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

2644777

26.10.2026 № 01и-1258/26

На № _____ от _____

Субъекты обращения
лекарственных средств

Об информационных материалах
по безопасному применению
лекарственного препарата
КСЕЛТИЦИН® (тофацитиниб)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств обновленные информационные материалы для специалистов системы здравоохранения и пациентов, разработанные АО «Р-Фарм» в качестве дополнительных мер минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата КСЕЛТИЦИН® (тофацитиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

Приложения: 1. Памятка для пациента на 1 л. в 1 экз.
2. Руководство для врачей на 17 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова

КСЕЛТИЦИН (тофацитиниб)

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

КСЕЛТИЦИН (тофацитиниб)

Данная памятка содержит важную информацию о безопасности применения препарата КСЕЛТИЦИН

Если эта информация Вам непонятна, обратитесь к Вашему лечащему врачу. Носите памятку с собой и показывайте ее любому врачу, принимающему участие в Вашем лечении. После прекращения лечения препаратом КСЕЛТИЦИН держите эту памятку при себе не менее 2 месяцев после применения последней дозы препарата КСЕЛТИЦИН.

Дополнительную информацию см. в листке-вкладыше препарата КСЕЛТИЦИН. Применяйте препарат КСЕЛТИЦИН только в соответствии с рекомендациями, представленными в листке-вкладыше.

Сообщите своему лечащему врачу обо всех препаратах, которые Вы принимаете, недавно принимали или планируете начать принимать, в том числе о рецептурных и безрецептурных препаратах, витаминах и растительных добавках. *При совместном применении препарата КСЕЛТИЦИН с другими препаратами, включая метотрексат, может увеличиваться риск развития нежелательных реакций, иммуносупрессий и инфекций.*

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

ФИО пациента	
ФИО лечащего врача	
Телефон лечащего врача	
Дата начала терапии препаратом КСЕЛТИЦИН	

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 КСЕЛТИЦИН Вам не подходит.

Во время лечения препаратом КСЕЛТИЦИН 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 жар, длительный кашель, потеря массы тела либо повышенная усталость.
- Возникли любые симптомы опоясывающего герпеса, например, болезненная кожная сыпь или волдыри.
- Был тесный контакт с больным туберкулезом.
- 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 КСЕЛТИЦИН сообщите своему лечащему врачу, если Вы:

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

Если Вы наблюдаете у себя развитие нежелательных реакций, сообщите об этом своему лечащему врачу.

Руководство для врачей
КСЕЛТИЦИН (тофацитиниб),
таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг.

- **Данное Руководство для врачей (далее – Руководство) является мерой по минимизации рисков и содержит важную информацию о безопасности.**
- **Руководство направлено на предоставление рекомендаций врачам в отношении порядка назначения лекарственного препарата КСЕЛТИЦИН, включая оценку индивидуальных характеристик пациента, контроля и мониторинга с целью минимизации рисков, консультирования пациентов, а также в отношении порядка предоставления информации о выявленных нежелательных реакциях.**

Цель Руководства – информирование врачей о возможных способах минимизации важных рисков, связанных с приемом тофацитиниба.

Используйте данный буклет вместе с памяткой для пациента. Предоставьте копии памятки для пациента всем пациентам, получающим ЛП КСЕЛТИЦИН.

Пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП) КСЕЛТИЦИН для получения полной информации о назначении данного лекарственного препарата.

Содержание

Содержание 2

Показания к применению препарата КСЕЛТИЦИН 3

Противопоказания к применению 4

Особые указания и меры предосторожности перед назначением и при применении препарата КСЕЛТИЦИН 5

Применение у особых категорий пациентов 13

Консультирование пациентов 15

Сообщение о нежелательных реакциях 17

Показания к применению препарата КСЕЛТИЦИН

Ревматоидный артрит

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

Псориатический артрит

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

Анкилозирующий спондилоартрит

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

Язвенный колит

Тофацитиниб показан для лечения взрослых пациентов с язвенным колитом (ЯК) средней и тяжелой степени с неадекватным ответом, потерей ответа или непереносимостью стандартной терапии или биологических средств.

Ювенильный идиопатический артрит

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

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

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

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

Противопоказания к применению

- Гиперчувствительность к тофацитинибу или к любому из вспомогательных веществ.
- Активный туберкулез, тяжелые инфекции, такие как сепсис, или оппортунистические инфекции
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность и период грудного вскармливания.

Особые указания и меры предосторожности перед назначением и при применении препарата КСЕЛТИЦИН

Лечение тофацитинибом должно начинаться и контролироваться врачами-специалистами, имеющими опыт диагностики и лечения соответствующих состояний.

