тофацитиниб Кроно

Показания к применению	Режим дозирования
Ревматоидный артрит	Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в сутки. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг два раза в сутки, в зависимости от клинического ответа на терапию.
Псориатический артрит	Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг два раза в сутки в комбинации со стандартными синтетическими БМАРП (ссБМАРП).
Анкилозирующий спондилоартрит	Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в сутки.
Бляшечный псориаз	Рекомендованная доза препарата Тофацитиниб Кроно для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки
Язвенный колит	Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Кроно для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым

активным язвенным колитом составляет 10 мг перорально два раза в сутки для индукционной терапии в течение не менее 8 недель, затем 5 мг или 10 мг два раза в сутки для поддерживающей терапии в зависимости от терапевтического ответа.

Индукционную терапию прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта к 16 неделе.

Для рефрактерных пациентов, таких как пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию ингибитором ФНО, следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения с применением поддерживающей дозы 10 мг два раза в сутки.

Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Тофацитиниб Кроно в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Тофацитиниб Кроно в дозе 10 мг два раза в сутки.

В целом, следует применять самую низкую эффективную дозу для поддержания терапевтического эффекта.

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

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

	У пациентов, у которых наблюдался ответ на лечение препаратом Тофацитиниб Кроно, терапия кортикостероидами может быть уменьшена и/или отменена в соответствии с методами лечения.				
Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19	Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Кроно для взрослых пациентов составляет 10 мг два раза в сутки в течение 14 дней.				
Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит	Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг два раза в сутки (см. таблицу 1 ниже). Таблица 1. Рекомендуемая дозировка препарата Тофацитиниб Кроно для пациентов с пЮИА в возрасте 2 лет и старше <table border="1"> <tr> <th>Масса тела (кг)</th><th>Режим дозирования</th></tr> <tr> <td>≥ 40</td><td>5 мг два раза в сутки</td></tr> </table> Эффективность и безопасность тофацитиниба в дозировке 5 мг два раза в сутки оценивалась у пациентов с пЮИА в возрасте от 2 лет до 18 лет.	Масса тела (кг)	Режим дозирования	≥ 40	5 мг два раза в сутки
Масса тела (кг)	Режим дозирования				
≥ 40	5 мг два раза в сутки				

Противопоказания к применению

- гиперчувствительность к тофацитинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в Общей характеристике лекарственного препарата;
- тяжелое нарушение функции печени;
- инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции);
- клиренс креатинина менее 40 мл/мин;
- одновременное применение живых вакцин;
- следует избегать одновременного применения препарата Тофацитиниб Кроно с биологическими препаратами, такими как, ингибиторы фактора некроза опухоли (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 мощные иммунодепрессанты, такие 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;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность (безопасность и эффективность не исследовались);
- период грудного вскармливания.

Тофацитиниб 10 мг два 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.

Применение лекарственного препарата Тофацитиниб Кроно у особых групп пациентов

Особые группы пациентов	Режим дозирования
Пожилые пациенты	Коррекции дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется. Учитывая повышенный риск развития серьезных инфекций, возникновения инфаркта миокарда и злокачественных новообразований при применении препарата Тофацитиниб Кроно у пациентов старше 65 лет, Тофацитиниб Кроно следует назначать только тогда, когда нет подходящих альтернативных методов лечения.
Пациенты с нарушением функции почек	Если дозировка препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг один раз в сутки. Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже. Если дозировка препарата Тофацитиниб Кроно составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг два раза в сутки. Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже. Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется коррекции дозы. <u>Ревматоидный артрит</u> Доза препарата Тофацитиниб Кроно не должна превышать 5 мг два раза в сутки у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе). <u>Псориатический артрит</u> У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе). <u>Анкилозирующий спондилоартрит</u> У пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени коррекция дозы препарата не требуется.

	Рекомендуемая доза препарата Тофациитиниб Кроно составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе). <u>Бляшечный псориаз</u> У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени доза препарата Тофациитиниб Кроно не должна превышать 5 мг два раза в сутки (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе). <u>Язвенный колит</u> У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. Для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) рекомендуемая доза препарата Тофациитиниб Кроно составляет 5 мг два раза в сутки, если при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 10 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза составляет 5 мг один раз в сутки, если бы при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 5 мг два раза в сутки. <u>Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит</u> У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. Для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) рекомендуемая доза препарата Тофациитиниб Кроно составляет 5 мг один раз в сутки, если бы при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 5 мг два раза в сутки. <u>Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19</u> У пациентов с нарушениями функции почек умеренной или тяжелой степени коррекция дозы необходима (см. таблицу 2 ниже). У пациентов с нарушениями функции почек легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Таблица 2. Коррекция дозы при нарушении функции почек <table border="1"> <tr> <th data-bbox="685 1736 1095 1897">Нарушение функции почек легкой степени (рСКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и < 90 мл/мин/1,73 м²)</th><th data-bbox="1095 1736 1542 1897">Без изменений</th></tr> </table>	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 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 два раза в сутки
Пациенты с нарушением функции печени	У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Если дозировка препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени составляет 5 мг один раз в сутки. Если дозировка препарата Тофацитиниб Кроно составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени составляет 5 мг два раза в сутки. Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже. <u><i>Ревматоидный артрит</i></u> У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Не следует применять Тофацитиниб Кроно у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Доза препарата Тофацитиниб Кроно не должна превышать 5 мг два раза в сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. <u><i>Псориаз</i></u> У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофацитиниб Кроно не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендованная доза препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени. <u><i>Анкилозирующий спондилоартрит</i></u> У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофацитиниб Кроно не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендованная доза препарата Тофацитиниб Кроно составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции средней степени. <u><i>Бляшечный псориаз</i></u> У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофацитиниб Кроно не рекомендуется принимать пациентам	

