



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

30.03.2026 № 014-258/26

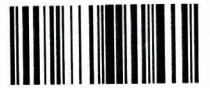
На № _____ от _____

Об информационных материалах
по безопасности лекарственного
препарата Ацинатиб® (тофацитиниб)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств информационные материалы для специалистов системы здравоохранения и пациентов, разработанные ООО «Изварино Фарма» в качестве дополнительных мер минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата Ацинатиб® (тофацитиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

- Приложения: 1. Руководство для специалистов здравоохранения на 12 л.
в 1 экз.
2. Памятка для пациента на 2 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова



2639741

Субъекты обращения
лекарственных средств

Руководство для специалистов здравоохранения

ЛП Ацинатиб[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг (МНН: тофацитиниб)

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

Руководство направлено на предоставление рекомендаций специалистам системы здравоохранения в отношении порядка назначения лекарственного препарата (ЛП) Ацинатиб[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, а также в отношении порядка предоставления информации о выявленных нежелательных реакциях.

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

Настоящее руководство не заменяет общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) ЛП. Пожалуйста, обратитесь к ОХЛП для получения полной информации о назначении ЛП Ацинатиб[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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 метотрексатом (МТ) показан для лечения взрослых пациентов с активным псориатическим артритом (ПсА) с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (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 умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с неадекватным ответом, потерей ответа или непереносимостью стандартной терапии или биологических средств.

Ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

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

Тофацитиниб может назначаться в комбинации с метотрексатом (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).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Ревматоидный артрит и псориатический артрит

Рекомендуемая доза составляет 5 мг два раза в сутки; эту дозу не следует превышать. При применении в комбинации с МТ коррекция дозы препарата не требуется.

Анкилозирующий спондилоартрит

Рекомендуемая доза тофацитиниба составляет 5 мг два раза в сутки.

Язвенный колит

Индукционная терапия

Рекомендуемая доза препарата составляет 10 мг перорально два раза в сутки для индукционной терапии в течение 8 недель.

Пациенты, которые к неделе 8 не достигли достаточного терапевтического эффекта, могут продолжать прием препарата в индукционном режиме (10 мг два раза в сутки) еще 8 недель (т. е. всего в течение 16 недель), после чего перейти на прием препарата в дозе 5 мг два раза в сутки в качестве поддерживающей терапии. Индукционную терапию тофацитинибом прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта к неделе 16.

Поддерживающая терапия

Рекомендуемая доза тофацитиниба для поддерживающей терапии составляет 5 мг перорально два раза в сутки.

Применение тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки в качестве поддерживающей терапии не рекомендуется у пациентов с ЯК, у которых есть известные факторы риска венозной тромбоземболии (ВТЭ), основных нежелательных сердечно-сосудистых событий (ОНССС) и злокачественных новообразований, за исключением случаев, когда отсутствуют подходящие альтернативные методы лечения.

Для пациентов с ЯК, у которых нет повышенного риска ВТЭ, ОНССС и злокачественных новообразований, может рассматриваться применение тофацитиниба в дозе 10 мг перорально два раза в сутки, если у пациента наблюдается ослабление ответа на терапию тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки и отсутствие ответа на альтернативные методы лечения язвенного колита, такие как терапия ингибиторами фактора некроза опухоли (ингибиторами ФНО). Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки в качестве поддерживающей терапии следует применять в течение как можно более короткого периода времени. Следует применять наиболее низкую эффективную дозу, необходимую для поддержания терапевтического ответа.

Пациентам, ответившим на лечение тофацитинибом, можно уменьшить дозу и/или прекратить применение кортикостероидов в соответствии со стандартом терапии.

Повторный курс лечения при ЯК

В случае перерыва в лечении можно рассмотреть возможность возобновления терапии тофацитинибом. В случае потери ответа можно рассмотреть возможность повторной индукционной терапии тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки. В клинических исследованиях период перерыва в лечении продолжался до 1 года. Эффективность может быть восстановлена после 8 недель терапии с применением дозы 10 мг два раза в сутки.

Полиартикулярный ЮИА и ювенильный ПсА (дети в возрасте от 2 до 18 лет)

Тофацитиниб можно применять в виде монотерапии или в комбинации с МТ.