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

У пациентов, получавших тофацитиниб в ходе клинических исследований, сообщалось о развитии серьезных случаев венозной тромбоэмболии (ВТЭ), включая ТЭЛА (некоторые приводили к летальному исходу), тромбоза глубоких вен (ТГВ), в т.ч. дозозависимое повышение риска ВТЭ по сравнению с ингибиторами ФНО-а. Регистрировались случаи серьезных инфекций, повышение сердечно-сосудистого риска (исключая инфаркт миокарда), случаи инфарктов миокарда, опоясывающего лишая, туберкулеза и других оппортунистических инфекций, злокачественных новообразований (включая лимфому и рак легких), перфораций желудочно-кишечного тракта, интерстициальных заболеваний легких, лабораторные отклонения, повышение показателя смертности от всех причин.

У следующих групп пациентов препарат КСЕЛТИЦИН следует использовать только в случае, если отсутствует подходящее альтернативное лечение:

- **65 лет и старше;**
- **пациенты с историей атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания или другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, курильщики в настоящее время или в прошлом в течение длительного времени);**
- **пациенты с факторами риска злокачественных новообразований (например, злокачественные новообразования в настоящее время или в анамнезе).**

Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением на предмет любых признаков и симптомов, лабораторных отклонений для раннего выявления этих рисков.

Венозная тромбоэмболия

У пациентов, принимавших тофацитиниб, наблюдались серьезные случаи венозной тромбоэмболии (ВТЭ), включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), в некоторых случаях с летальным исходом, а также тромбоз глубоких вен. В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось дозозависимое повышение риска ВТЭ при применении тофацитиниба в сравнении с применением ингибиторов ФНО. Большинство этих событий были серьезными, некоторые случаи ТЭЛА привели к летальным исходам.

Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоэмболических явлений до начала лечения и периодически во время лечения.

Факторы риска ВТЭ включают:

- ВТЭ в анамнезе;
- обширное хирургическое вмешательство;
- длительная иммобилизация;
- инфаркт миокарда (в течение последних 3 месяцев);
- сердечная недостаточность;
- применение комбинированных гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии;
- наследственные нарушения свертывания крови;
- злокачественные новообразования.

Также следует учитывать дополнительные факторы риска ВТЭ, такие как возраст, ожирение (ИМТ ≥ 30), сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение. Во время лечения тофацитинибом следует периодически проводить повторную оценку пациентов для анализа изменения риска ВТЭ.

Не рекомендуется применение препарата КСЕЛТИЦИН 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 ВТЭ, за исключением случаев, когда нет подходящего альтернативного метода лечения.

Пациенты должны быть проинформированы о возможных симптомах ВТЭ и о необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью в случае возникновения этих симптомов. Пациенты с признаками и симптомами ВТЭ должны быть своевременно обследованы, и прием препарата КСЕЛТИЦИН следует прекратить у пациентов с подозрением на ВТЭ, независимо от дозировки или показаний к применению.

Тофацитиниб следует применять только у взрослых госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, которые получают антикоагулянтную профилактику ВТЭ. Не следует применять эстрогенсодержащие контрацептивы в течение 48 часов до начала лечения или во время лечения. При появлении клинических признаков ТГВ/ТЭЛА прием тофацитиниба следует прекратить, пациентов следует незамедлительно обследовать и назначить соответствующее лечение.

Серьезные инфекции

У пациентов, получающих иммуномодуляторы, включая биологические препараты и тофацитиниб, отмечены серьезные инфекции (иногда с летальным исходом), вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями.

Наиболее частыми серьезными инфекциями, которые наблюдались при применении тофацитиниба, были пневмония, опоясывающий герпес, инфекции мочевыводящих путей. Среди оппортунистических инфекций при применении тофацитиниба регистрировались туберкулез и другие микобактериальные инфекции, криптококкоз, гистоплазмоз, кандидоз пищевода, мультидерматомный опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция, ВК-вирусные инфекции и листериоз. У некоторых пациентов чаще наблюдались диссеминированные, а не местные инфекции. Приём сопутствующих иммуномодулирующих препаратов, таких как МТ или кортикостероиды, в дополнение к РА или псориатическому артриту, могут предрасполагать к развитию инфекций. Также могут возникать другие серьезные инфекции, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, кокцидиоидомикоз). Риск оппортунистических инфекций был выше в регионах Азии.