	с тяжелыми нарушениями функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени доза препарата Тофациитиниб Кроно не должна превышать 5 мг два раза в сутки. <u>Язвенный колит</u> У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофациитиниб Кроно не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени рекомендуемая доза препарата Тофациитиниб Кроно составляет 5 мг два раза в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза составляет 5 мг один раз в сутки при рекомендуемой дозе 5 мг два раза в сутки при нормальной печеночной функции. <u>Поллиартикулярный ювенильный идиопатический артрит</u> У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофациитиниб Кроно не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Для пациентов с нарушениями печеночной функции средней степени рекомендуемая доза препарата Тофациитиниб Кроно составляет 5 мг один раз в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 5 мг два раза в сутки. <u>Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19</u> Препарат Тофациитиниб Кроно 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 3 ниже. Таблица 3. Критерии коррекции дозы при нарушении функции печени <table border="1" data-bbox="685 1615 1542 1798"> <tr> <td data-bbox="685 1615 1093 1704">Нарушение функции печени легкой степени</td><td data-bbox="1093 1615 1542 1704">Без изменений</td></tr> <tr> <td data-bbox="685 1704 1093 1798">Нарушение функции печени средней степени</td><td data-bbox="1093 1704 1542 1798">5 мг два раза в сутки</td></tr> </table>	Нарушение функции печени легкой степени	Без изменений	Нарушение функции печени средней степени	5 мг два раза в сутки
Нарушение функции печени легкой степени	Без изменений				
Нарушение функции печени средней степени	5 мг два раза в сутки				
Пациенты детского возраста	Безопасность и эффективность препарата Тофациитиниб Кроно у детей младше 2 лет с пЮИА и юПсА не установлена. Данные отсутствуют.				

	Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей младше 18 лет с другими показаниями к применению (например, язвенный колит) не установлена. Данные отсутствуют.
Беременность и грудное вскармливание	Применение лекарственного препарата Тофацитиниб Кроно во время грудного вскармливания и при беременности противопоказано.
Женщины с репродуктивным потенциалом	Женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время лечения препарата тофацитиниб Кроно и по меньшей мере 4 недель после приема последней дозы препарата.

Перед назначением лекарственного препарата Тофацитиниб Кроно лечащему врачу необходимо:

- Обсудить с пациентом возможные риски, используя памятку для пациента и перечень контрольных вопросов перед началом лечения препаратом Тофацитиниб Кроно (дополнительную информацию смотрите в приложенном перечне контрольных вопросов).

Назначайте лекарственный препарат Тофацитиниб Кроно только в случае отсутствия других альтернативных методов лечения:

- у пациентов в возрасте 65 лет и старше (принимая во внимание повышенный риск развития серьезных инфекций, инфаркта миокарда, злокачественных новообразований и летального исхода у пациентов старше 65 лет при применении тофацитиниба;
 - у пациентов, с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, курение в настоящее время или в прошлом);
 - у пациентов, с факторами риска развития злокачественных новообразований (например, наличие злокачественной опухоли в настоящее время или злокачественное новообразование в анамнезе).
- Соблюдать осторожность при применении у пациентов с факторами риска ВТЭ.
 - Тщательно оценить риски и пользу лечения препаратом Тофацитиниб Кроно у пациентов с наиболее высоким риском развития серьезных инфекций, включая пациентов:
 - с рецидивирующими инфекциями,
 - с туберкулезом (ТБ) в анамнезе,
 - имеющих в анамнезе серьезные или оппортунистические инфекции,
 - которые проживали или путешествовали в районах эндемичных по ТБ или микозам, о с сопутствующими заболеваниями, которые могут предрасполагать к развитию инфекций, например, сахарный диабет.
 - Оценить вероятность и провести обследование пациента на наличие латентной или активной ТБ-инфекции. Пациентам с латентным ТБ перед назначением препарата тофацитиниб Кроно следует провести стандартную противотуберкулезную терапию.

