



2619989

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

05.05.2025 № 012-411/25

На № _____ от _____

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

Субъекты обращения
лекарственных средств

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

Приложение: 1. Памятка для пациента на 1 л. в 1 экз.
2. Руководство для специалистов здравоохранения на 15 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 двух 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 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 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-х 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, фармацевту или другому медицинскому работнику.



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

- Данное Руководство для специалистов здравоохранения (далее – Руководство) является мерой по минимизации рисков и содержит важную информацию о безопасности.
- Руководство направлено на предоставление рекомендаций специалистам здравоохранения 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 специалистов здравоохранения о возможных способах минимизации важных рисков, связанных с приемом тофацитиниба.

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 началом приема и при применении препарата КСЕЛТИЦИН®	5
Применение у особых категорий пациентов.....	10
Мониторинг лабораторных показателей ¹	11
Консультирование пациентов	13
Сообщение о нежелательных реакциях.....	15



Показания к применению препарата КСЕЛТИЦИН®

Ревматоидный артрит

Тофацитиниб показан для лечения взрослых пациентов ревматоидным артритом (РА) умеренной или высокой активности с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Псориатический артрит

Тофацитиниб показан для лечения взрослых пациентов с активным псориатическим артритом с неадекватным ответом на один или несколько БПВП.

Анкилозирующий спондилоартрит

Тофацитиниб показан для лечения взрослых пациентов с умеренной и высокой степени активности анкилозирующим спондилоартритом (АС) с неадекватным ответом на традиционную терапию.

Бляшечный псориаз

Тофацитиниб показан для лечения взрослых пациентов с хроническим бляшечным псориазом средней или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия.

Язвенный колит

Тофацитиниб показан для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с язвенным колитом (ЯК) средней и тяжелой степени с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна, 6- меркаптопурина или ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО).

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Тофацитиниб показан для лечения активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (пЮИА) у пациентов в возрасте 2 лет и старше.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

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



Противопоказания к применению

- Гиперчувствительность к тофацитинибу или к любому из вспомогательных веществ.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Инфицирование вирусом гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV- и HCV-инфекции).
- Одновременное применение живых вакцин.
- Следует избегать одновременного применения тофацитиниба с биологическими препаратами, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты интерлейкинов (ИЛ) (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-12/ИЛ-23, антиинтегрины, селективные костимулирующие 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.
- Беременность и период грудного вскармливания.

Тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки противопоказан пациентам, у которых есть одно или несколько из следующих состояний:

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



Особые указания и меры предосторожности перед началом приема 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 тромбоземболии (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.

Применение у пациентов в возрасте 65 лет и старше

Учитывая повышенный риск серьезных инфекций, инфаркта миокарда, злокачественных новообразований и смертности от всех причин при применении тофацитиниба у пациентов старше 65 лет, тофацитиниб следует применять только, если отсутствуют альтернативные методы лечения.

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), 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 не изучалось, и его применения следует избегать у пациентов с пЮИА в комбинации с биологическими БПРП, такими как антагонисты ИЛ-6Р, селективные модуляторы костимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты (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 АС в комбинации с биологическими БПРП или высокоактивными иммунодепрессантами, например, азатиоприном и циклоспорином.

Венозная тромбоземболия

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) наблюдалась у пациентов, принимавших тофацитиниб в клинических исследованиях и пострегистрационных отчетах. Многие случаи легочной эмболии были серьезными и некоторые случаи имели летальный исход.

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

Необходимо применять препарат КСЕЛТИЦИН® с осторожностью у пожилых пациентов и у пациентов, имеющих другие факторы риска. Необходимо безотлагательно проводить оценку пациентов с признаками и симптомами ВТЭ и отменять тофацитиниб у пациентов с подозреваемым ВТЭ, вне зависимости от применяемой дозы или показания.

Противопоказанием к назначению препарата является ВТЭ в анамнезе, а именно тромбоземболия глубоких вен или легочная эмболия.

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 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.

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.