Рекомендуемая доза для пациентов в возрасте 2 лет и старше основана на следующих весовых категориях:

Таблица 1. Доза тофацитиниба для лечения пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и ювенильным ПсА в возрасте 2 лет и старше.

Масса тела (кг)	Режим дозирования
-----------------	-------------------

10 – < 20	3,2 мг (3,2 мл раствора для приема внутрь) два раза в сутки
20 – < 40	4 мг (4 мл раствора для приема внутрь) два раза в сутки
≥ 40	5 мг (5 мл раствора для приема внутрь или таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг) два раза в сутки

Пациенты с массой тела ≥ 40 кг, получавшие тофацитиниб в форме раствора 5 мл для приема внутрь два раза в сутки, могут быть переведены на тофацитиниб в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 5 мг два раза в сутки. Пациенты с массой тела < 40 кг не могут быть переведены с тофацитиниба в форме раствора для приема внутрь на другую форму.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Рекомендуемая доза тофацитиниба для взрослых пациентов составляет 10 мг два раза в сутки в течение 14 дней.

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.

Две таблетки тофацитиниба 5 мг биоэквивалентны одной таблетке тофацитиниба 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке тофацитиниба 10 мг.

Временное или полное прекращение терапии у взрослых и детей

При развитии у пациента серьезной инфекции лечение тофацитинибом следует приостановить до установления контроля над инфекцией.

Может потребоваться временное прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая лимфопению, нейтропению и анемию.

Рекомендации по временному или полному прекращению терапии, приведенные в таблицах 2, 3 и 4 ниже, зависят от степени тяжести отклонений от нормы результатов лабораторных показателей.

Не рекомендуется начинать терапию препаратом у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) менее 750 клеток/ мм^3 .

Таблица 2. Низкое абсолютное число лимфоцитов.

Низкое абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ)	
Лабораторный показатель (клеток/мм^3)	Рекомендация
АЧЛ больше или равно 750	Доза должна быть сохранена
АЧЛ 500–750	<p>При стойком снижении этого показателя (2 последовательных значения в этом диапазоне при рутинном лабораторном исследовании) необходимо уменьшить дозу или приостановить прием препарата</p> <p>Пациентам, получающим тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, следует уменьшить дозу тофацитиниба до 5 мг два раза в сутки</p> <p>Пациентам, получающим тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, следует приостановить применение препарата</p> <p>При повышении АЧЛ выше 750, терапию следует возобновить в соответствии с клиническими показаниями</p>

АЧЛ меньше 500	Если такое значение лабораторного показателя подтверждается при повторном анализе в течение 7 дней, прием препарата следует прекратить
----------------	--

Не рекомендуется начинать терапию препаратом у взрослых пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000 клеток/мм³. Не рекомендуется начинать терапию препаратом у детей с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1200 клеток/мм³.

Таблица 3. Низкое абсолютное число нейтрофилов.

Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)	
Лабораторный показатель (клеток/мм³)	Рекомендация
АЧЛ больше или равно 1000	Без изменений
АЧЛ 500–1000	<p>При стойком снижении в этом диапазоне (2 определенных подряд значения в пределах этого диапазона при стандартном лабораторном исследовании) следует снизить дозу или временно приостановить прием</p> <p>Для пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, уменьшить дозу препарата до 5 мг два раза в сутки</p> <p>Для пациентов, получающих тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки, временно приостановить прием препарата</p> <p>При АЧН более 1000 возобновить прием тофацитиниба в соответствии с клиническими показаниями</p>
АЧЛ меньше 500	Если такое значение лабораторного показателя подтверждается при повторном анализе в течение 7 дней, прием препарата следует прекратить

Не рекомендуется начинать терапию препаратом у взрослых пациентов с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл. Не рекомендуется начинать терапию препаратом у детей с уровнем гемоглобина менее 10 г/дл. Для показания «Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19» не рекомендуется начинать терапию у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл.

Таблица 4. Низкое значение гемоглобина.