Все пациенты, особенно с пЮИА и юПсА, должны быть привиты по возрасту необходимыми вакцинами в соответствии с локальными рекомендациями по иммунизации. В клинических исследованиях при применении тофацитиниба наблюдались случаи реактивации вирусной и герпес-вирусной инфекции (например, опоясывающий герпес). Риск возникновения опоясывающего герпеса, вероятно, выше у пациентов из Японии и Кореи, получающих тофацитиниб.

- Выполнить скрининг в отношении вирусных гепатитов в соответствии с клиническими рекомендациями.
- Оценить факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, в том числе в возрасте старше 65 лет, пациентов, которые курят или курили в прошлом, у пациентов с ишемической болезнью сердца и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Назначайте тофацитиниб только в том случае, если нет подходящих альтернативных методов лечения.

- Оценить факторы риска развития злокачественных новообразований у пациентов, в том числе в возрасте старше 65 лет, пациентов, которые курят или курили в прошлом, имеют другие факторы риска возникновения злокачественных новообразований (например, злокачественное новообразование в настоящее время или в анамнезе, кроме успешно вылеченного немеланомного рака кожи).

Назначайте тофацитиниб только в том случае, если нет подходящих альтернативных методов лечения.

- Проверить лабораторные показатели пациента, в том числе лимфоциты, нейтрофилы, гемоглобин, липиды и ферменты печени. Не рекомендуется начинать лечение у пациентов с:
 - Низким абсолютным числом лимфоцитов (<750 клеток/ мм^3);
 - Низким абсолютным числом нейтрофилов (<1000 клеток/ мм^3 у взрослых пациентов и <1200 клеток/ мм^3 у пациентов детского возраста);
 - Низким уровнем гемоглобина (<9 г/дл у взрослых пациентов и <10 г/дл у пациентов детского возраста).
- Выдать памятку, всем пациентам, получающим терапию препаратом Тофацитиниб Кроно.
- Рекомендовать пациентам держать данную памятку при себе в течение не менее 2 месяцев после приема последней дозы препарата Тофацитиниб Кроно.
- Контролировать лабораторные показатели:

Лабораторные показатели	Регулярный мониторинг	Значение лабораторного показателя	Рекомендуемые действия
Лимфоциты (АЧЛ)	Исходно затем каждые 3 месяца	750 и более клеток/ мм^3	Продолжить применение той же дозы

		В диапазоне от 500 до 750 клеток/мм ³ (подтверждено результатами повторного исследования)	Следует уменьшить дозу или прервать терапию. У пациентов, получающих Тофацитиниб Кроно в дозе 5 мг два раза в сутки применение препарата следует приостановить. У пациентов с ЯК, получающих Тофацитиниб Кроно в дозе 10 мг два раза в сутки, необходимо снизить дозу препарата до 5 мг два раза в сутки. Если АЧЛ выше 750, возобновите терапию согласно клинической целесообразности.
		Менее 500 клеток/мм ³ (подтверждено результатами)	Следует прекратить применение.
Нейтрофилы (АЧН)	Исходно, через 4-8 недель лечения, затем каждые 3 месяца	АЧН более 1000 клеток/мм ³	Продолжить применение той же дозы
		АЧН 500-1000 клеток/мм ³ (подтверждено результатами повторного исследования)	При стойком снижении в этом диапазоне следует уменьшить дозу или прервать терапию. У пациентов, получающих Тофацитиниб Кроно в дозе 5 мг два раза в сутки применение препарата следует прекратить. У пациентов с ЯК, получающих Тофацитиниб Кроно в дозе 10 мг два раза в сутки, необходимо снизить дозу препарата Тофацитиниб Кроно до 5 мг два раза в сутки. Если АЧН выше 1000 клеток/мм ³ , возобновите терапию согласно клинической целесообразности.
		АЧН менее 500 клеток/мм ³ (подтверждено результатами)	Следует прекратить применение
Гемоглобин	Исходно, через 4-8 недель	Снижение не более чем на 2 г/дл или уровень не	Продолжить применение той же дозы
	лечения, затем каждые 3 месяца	Снижение более чем на 2 г/дл или уровень менее 8,0 г/дл (подтверждено)	Прервать применение до нормализации уровня гемоглобина
Липиды	Через 8 недель после начала терапии	Не применимо	Ведение в соответствии с клиническими рекомендациями по коррекции гиперлипидемии
Ферменты печени	Рутинный мониторинг	Не применимо	С целью установления возможных случаев лекарственного поражения печени после начала лечения рекомендован регулярный контроль показателей функции печени и своевременное обследование в отношении причин повышения активности ферментов печени

Особые указания и меры предосторожности при применении лекарственного препарата Тофациитиниб Кроно

Препарат Тофациитиниб Кроно 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.

Особые указания

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-киназы 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 базисными противоревматическими препаратами (БПРП), такими как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкина (ИЛ)-1R, антагонисты ИЛ-6R, моноклональные антитела к CD-20, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты, например, азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.

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 базисными противоревматическими препаратами (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 базисными противоревматическими препаратами (БПРП) или высокоактивными иммунодепрессантами, например, азатиоприн и циклоспорин.

