

# **Информационное письмо для специалистов системы здравоохранения**

## **ЛП Тофацитиниб, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 11 мг (МНН Тофацитиниб)**

Данное информационное письмо для специалистов системы здравоохранения является мерой по минимизации рисков и содержит важную информацию о безопасности ЛП.

Информационное письмо направлено на предоставление рекомендаций специалистам системы здравоохранения в отношении порядка назначения лекарственного препарата (ЛП) ЛП Тофацитиниб, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 11 мг, а также в отношении порядка предоставления информации о выявленных нежелательных реакциях.

Целью данного письма является информирование специалистов здравоохранения о том, как они могут минимизировать важные риски, связанные с приемом ЛП с МНН Тофацитиниб.

**Настоящее письмо не заменяет общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) ЛП. Пожалуйста, обратитесь к ОХЛП для получения полной информации о назначении ЛП Тофацитиниб, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 11 мг.**

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Тофацитиниб показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

#### **Ревматоидный артрит**

Тофацитиниб показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом (РА) с недостаточным ответом на один или несколько базисных противоревматических препаратов (БПРП).

#### **Псориатический артрит**

Тофацитиниб в комбинации с метотрексатом (МТТ) показан для лечения активного псориатического артрита (ПсА) у взрослых пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью предшествующей терапии базисными противоревматическими препаратами (БПРП).

#### **Анкилозирующий спондилоартрит**

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

#### **Язвенный колит**

Тофацитиниб показан для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна (АЗТ), 6-меркаптопурина (6-МП) или ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО).

### **ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ**

Лечение пациентов ЛП с МНН Тофацитиниб должно начинаться и контролироваться врачами-специалистами, имеющими опыт диагностики и лечения соответствующих состояний.

**ЛП Тофацитиниб, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 11 мг, следует использовать у следующих групп пациентов с осторожностью:**

– При повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе).

– У пациентов с хроническими заболеваниями легких, так как они могут быть более подвержены инфекциям.

– У лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний.

– У пациентов с ранее существовавшим тяжелым сужением ЖКТ (патологическим или ятрогенным). новообразования или злокачественное новообразование в анамнезе).

Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением на предмет любых признаков и симптомов, а также лабораторных отклонений для раннего выявления рисков, связанных с приемом ЛП Тофацитиниб, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 11 мг.

## **ОБРАТИТЕ ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ НА СЛЕДУЮЩИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ**

### Серьезные инфекции, в том числе реактивация вирусных инфекций

У пациентов, получающих иммуномодуляторы, включая биологические препараты и ЛП с МНН Тофацитиниб, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями.

Тофацитиниб *не следует назначать* пациентам:

- с подозреваемыми или подтвержденными активными системными бактериальными, грибковыми или вирусными инфекциями, включая, помимо прочего, активную инфекцию опоясывающего герпеса;
- подтвержденным активным туберкулезом или историей неадекватно леченного туберкулеза;
- подтвержденными HBV, HCV или ВИЧ инфекции.

Перед применением лекарственного препарата ЛП Тофацитиниб, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 11 мг, следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов:

- с активными серьезными инфекциями;
- с рецидивирующими инфекциями;
- с наличием серьезной или оппортунистической инфекции в анамнезе;
- которые жили или недавно посетили эндемичные районы по микозам;
- с сопутствующими патологическими состояниями, которые могут предрасполагать к развитию инфекции.
- с туберкулезом в анамнезе;
- которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу.

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

Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) наблюдались у пациентов, получавших ЛП с МНН Тофацитиниб. В постмаркетинговых исследованиях также сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших терапию ЛП с МНН Тофацитиниб. Влияние Тофацитиниба на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Перед началом терапии ЛП Тофацитиниб, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 11 мг, следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита.

### Венозная тромбоэмболия

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) наблюдалась у пациентов, принимавших ЛП с МНН Тофацитиниб в клинических исследованиях, также сведения о риске получены из пострегистрационных отчетов. Многие случаи легочной эмболии были серьезными и некоторые случаи имели летальный исход.

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

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.

Следует избегать применения ЛП 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.

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

У пациентов, принимавших ЛП с МНН Тофацитиниб, наблюдались серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Следует проявлять осторожность при лечении пациентов в возрасте 65 лет и старше, пациентов, которые курят в течение длительного времени в настоящее время или курили в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, заболевание сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза в анамнезе (ASCVD)). У пациентов с этими факторами риска до принятия решения о начале или продолжении лечения следует провести индивидуальную оценку польза-риск.

### Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания

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 препаратом Тофацитиниб у пациентов со злокачественным новообразованием следует учитывать риски и преимущества лечения препаратом Тофацитиниб. Существует вероятность, что тофацитиниб влияет на защиту организма от злокачественных новообразований.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов в возрасте 65 лет и старше, пациентов, которые курят в течение длительного времени и в настоящее время или в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска развития злокачественных новообразований (например, злокачественные новообразования в настоящее время или в анамнезе). У пациентов с этими факторами риска до принятия решения о начале или продолжении лечения следует провести индивидуальную оценку польза-риск.

### Случаи перфорации органов ЖКТ

Препарат ЛП Тофацитиниб, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 11 мг, следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов желудочно-кишечного тракта (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.

### Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)

Необходимо внимательно следить за симптомами возможного развития нарушений функции легких и при необходимости назначать соответствующие исследования для контроля функции легких. При дифференциальной диагностике следует исключить

инфекционную природу заболевания.