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после лечения препаратом КСЕЛТИЦИН. Если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис, лечение препаратом КСЕЛТИЦИН необходимо прекратить. У пациента, у которого при лечении препаратом КСЕЛТИЦИН развилась повторная инфекция, следует провести своевременное и полное диагностическое обследование, необходимое у иммунокомпрометированных больных, начать соответствующую противомикробную терапию с тщательным наблюдением за состоянием пациента.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата КСЕЛТИЦИН у следующих групп пациентов:

- пожилые люди и пациенты с сахарным диабетом, учитывая дополнительный риск развития инфекций в данных группах.
- пациенты с хроническими заболеваниями легких в анамнезе, поскольку они могут быть более чувствительны к появлению инфекций.
- пациенты с лимфопенией.

У пациентов старше 65 лет КСЕЛТИЦИН следует использовать только в том случае, если нет других подходящих альтернативных методов лечения.

За исключением новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, **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 леченого туберкулеза;
- подтвержденные HBV, HCV или ВИЧ инфекции.

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

- с активными серьезными инфекциями, кроме новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2;
- с хронической или рецидивирующей инфекцией;
- после контакта с больным туберкулезом;
- с наличием тяжелой или оппортунистической инфекции в анамнезе;

Препарат КСЕЛТИЦИН противопоказан пациентам с тяжелыми инфекциями, активными инфекциями, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания.

Туберкулез

Также **перед применением препарата КСЕЛТИЦИН** следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной **туберкулезной** инфекции в соответствии с локальными рекомендациями.

Пациенты с латентным туберкулезом **перед началом терапии препаратом КСЕЛТИЦИН** подлежат стандартной антимикобактериальной терапии. 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.

Реактивация вирусных инфекций

Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) наблюдались у пациентов, получавших тофацитиниб.

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 КСЕЛТИЦИН следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита.

Частота появления опоясывающего герпеса может увеличиться у следующих категорий пациентов:

- у представителей японской и корейской национальностей отмечаются более частые случаи развития опоясывающего герпеса, чем у представителей других национальностей;
- у пациентов с длительным анамнезом РА, которые ранее получали два и более биологических БПВП;
- у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) менее 1000 клеток/мм^3;
- у пациентов с ЯК, получавшие препарат в дозе 10 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой.

Основные серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)

У взрослых пациентов, принимавших тофацитиниб, наблюдались нежелательные сердечно-сосудистые события

В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов РА в возрасте 50 лет и старше, по меньшей мере с одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска, при применении тофацитиниба наблюдалась повышенная частота возникновения инфаркта миокарда по сравнению с ингибиторами ФНО-а.

Пациентам старше 65 лет, пациентам, которые в настоящее время или в прошлом длительное время курили, а также пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, тофацитиниб следует применять только в том случае, если отсутствуют подходящие альтернативы лечения.

Пациентам необходимо объяснить, как распознавать возможные симптомы возникновения инфаркта миокарда, и в случае выявления таковых незамедлительно обратиться за медицинской помощью

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания

Существует вероятность, что КСЕЛТИЦИН влияет на защиту организма от злокачественных новообразований.

В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска, при применении тофацитиниба по сравнению с

ингибиторами ФНО-а наблюдалось увеличение частоты возникновения злокачественных новообразований, в частности немеланомного рака кожи, рака легкого и лимфомы.

Возникновение немеланомного рака кожи, рака легкого и лимфомы у пациентов, получавших тофацитиниб, также наблюдались в других клинических исследованиях и в пострегистрационном применении.

В клинических исследованиях и в пострегистрационном применении отмечались другие злокачественные новообразования, такие как рак молочной железы, меланома, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы.

У пациентов старше 65 лет, пациентов, которые в настоящее время или в прошлом длительное время курили, и пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований (например, текущее злокачественное новообразование или злокачественные новообразования в анамнезе, отличные от успешно вылеченного немеланомного рака кожи) тофацитиниб следует применять только в том случае, если отсутствуют подходящие альтернативы лечения.

Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи.

Тофацитиниб 10 мг два раза в день для поддерживающего лечения **не рекомендуется** пациентам с ЯК, имеющим известные факторы риска ВТЭ, серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий и злокачественных новообразований, даже если нет подходящих альтернативных методов лечения.

Интерстициальная болезнь легких

Рекомендуется соблюдать осторожность пациентам с хроническими заболеваниями легких в анамнезе, поскольку они могут быть более подвержены инфекциям. Сообщалось о случаях интерстициальной болезни легких (некоторые из которых имели летальный исход) у пациентов, получавших тофацитиниб, в клинических исследованиях при РА и в постмаркетинговых условиях, хотя роль ингибирования янус-киназы неизвестна.

Известно, что пациенты азиатской расы с РА подвержены более высокому риску развития интерстициальной болезни легких, поэтому следует соблюдать осторожность при лечении этих пациентов.