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 ревматоидным артритом 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 predispose к развитию инфекций. Также возможно развитие и иных серьезных инфекций, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, кокцидиомикоза).

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 тофацитиниба 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 тофацитинибом. Тофацитиниб 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 тофацитиниба 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.

Риск инфекции может повышаться при увеличении степени тяжести лимфопении. В этом случае при оценке индивидуального риска развития инфекции следует принимать во внимание количество лимфоцитов.

Туберкулез

Перед применением тофацитиниба 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 тофацитиниба 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 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. Перед началом терапии тофацитинибом следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита. В клинических исследованиях тофацитиниба у представителей японской и корейской национальностей отмечаются более частые случаи развития опоясывающего герпеса, чем у представителей других национальностей.

Частота появления опоясывающего герпеса может увеличиться у пациентов с длительным анамнезом ревматоидного артрита, которые ранее получали два и более биологических БПВП; у пациентов с АЧН менее 1000 клеток/мм³.

Венозная тромбоэмболия

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) наблюдалась у пациентов, принимавших тофацитиниб в клинических исследованиях и пострегистрационных отчетах.

Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоэмболических явлений до начала лечения и периодически во время лечения. Необходимо применять тофацитиниб с осторожностью у пожилых пациентов и у пациентов, имеющих другие факторы риска. 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.

Тофацитиниб в дозировке 10 мг два раза в сутки противопоказан пациентам с высоким риском легочной эмболии. Дополнительными факторами риска, которые следует учитывать

при определении риска развития легочной эмболии у пациента, являются пожилой возраст, ожирение, курение и иммобилизация.

Основные нежелательные сердечно-сосудистые явления (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 два раза в сутки, тофацитиниб 10 мг два раза в сутки или ингибитор ФНО. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE), 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. MACE, включая, инфаркт миокарда, чаще встречались у пожилых пациентов и пациентов, которые курят в настоящее время или в прошлом.

Следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов, пациентов, которые курят в настоящее время или в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания (за исключением рака кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ))

Перед началом терапии пациентов с существующим злокачественным новообразованием или данными о злокачественном новообразовании в анамнезе, кроме излеченного немеланомного рака кожи (НМРК), или при рассмотрении возможности продолжения терапии тофацитинибом у пациентов со злокачественным новообразованием следует учитывать риски и преимущества лечения тофацитинибом. Существует возможность, что тофацитиниб влияет на защиту организма от злокачественных новообразований.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов пожилого возраста, пациентов, которые курят или курили в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований.

Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)

Сообщалось о случаях развития РКНМ у пациентов, получающих терапию тофацитинибом. Поскольку частота РКНМ выше у пожилых людей и у пациентов с анамнезом РКНМ, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи.

Случаи перфорации органов ЖКТ

Тофацитиниб 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.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний

Пациенты с ревматоидным артритом подвержены повышенному риску возникновения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, и у таких пациентов следует контролировать факторы риска (например, артериальную гипертензию и гиперлипидемию) в рамках обычного стандартного лечения.

Ферменты печени

При лечении тофацитинибом у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения уровней печеночных ферментов. Следует с вниманием подходить к вопросу о

начале лечения тофацитинибом 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 тофацитинибом следует приостановить до исключения этого диагноза.

Вакцинации

Информация по вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим тофацитиниб, до настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с тофацитинибом. Рекомендуется, чтобы до начала применения тофацитиниба 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.

Интерстициальные заболевания легких

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

Консультирование пациентов

Врачу важно:

- выдавать памятки каждому пациенту, которому назначен Тофацитиниб Кроно;
- напоминать пациентам об использовании памятки для пациента;
- обсудить возможные риски с каждым пациентом и убедиться в понимании пациентом возникновения потенциальных рисков во время лечения;
- убедиться, что пациенты носят с собой памятки для пациента, особенно при посещении врачей и/или отделений неотложной помощи.

Сообщение о нежелательных реакциях

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



Кронофарм

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧА ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ТОФАЦИТИНИБ КРОНО

Пациент:

Дата:

Лечение тофацитинибом пациентов с ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом (ПсА), анкилозирующим спондилоартритом (АС), язвенным колитом (ЯК) или полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом (пЮИА), бляшечным псориазом и новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19 должно начинаться и контролироваться врачом-специалистом, имеющим опыт диагностики и лечения соответствующих заболеваний.