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.

Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции **во время и после терапии препаратом КСЕЛТИЦИН®**.

Препарат КСЕЛТИЦИН® следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис, до тех пор, пока не будет установлен контроль над состоянием пациента. При развитии новой инфекции на фоне применения препарата КСЕЛТИЦИН® пациент подлежит быстрому и полному диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, страдающим иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение.

При оценке индивидуального риска развития инфекции следует принимать во внимание количество лимфоцитов. Условия отмены препарата и критерии контроля лимфопении описаны в разделе ОХЛП «Режим дозирования и способ применения».

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.

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 РА, которые ранее получали два и более биологических БПВП; у пациентов с АЧН менее 1000 клеток/мм³.

Препарат противопоказан пациентам, инфицированным вирусами гепатита В и/или С (при наличии серологических маркеров HBV и HCV инфекции).

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

У пациентов, принимавших тофацитиниб, наблюдались серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE).

MACE (major adverse cardiovascular events) – серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события. MACE определяются как «сердечно-сосудистые события, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, ишемические сердечно-сосудистые события, сердечная смерть».

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.

Режим приема препарата КСЕЛТИЦИН® 10 мг два раза в сутки противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания

Существует вероятность, что КСЕЛТИЦИН® влияет на защиту организма от злокачественных новообразований. 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, MACE и злокачественных новообразований, даже если нет подходящих альтернативных методов лечения.

Интерстициальное заболевание легких

Рекомендуется соблюдать осторожность пациентам с хроническими заболеваниями легких в анамнезе, поскольку они могут быть более подвержены инфекциям. Сообщалось о случаях интерстициального заболевания 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 интерстициальных заболеваний 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.



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 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.

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 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 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.

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.

Препарат противопоказан у детей до 18 лет за исключением детей с пЮИА.

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.



Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции во время лечения тофацитинибом и в течение как минимум 4 недель после приема последней дозы.

Прием препарата КСЕЛТИЦИН® также противопоказан у следующих особых категорий пациентов:

- пациенты с повышенной чувствительностью к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата;
- пациенты с тяжелыми инфекциями, активными инфекциями, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания;
- пациенты с тяжелым нарушением функции печени;
- пациенты с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, с глюкозо-галактозной мальабсорбцией;
- пациенты в период беременности и грудного вскармливания.

Прием препарата КСЕЛТИЦИН® в дозировке 10 мг два раза в сутки также противопоказан пациентам, у которых есть одно или несколько из следующих состояний:

- сердечная недостаточность;
- наследственное нарушение свертываемости крови;
- злокачественное новообразование;
- пациенты, подвергающиеся значительным хирургическим вмешательствам.

Мониторинг лабораторных показателей¹

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



Нарушение функции почек легкой степени	$\text{pСКФ} \geq 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и $< 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$	Без изменений
Нарушение функции почек средней степени	$\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$	5 мг 2 раза в сутки
Нарушение функции почек тяжелой степени	$\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$	5 мг 2 раза в сутки
Лекарственные взаимодействия		
Одновременное применение с сильными ингибиторами CYP3A4 или комбинацией умеренного ингибитора CYP3A4 и сильного ингибитора CYP2C19		5 мг 2 раза в сутки

¹ – Если лабораторное отклонение связано, вероятно, с основным заболеванием, следует рассмотреть риски и пользу продолжения приема тофацитиниба в этой же или сниженной дозе.

pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ВГН – верхняя граница нормы.



Консультирование пациентов

Важно! Обсудите с Вашим пациентом или его опекуном риски, связанные с приемом препарата КСЕЛТИЦИН®.

Для предупреждения пациентов о рисках при применении препарата КСЕЛТИЦИН® разработана «Памятка для пациента», которая предоставляется специалистам здравоохранения 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 риски при применении препарата КСЕЛТИЦИН® и убедитесь, что пациент понимает возможные риски при применении препарата КСЕЛТИЦИН®.
- Укажите пациенту 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
<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.