Поскольку пожилые пациенты и пациенты с сахарным диабетом обычно характеризуются более высокой частотой развития инфекций, в подобных случаях также следует соблюдать осторожность. Также рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с хроническими заболеваниями легких, так как они могут быть более подвержены инфекциям. В клинических исследованиях и во время пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития интерстициального заболевания легких (в некоторых случаях с летальным исходом) у пациентов, получающих терапию тофацитинибом, ингибитором янус-киназ. Тем не менее, роль ингибирования янус-киназы неизвестна.

#### Лекарственное поражение печени

При лечении ЛП с МНН Тофацитиниб у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения уровней печеночных ферментов. Следует с вниманием подходить к вопросу о начале лечения препаратом ЛП Тофацитиниб, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 11 мг, у пациентов с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (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 ЛП Тофацитиниб, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 11 мг, следует приостановить до исключения этого диагноза.

#### Угнетение костномозгового кроветворения (УКК)

##### *Лимфоциты:*

- Снижение числа лимфоцитов менее 500 клеток/мм<sup>3</sup> связано с повышением риска серьезных инфекций.
- Терапию Тофацитинибом не рекомендуется начинать при количестве лимфоцитов менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>.
- При подтвержденном снижении лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм<sup>3</sup> лечение не рекомендуется.
- Контроль уровня лимфоцитов: на исходном уровне и каждые 3 месяца.

##### *Нейтрофилы:*

- Лечение Тофацитинибом повышает частоту нейтропении (<2000 клеток/мм<sup>3</sup>).
- Терапию не рекомендуется начинать при АЧН менее 1000 клеток/мм<sup>3</sup>.
- При стойком снижении АЧН до 500–1000 клеток/мм<sup>3</sup> следует снизить дозу или прекратить лечение до достижения АЧН более 1000 клеток/мм<sup>3</sup>.
- Контроль уровня нейтрофилов: на исходном уровне, через 4–8 недель, затем каждые 3 месяца.

##### *Гемоглобин:*

- Не рекомендуется начинать терапию при уровне гемоглобина менее 9 г/дл.
- Лечение следует прекратить при уровне гемоглобина менее 8 г/дл или снижении на 2 г/дл и более.
- Контроль гемоглобина: на начальном этапе, через 4–8 недель, затем каждые 3 месяца.

Липиды:

- Лечение Тофацитинибом повышает уровень липидов (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП).
- Максимальный эффект через 6 недель.
- Оценка липидных параметров через 4–8 недель после начала терапии.
- Применение статинов позволяет достичь исходных показателей при повышенном уровне холестерина.

#### Применение у женщин с репродуктивным потенциалом

Женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время терапии ЛП ЛП Тофацитиниб, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 11 мг, и в течение по меньшей мере 4 недель после приема последней дозы препарата.

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения ЛП с МНН Тофацитиниб у беременных женщин не проводились.

В доклинических исследованиях было показано, что Тофацитиниб обладает тератогенным действием у крыс и кроликов и влияет на пре- и постнатальное развитие потомства.

Препарат Тофацитиниб не следует применять во время беременности, если в этом нет явной необходимости.

**ЛП Тофацитиниб, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 11 мг, противопоказан к применению во время беременности и в период грудного вскармливания.**

### **КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ**

**Вы должны напомнить пациентам о необходимости сообщать о любых нежелательных реакциях, возникающих на фоне применения ЛП Тофацитиниб, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 11 мг. Особое внимание следует обратить на следующие признаки и симптомы:**

- Внезапная одышка или затрудненное дыхание, боль в груди или боль в верхней части спины, отек ноги или руки, боль или болезненность в ноге, покраснение или побледнение ноги или руки во время приема ЛП (тромб в легких или венах);
- Возможные симптомы аллергических реакций, такие как стеснение в груди, свистящее дыхание, сильное головокружение или предобморочное состояние, отек губ, языка или горла, зуд или кожная сыпь при приеме ЛП или вскоре после приема;
- Развитие симптомов инфекции, таких как лихорадка, постоянный кашель, потеря веса или чрезмерная усталость;
- Развитие симптомов опоясывающего герпеса, таких как болезненная сыпь или волдыри;
- Появление сильной боли или стеснения в груди (которая может распространяться на руки, челюсть, шею и спину), одышка, холодный пот, легкое головокружение или внезапное головокружение (сердечный приступ);
- Возникновение любого новообразования на коже или при любых изменениях в существующих родинках или пятнах;
- Развитие симптомов интерстициального заболевания легких, таких как одышка и кашель;
- Появление абдоминальных признаков и симптомов, таких как боль в животе, кровь в стуле или любые изменения в работе кишечника с лихорадкой;
- Пожелтение кожи, тошнота или рвота.

**Также обратите внимание пациента на необходимость сообщать о:**

- Тесном контакте с больным туберкулезом;

- Предстоящей вакцинации: пациенты не должны получать определенные типы вакцин во время лечения Тофацитинибом.
- Беременности или планировании беременности.

**Специалисты системы здравоохранения могут сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях в АИС «Росздравнадзор» либо направлять обращение непосредственно в РОСЗДРАВНАДЗОР.**

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

109012, г. Москва, Россия, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 (499) 578-02-63

Многоканальный тел.: +7 (499) 578-06-70

E-mail: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

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

**О любых предполагаемых нежелательных реакциях также можно сообщить в ООО «ПРОМОМЕД РУС»:**

Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13.

Тел.: 8 (800) 222-95-63; 8-800-777-86-04 (круглосуточно)

E-mail: [hot\\_line@promomed.pro](mailto:hot_line@promomed.pro)

**Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности лекарственного препарата.**