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

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

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

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

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

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

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

Перед назначением тофацитиниба пациентам проверьте следующие показатели:

✓ Есть ли у пациента какие-либо признаки нарушения функции печени (класс А, В, С по Чайлд-Пью)? Обратите внимание на следующее: • Тяжелая степень нарушения функции печени (класс С по Чайлд-Пью) => не рекомендуется принимать тофацитиниб; • Умеренная степень нарушения функции печени (класс В по Чайлд-Пью): ○ Ревматоидный артрит (РА), Псориатический артрит (ПсА) и Анкилозирующий спондилоартрит (АС) => прием дозы тофацитиниба следует снизить до 5 мг один раз в сутки; ○ Язвенный колит (ЯК) => если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 5 мг два раза в сутки, прием дозы препарата следует снизить до 5 мг один раз в сутки. Если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 10 мг два раза в сутки, дозу препарата необходимо снизить до 5 мг два раза в сутки ○ Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА) => в случаях, если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 5 мг два раза в сутки, дозу тофацитиниба следует снизить до 5 мг или до эквивалентной ей дозы, рассчитанной по массе тела один раз в сутки. • Легкая степень нарушения функции печени (класс А по Чайлд-Пью) => коррекции дозы препарата не требуется.	Да ☐ Нет ☐
✓ Есть ли у пациента какие-либо признаки нарушения функции почек (на основании клиренса креатинина)? Обратите внимание на следующее: • Тяжелая степень нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин): ○ При РА, ПсА и АС => дозу тофацитиниба следует снизить до 5 мг один раз в сутки; ○ При ЯК => если рекомендуемой дозой при нормальной функции почек является 5 мг два раза в сутки, дозу препарата следует снизить до 5 мг один раз в сутки. Если рекомендуемой дозой при нормальной функции почек является 10 мг два раза в сутки, дозу препарата необходимо снизить до 5 мг два раза в	Да ☐ Нет ☐

сутки. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек должны продолжать получать сниженную дозу препарата даже после гемодиализа: ○ При пЮИА => если рекомендуемая доза при нормальной функции почек составляет 5 мг два раза в сутки, дозу тофацитиниба следует снизить до 5 мг или до эквивалентной ей дозы, рассчитанной по массе тела один раз в сутки. • Легкая степень (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) или умеренная степень нарушения функции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) => коррекции дозы препарата не требуется.	
✓ Пациентка в настоящее время беременна? ✓ Пациентка планирует беременность? ✓ Сообщили ли Вы пациентам женского пола о том, что: • Применение тофацитиниба противопоказано во время беременности? • Женщины с репродуктивным потенциалом должны использовать эффективные средства контрацепции во время терапии тофацитинибом и по меньшей мере 4 недель после приема последней дозы препарата?	Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐
✓ Кормит ли пациентка грудью? ✓ Планирует ли пациентка грудное вскармливание? ✓ Сообщили ли Вы пациентам женского пола о том, что применение тофацитиниба во время грудного вскармливания противопоказано?	Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐
✓ Сообщили ли Вы, что если пациент в настоящее время принимает какие-либо биологические препараты или сильные иммунодепрессанты, то следует избегать лечения тофацитинибом? Обратите внимание на следующее: Следует избегать прием тофацитиниба в сочетании с биологическими препаратами, такими как антагонисты ФИО, антагонисты интерлейкина (IL)-1R, антагонисты IL-6R, моноклональные антитела к CD20, антагонисты IL-17, антагонисты IL-12/IL-23, антиинтегрины, селективные модуляторы костимуляции, а также с высокоактивными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, циклоспорин, 6-меркаптопурин и такролимус, из-за возможного усиления иммуносупрессии и увеличения риска развития инфекции.	Да ☐ Нет ☐
✓ Пациент старше 65 лет? Если да: ✓ Рассмотрели ли Вы альтернативные варианты лечения, учитывая повышенный риск возникновения серьезных	Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐

инфекций, ИМ, злокачественных новообразований и случаев летальных исходов? Обратите внимание на следующее: Пациентам старше 65 лет тофацитиниб следует назначать только, если нет других подходящих альтернативных вариантов лечения.	
✓ Пациент старше 65 лет, является курильщиком в настоящее время или курил в прошлом, или имеет в анамнезе атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания или другие сердечно-сосудистые факторы риска? Если да: ✓ Для этого пациента существуют какие-либо другие подходящие альтернативные методы лечения? Обратите внимание на следующее: Учитывая повышенный риск возникновения серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (включая ИМ), тофацитиниб следует назначать только, если нет подходящих альтернативных методов лечения.	Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐
✓ Обсудили ли Вы с пациентом, как распознать симптомы ИМ и необходимость своевременного обращения за медицинской помощью в случае их возникновения? Обратите внимание на следующее: Пациент должен знать о необходимости обращения за медицинской помощью в случае возникновения у него внезапной сильной боли или стеснения в грудной клетке (которые могут отдавать в руку, челюсть, шею и спину), нехватки воздуха, холодного пота, чувства тошноты или внезапного головокружения.	Да ☐ Нет ☐
✓ Пациент старше 65 лет, является курильщиком в настоящее время или курил в прошлом, или имеет другие факторы риска развития злокачественных новообразований (например, существующие в настоящее время или имеющиеся в анамнезе злокачественные новообразования, отличные от успешно вылеченного немеланомного рака кожи (НМРК)? Если да: ✓ Существуют ли для этого пациента какие-либо другие подходящие альтернативные методы лечения? Обратите внимание на следующее: В связи с повышенным риском возникновения новообразований, тофацитиниб следует назначать только, если нет подходящих альтернативных методов лечения.	Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐
✓ Есть ли у пациента какие-либо факторы риска возникновения ВТЭ? Обратите внимание на следующее:	Да ☐ Нет ☐