Перфорация органов желудочно-кишечного тракта

В клинических исследованиях сообщалось о случаях перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хотя роль ингибирования янус-киназы в этих случаях неизвестна. Тофацитиниб следует назначать с осторожностью пациентам, подверженным повышенному риску перфорации органов ЖКТ (например, пациентам с дивертикулитом в анамнезе, пациентам, одновременно получающим терапию кортикостероидами и/или нестероидными противовоспалительными препаратами).

Пациенты с новыми симптомами или усугублением существующих симптомов со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ.

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 КСЕЛТИЦИН у пациентов с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/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 КСЕЛТИЦИН следует приостановить до исключения этого диагноза.

Вакцинация

Информация по вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим тофацитиниб, до настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом КСЕЛТИЦИН.

Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата КСЕЛТИЦИН все пациенты прошли 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.

Комбинированное применение с другими противоревматическими препаратами

Применение тофацитиниба не изучалось и его применения следует избегать у пациентов с РА в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПРП), такими как ингибиторы ФНО, антагонисты ИЛ-1Р, антагонисты ИЛ-6Р, моноклональные антитела к CD20 (анти-CD20), антагонисты IL-17, антагонисты IL-12/IL-23, антиинтегрины, селективные модуляторы костимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска инфекции.

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

Применение тофацитиниба в комбинации с ингибиторами фосфодиэстеразы 4-го типа не изучалось в клинических исследованиях тофацитиниба.

Мониторинг лабораторных показателей

Проверьте 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).

- Пациентам, получающим терапию препаратом КСЕЛТИЦИН, должна быть выдана памятка для пациента.

Лабораторные показатели	**Регулярный мониторинг**	**Значение лабораторного показателя**	**Рекомендуемые действия**
Лимфоциты (АЧЛ)	Исходно, затем каждые 3 месяца	750 и более клеток/мм^3 В диапазоне от 500 до 750 клеток/мм^3 (подтверждено результатами повторного исследования)	Продолжить применение той же дозы Следует уменьшить дозу или прервать терапию. У пациентов, получающих КСЕЛТИЦИН в дозе 5 мг два раза в сутки, применение препарата следует приостановить. У пациентов с ЯК, получающих КСЕЛТИЦИН в дозе 10 мг два раза в сутки, необходимо снизить дозу препарата КСЕЛТИЦИН до 5 мг два раза в сутки. Если АЧЛ выше 750, возобновите терапию согласно клинической целесообразности.
		Менее 500 клеток/мм^3 (подтверждено результатами повторного исследования)	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 КСЕЛТИЦИН в дозе 5 мг два раза в сутки, применение препарата следует прекратить. У пациентов с ЯК, получающих КСЕЛТИЦИН в дозе 10 мг два раза в сутки, необходимо снизить дозу препарата КСЕЛТИЦИН 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 повторного исследования)	Следует прекратить применение
Гемоглобин	Исходно, через 4-8 недель лечения, затем каждые 3 месяца	Снижение не более чем на 2 г/дл или уровень не менее 9,0 г/дл	Продолжить применение той же дозы Прервать применение до нормализации уровня гемоглобина

		Снижение более чем на 2 г/дл или уровень менее 8,0 г/дл (подтверждено повторным лабораторным анализом)	
Липиды	Через 8 недель после начала терапии	НП	Ведение в соответствии с клиническими рекомендациями по коррекции гиперлипидемии
Ферменты печени	Рутинный мониторинг	НП	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

АЧН=абсолютное число нейтрофилов; НП=не применимо

Применение у особых категорий пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется. Имеются ограниченные данные применения у пациентов 75 лет и старше. Учитывая повышенный риск серьезных инфекций, инфаркта миокарда и злокачественных новообразований при приеме тофацитиниба у пациентов старше 65 лет, тофацитиниб следует применять этим пациентам только в случае отсутствия подходящих альтернатив лечения.

Пациенты с нарушением функции почек

Если дозировка препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) составляет 5 мг один раз в сутки.

Если дозировка препарата КСЕЛТИЦИН составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг два раза в сутки.

Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) или средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) не требуется.

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены в разделе «Режим дозирования и способ применения» ОХЛП препарата КСЕЛТИЦИН.Критерии коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек приведены в разделе «Мониторинг лабораторных параметров» настоящего Руководства.

Препарат противопоказан пациентам с клиренсом креатинина менее 40 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (класс А по Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. Если дозировка препарата КСЕЛТИЦИН составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени (класс В по Чайлд-Пью) составляет 5 мг один раз в сутки.