- У пациентов с известными факторами риска ВТЭ тофацитиниб следует применять с осторожностью, независимо от показаний к применению и дозировки. - Обратитесь к Брошюре для медицинских работников для получения информации о факторах риска возникновения ВТЭ. - Пациентам с РА с известными факторами риска ВТЭ рассмотрите возможность тестирования на уровень D-димер (маркер тромбообразования и фибринолизиса) примерно через 12 месяцев после начала лечения. Если результат теста на D- димер составляет > 2х ВГН (верхняя граница нормы), убедитесь, что терапевтическая польза продолжения лечения тофацитинибом превышает риск.	
✓ Обсудили ли Вы с пациентом, как распознать симптомы ВТЭ и необходимость своевременного обращения за медицинской помощью в случае их возникновения? Обратите внимание на следующее: - Пациент должен знать о необходимости обращения за медицинской помощью в случае внезапного возникновения одышки или затрудненного дыхания, боли в грудной клетке или боли в верхней части спины, отека ног или рук, боли или болезненной чувствительности в ноге, покраснения или изменения цвета кожи ног или рук во время терапии препаратом Тофацитиниб Кроно. - Пациенты с признаками и симптомами ВТЭ должны быть своевременно обследованы, и прием тофацитиниба следует прекратить у пациентов с подозрением на ВТЭ, независимо от дозировки или показаний к применению.	Да ☐ Нет ☐
✓ Есть ли у пациента какие-либо активные инфекции, включая локальные инфекции? Обратите внимание на следующее: - Не следует начинать лечение тофацитинибом пациентов с активным ТБ, серьезными инфекциями, например, сепсисом, или с оппортунистическими инфекциями. - Перед началом терапии тофацитинибом следует рассмотреть риски и пользу лечения у пациентов: - с рецидивирующими инфекциями, - после контакта с пациентом с диагнозом туберкулез (ТБ) в анамнезе, - имеющих в анамнезе серьезные или оппортунистические инфекции, - которые жили или посещали районы эндемичные по ТБ или микозам	Да ☐ Нет ☐

с сопутствующими заболеваниями, которые могут предрасполагать к развитию инфекций (например, имеющих в анамнезе хронические заболевания легких).	
✓ Оценена ли у пациента вероятность наличия латентного или активного ТБ и проведены ли необходимые исследования? Обратите внимание на следующее: • Перед и в соответствии с необходимыми рекомендациями во время применения тофацитиниба пациентам должна проводиться оценка вероятности и исследования на наличие латентного и активного ТБ • Перед применением тофацитиниба пациентам с латентным ТБ следует провести стандартную антимикобактериальную терапию • Противотуберкулезную терапию следует рассматривать для пациентов с латентным или активным ТБ в соответствии с необходимыми рекомендациями.	Да ☐ Нет ☐
✓ Проинформировали ли Вы пациентов, принимающих тофацитиниб, что при приеме препарата наблюдались случаи реактивации вирусных инфекций? Обратите внимание на следующее: Получающие тофацитиниб пациенты, имеющие японское или корейское происхождение, либо пациенты с длительно текущим РА, которые ранее получали лечение двумя и более биологическими БПВП (базисными противовоспалительными препаратами.), либо пациенты с абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) менее 1000 клеток/мм³, либо пациенты, получающие дозу препарата 10 мг два раза в сутки, могут быть подвержены повышенному риску возникновения опоясывающего герпеса.	Да ☐ Нет ☐
✓ Имеется ли у пациента в анамнезе дивертикулит? Обратите внимание на следующее: • Тофацитиниб следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов желудочно-кишечного тракта (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе, у пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами и / или нестероидными противовоспалительными средствами.	Да ☐ Нет ☐
✓ Наблюдается ли у пациента повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ)? Обратите внимание на следующее:	Да ☐ Нет ☐

- У пациентов с повышением АЛТ или АСТ следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о начале терапии тофацитинибом - После начала лечения рекомендуется регулярный контроль показателей функции печени и незамедлительное установление возможных причин повышения уровня ферментов печени для выявления потенциальных случаев лекарственного поражения печени.	
✓ Была ли проведена необходимая вакцинация у пациента в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации? Обратите внимание на следующее: - Рекомендуется, чтобы до начала применения тофацитиниба все пациенты, особенно пациенты с полиартикулярным ЮИА (пЮИА) и юПсА, были привиты по возрасту всеми вакцинами в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с терапией тофацитинибом. При принятии решения об использовании живых вакцин перед лечением необходимо учитывать имеющуюся иммуносупрессию у конкретного пациента. - В соответствии с рекомендациями по вакцинации следует рассмотреть вопрос о профилактической вакцинации против опоясывающего герпеса. Особое внимание следует уделять пациентам с длительно текущим РА, которые ранее получали терапию двумя или более биологическими БПВП. Если вводится живая вакцина против опоясывающего герпеса, ее следует вводить только пациентам с известным анамнезом в отношении ветряной оспы или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы (ВВО). Если наличие ветряной оспы в анамнезе считается сомнительным или ненадежным, рекомендовано проведение анализа на наличие антител к ВВО. - Вакцинацию живыми вакцинами следует проводить не менее чем за 2 недели, а предпочтительнее за 4 недели до начала терапии тофацитинибом либо в соответствии с действующими рекомендациями по вакцинации при применении иммуномодулирующих лекарственных средств, таких как тофацитиниб.	Да ☐ Нет ☐
Обсуждение с пациентами	

Обсудили ли Вы с пациентом пользу и риск терапии тофацитинибом?	Да ☐ Нет ☐
Вы выдали карточку-памятку пациенту?	Да ☐ Нет ☐
Вы обсудили с пациентом, как пользоваться карточкой-памяткой?	Да ☐ Нет ☐

ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧА ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ТОФАЦИТИНИБ КРОНО

Пациент:

Дата:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

✓ Для этого пациента существуют какие-либо другие подходящие варианты лечения? Обратите внимание на следующее: Учитывая повышенный риск возникновения новообразований, тофацитиниб следует назначать только, если нет подходящих альтернативных методов лечения.	Да ☐ Нет ☐
✓ Есть ли у пациента какие-либо факторы риска возникновения ВТЭ? Обратите внимание на следующее: - У пациентов с известными факторами риска возникновения ВТЭ тофацитиниб следует применять с осторожностью, независимо от показаний к применению и дозировки. - Обратитесь к Брошюре для медицинских работников для получения информации о факторах риска возникновения ВТЭ. Пациенты с признаками и симптомами ВТЭ должны быть своевременно обследованы, и прием тофацитиниба следует прекратить у пациентов с подозрением на ВТЭ, независимо от дозировки или показаний к применению.	Да ☐ Нет ☐
✓ Пациентам с РА с известными факторами риска ВТЭ Вы назначили тестирование на уровень D-димер (маркер тромбообразования и фибринолизиса) примерно через 12 месяцев после начала лечения?	Да ☐ Нет ☐
✓ Результат теста на D-димер составляет >2х ВГН (верхняя граница нормы)?	Да ☐ Нет ☐
✓ Если да, то в таком случае терапевтическая польза продолжения лечения тофацитинибом превышает риск?	Да ☐ Нет ☐
✓ При лечении пациентов с язвенным колитом (ЯК), у которых отмечена потеря ответа на поддерживающую терапию тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки, приняли ли Вы во внимание следующее: - Пациентам с ЯК, у которых отсутствует повышенный риск развития ВТЭ, значимых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (ЗССНЯ) и новообразований, тофацитиниб может быть рекомендован в дозе 10 мг два раза в сутки перорально, если у пациента нет ответа на лечение альтернативной терапией против язвенного колита, такой как лечение ингибитором фактора некроза опухолей (ингибитор ФНО). - Лечение тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки для поддержания терапии не рекомендовано у пациентов с ЯК, у которых известны наличие факторов риска возникновения ВТЭ.	Да ☐ Нет ☐

ЗССНЯ, новообразований, за исключением случаев, когда нет подходящих альтернативных методов лечения.	
✓ Имеются ли у пациента какие-либо впервые возникшие признаки симптомов инфекции? Обратите внимание на следующее: - Во время применения тофацитиниба у пациентов должна проводиться оценка вероятности и обследование на наличие латентной или активной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями. При возникновении новой инфекции во время терапии, примите следующие рекомендуемые меры: - Прекратите лечение тофацитинибом - Проведите своевременное и полное диагностическое обследование, необходимое у иммунокомпрометированных пациентов. Начните необходимую антибактериальную терапию. - Тщательно наблюдайте за состоянием пациента и количеством нейтрофилов.	Да ☐ Нет ☐
✓ Имеются ли у пациента какие-либо впервые возникшие признаки или симптомы нарушений со стороны брюшной полости? Обратите внимание на следующее: Пациенты с впервые возникшими признаками и симптомами нарушений со стороны брюшной полости должны быть своевременно обследованы с целью раннего выявления перфорации органов желудочно-кишечного тракта.	Да ☐ Нет ☐
✓ Имеются ли у пациента какие-либо впервые возникшие или усугубившиеся признаки, или симптомы интерстициальной болезни легких? Обратите внимание на следующее: Следует соблюдать осторожность при ведении пациентов с хроническими заболеваниями легких в анамнезе, так как они могут быть более склонны к развитию инфекций. У пациентов, получающих терапию тофацитинибом, регистрировались случаи интерстициальных заболеваний легких (некоторые из которых привели к летальному исходу).	Да ☐ Нет ☐
✓ Проводился ли мониторинг уровня гемоглобина? Обратите внимание на следующее: - Если снижение не более (или равно) чем на 2 г/дл или уровень не менее 9,0 г/дл, следует продолжать применение этой же дозы. - Если снижение более чем на 2 г/дл или уровень менее 8,0 г/дл (подтверждено повторным анализом) применение	Да ☐ Нет ☐