Если дозировка препарата КСЕЛТИЦИН 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 в разделе «Режим дозирования и способ применения» ОХЛП препарата КСЕЛТИЦИН.

Критерии коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени приведены в разделе «Мониторинг лабораторных параметров» настоящего Руководства.

Препарат противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по Чайлд-Пью).

Применение у детей в возрасте до 18 лет

Исследований фармакокинетики, безопасности и эффективности тофацитиниба у детей не проводили, за исключением пациентов детского возраста с пЮИА.

Эффективность и безопасность тофацитиниба в дозировке 5 мг два раза в день оценивалась у пациентов с пЮИА в возрасте от 2 лет до 18 лет.

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей младше 18 лет с другими показаниями к применению (например, язвенный колит) не установлена. Данные отсутствуют.

Только у пациентов детского возраста: данные свидетельствуют о том, что терапевтическое улучшение проявляется в течение 18 недель после начала лечения тофацитинибом. Следует пересмотреть продолжение терапии у пациента, у которого не наблюдается терапевтического улучшения в течение этого периода времени.

Применение у беременных женщин и женщин в период лактации

Применение препарата КСЕЛТИЦИН во время беременности противопоказано.

Применение препарата КСЕЛТИЦИН во время грудного вскармливания противопоказано.

Применение у женщин с репродуктивным потенциалом

Женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время терапии препаратом КСЕЛТИЦИН и в течение по меньшей мере 4 недель после приема последней дозы препарата.

Консультирование пациентов

Важно! Обсудите с Вашим пациентом/его законным представителем риски, связанные с приемом препарата КСЕЛТИЦИН.

Для предупреждения пациентов о рисках при применении препарата КСЕЛТИЦИН разработана «Памятка для пациента», которая предоставляется врачам вместе с данным руководством для передачи пациентам.

- При назначении пациенту препарата КСЕЛТИЦИН предоставьте ему «Памятку для пациента».
- Напоминайте пациентам о необходимости использовать «Памятку для пациента».
- Обсудите с пациентом/его законным представителем риски при применении препарата КСЕЛТИЦИН и убедитесь, что пациент понимает возможные риска при применении препарата КСЕЛТИЦИН.
- Укажите пациенту/его законному представителю на необходимость показывать «Памятку для пациента» любому врачу или медицинскому работнику, участвующему в оказании медицинской помощи (например, в случае неотложной помощи).

Вам следует напомнить пациентам о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью, если у них возникнут какие-либо из следующих признаков и симптомов:

- Внезапная одышка или затрудненное дыхание, боль в грудной клетке или боль в верхней части спины, отек ноги или руки, боль или болезненные ощущения в ноге, покраснение или изменение цвета кожи ноги или руки, так как это может быть признаками образования 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 во время или вскоре после приема препарата КСЕЛТИЦИН.
- Возникли такие симптомы инфекции, как жар, длительный кашель, потеря массы тела либо повышенная усталость.
- Возникли любые симптомы опоясывающего герпеса, такие как болезненная кожная сыпь или волдыри.
- Был тесный контакт с больным туберкулезом.
- Появилась сильная боль или чувство давления в грудной клетке (которые могут распространяться в руки, челюсть, шею или спину), одышка, холодный пот, чувство тошноты или внезапное головокружение.
- Увеличились 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 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 органов 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.

- Вакцинация: пациенты не должны получать определенные типы вакцин во время приема препарата КСЕЛТИЦИН.
- Беременность или планирование беременности.

Врачам важно:

- Обсудить риски с каждым пациентом и убедиться, что пациент понимает потенциальные риски лечения.
- Предоставить «Памятку для пациента» каждому пациенту, которому назначен КСЕЛТИЦИН.
- Напомнить пациенту о необходимости носить «Памятку для пациента» с собой.

Сообщение о нежелательных реакциях

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

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

- **Российская Федерация**
  109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
  Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
  Телефон: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20
  Факс: +7 (495) 698-31-18
  Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
  или npr@roszdravnadzor.gov.ru
  https://roszdravnadzor.gov.ru/

- Кроме того, рекомендуем сообщить о предполагаемых нежелательных реакциях в компанию АО «Р-Фарм» любым удобным способом:
  123154, Россия, г. Москва, ул. Берзарина, д.19, корпус 1
  Телефон: +7 (495) 956-79-37, +7 (495) 956-79-38
  Электронная почта: safety@rpharm.ru

При сообщении о нежелательных реакциях, пожалуйста, предоставьте как можно больше информации, включая информацию об истории болезни, любых сопутствующих препаратах, дате и времени начала лечения, появления симптомов предполагаемой побочной реакции.