	тофацитиниба должно быть приостановлено до нормализации уровня гемоглобина. Уровень гемоглобина следует контролировать на начальном этапе и после 4-8 недель лечения, а затем каждые 3 месяца.		
	✓ Проводился ли мониторинг уровня ферментов печени? Обратите внимание на следующее: Для выявления потенциальных случаев лекарственного поражения печени рекомендован регулярный контроль показателей функции печени, позволяющий быстро устанавливать возможные причины повышения уровня ферментов печени. При подозрении на лекарственное поражение печени применение тофацитиниба должно быть приостановлено до исключения этого диагноза.	Да ☐ Нет ☐	

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА**Тофацитиниб Кроно**

Дополнительную информацию смотрите в листке-вкладыше препарата Тофацитиниб Кроно. Применяйте препарат Тофацитиниб Кроно только в соответствии с рекомендациями, представленными в листке-вкладыше.

Данная памятка содержит важную информацию о безопасности лекарственного препарата Тофацитиниб Кроно.

Храните эту памятку при себе и показывайте ее любому специалисту системы здравоохранения, участвующему в Вашем лечении. Если Вы прекратите принимать препарат Тофацитиниб Кроно, держите эту Памятку при себе в течение как минимум 2 месяцев после приема последней дозы препарата.

Сообщите своему лечащему врачу обо всех препаратах, которые Вы принимаете, недавно принимали или планируете начать принимать. При совместном применении препарата Тофацитиниб Кроно с другими препаратами, включая метотрексат, может увеличиваться риск развития нежелательных реакций, иммуносупрессий и инфекций.

При приеме препарата Тофацитиниб Кроно может возрастать риск развития инфекций, и некоторых видов злокачественных новообразований (включая рак легкого, лимфому и немеланомный рак кожи)

Пациенты в возрасте 65 лет и старше могут быть подвержены повышенному риску развития инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний и развитию некоторых видов злокачественных новообразований. Ваш лечащий врач может принять решение, что препарат Тофацитиниб Кроно Вам не подходит.

Во время лечения препаратом Тофацитиниб Кроно немедленно сообщите своему лечащему врачу, если у Вас:

- Внезапно возникла одышка или затрудненное дыхание, боль в грудной клетке или боль в верхней части спины, появился отек ног или рук, боль или болезненные ощущения в ногах либо покраснение или изменение цвета кожи ног или рук, так как это может быть признаками образования тромба в легких или венах.
- Возникли такие симптомы инфекции, как лихорадка, затяжной кашель, потеря массы тела либо повышенная усталость.
- Возникли любые симптомы опоясывающего герпеса, например, болезненная кожная сыпь или волдыри.
- Был контакт с больным туберкулезом, либо жили или недавно посещали эндемичные районы по туберкулезу.
- Появилась сильная боль или чувство давления в грудной клетке (которые могут распространяться в руки, челюсть, шею или спину), чувство нехватки воздуха, холодный пот, чувство тошноты или внезапное головокружение.
- Увеличились какие-либо лимфатические узлы на шее, в подмышечных впадинах или в паху; возникло постоянное чувство усталости; жар; ночная потливость; длительный или нарастающий кашель; затрудненное дыхание; охриплость голоса или свистящее дыхание; либо необъяснимая потеря веса.
- Отмечается рост какого-либо нового образования на коже или какие-либо изменения имеющихся родинок или пятен.

- Возникли симптомы интерстициальных заболеваний легких, такие как одышка.
- Возникли признаки и симптомы со стороны брюшной полости, такие как боль в желудке, боль в области живота, кровь в кале или какие-либо изменения в работе кишечника с повышением температуры.
- Пожелтела кожа, появилась тошнота или рвота.

Во время лечения препаратом Тофацитиниб Кроно сообщите своему лечащему врачу, если Вы:

- Планируете вакцинироваться. Во время лечения препаратом **Тофацитиниб Кроно** Вам не следует получать некоторые типы вакцин.
- Забеременели или планируете беременность.
- Тофацитиниб Кроно нельзя использовать во время беременности. Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные средства контрацепции во время лечения препаратом Тофацитиниб Кроно и по меньшей мере в течение 4-х недель после приема последней дозы препарата.
- Женщинам не следует кормить грудью во время лечения препаратом **Тофацитиниб Кроно**.

Если Вы наблюдаете у себя развитие нежелательных реакций, сообщите об этом своему лечащему врачу, фармацевту или другому медицинскому работнику.

ФИО пациента	
ФИО лечащего врача	
Телефон лечащего врача	
Дата начала терапии препаратом Тофацитиниб Кроно	