Низкое значение гемоглобина	
Лабораторный показатель (г/дл)	Рекомендация
≥ 9,0 г/дл и снижение на 2 г/дл или менее	Без изменений
< 8,0 г/дл или снижение более чем на 2 г/дл (подтверждено при повторной оценке)	Следует временно приостановить применение тофацитиниба до нормализации значений гемоглобина

Взаимодействия

Общая суточная доза тофацитиниба должна быть снижена вдвое у пациентов, получающих мощные ингибиторы цитохрома P450 (CYP) 3A4 (например, кетоконазол), или один или более сопутствующих препаратов, которые приводят как к умеренному ингибированию изофермента CYP3A4, так и к мощному ингибированию изофермента CYP2C19 (например, флуконазол) следующим образом:

- Пациентам, получающим дозу тофацитиниба 5 мг два раза в сутки, следует снизить ее до 5 мг один раз в сутки (взрослые пациенты и дети).
- Пациентам, получающим дозу тофацитиниба 10 мг два раза в сутки, следует снизить ее до 5 мг два раза в сутки (взрослые пациенты).

Только для детей: имеющиеся данные позволяют предположить, что клиническое улучшение наблюдается в течение 18 недель после начала терапии тофацитинибом. Следует тщательно пересмотреть вопрос о продолжении терапии, если у пациента не наблюдается клинического улучшения в течение этого периода времени.

Прекращение приема при АС

Имеющиеся данные позволяют предположить, что клиническое улучшение при АС наблюдается в течение 16 недель после начала лечения тофацитинибом. Следует тщательно пересмотреть вопрос о продолжении лечения, если у пациента не наблюдается клинического улучшения в течение этого периода времени.

Рекомендации по применению

Противопоказания к применению

- Гиперчувствительности к тофацитинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активном туберкулезе (ТБ), тяжелых инфекциях, таких как сепсис или оппортунистических инфекциях.
- Тяжелом нарушении функции печени.
- Беременности и в период лактации.

Применение у особых групп пациентов

Применение у пациентов в возрасте 65 лет и старше

Принимая во внимание повышенный риск развития серьезных инфекций, инфаркта миокарда, злокачественных новообразований и смерти по любой причине при приеме тофацитиниба у пациентов в возрасте 65 лет и старше, тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения.

Почечная недостаточность

У пациентов с легкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин), средней (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) и тяжелой (клиренс креатинина < 30 мл/мин) степенью нарушения функции почек показатели AUC оказались выше на 37 %, 43 % и 123 % соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) вклад диализа в общий клиренс тофацитиниба был относительно небольшим. После однократного приема препарата в дозе 10 мг средний показатель AUC у пациентов с ТСПН на основании концентраций, измеренных в день без выполнения диализа, был приблизительно на 40 % (90 % доверительный интервал: 1,5–95 %) выше, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. В клинических исследованиях не выполнялась оценка применения тофацитиниба у пациентов со значениями клиренса креатинина (по формуле Кокрофта-Голта) менее 40 мл/мин на начальном этапе.

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) и средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степенью нарушения функции печени показатели AUC на 3 % и 65 % превышали аналогичные показатели по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. В клинических исследованиях пациенты с тяжелым (класс С по классификации Чайлд-Пью) нарушением функции печени или пациенты с положительными серологическими пробами HBV или HCV при скрининге не изучались.

Дети

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей в возрасте младше 2 лет с полиартикулярным ЮИА и ювенильным ПсА не установлены. Данные отсутствуют.

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

Беременность

В качестве меры предосторожности применение тофацитиниба во время беременности противопоказано.

Лактация

В качестве меры предосторожности применение тофацитиниба в период кормления грудью противопоказано.

Женщины с детородным потенциалом/Контрацепция у мужчин и женщин

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

Перед назначением препарата Ацинатиб®

Обсудите с пациентом возможные риски, используя памятку для пациента и перечень контрольных вопросов перед началом лечения препаратом Ацинатиб®

Тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения у пациентов:

- в возрасте 65 лет и старше.
- с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, пациентов-курильщиков в настоящее время или в прошлом в течение длительного периода).
- с факторами риска развития злокачественных новообразований (например, злокачественная опухоль в настоящее время или в анамнезе).

Принимая во внимание повышенный риск развития серьезных инфекций, инфаркта миокарда, злокачественных новообразований и смерти по любой причине при приеме тофацитиниба у пациентов в возрасте 65 лет и старше, тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения.

Требуется соблюдать осторожность при применении у пациентов с факторами риска ВТЭ. Перед применением тофацитиниба следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов:

- с активными серьезными инфекциями, кроме новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID 19.
- 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.

Перед применением и во время терапии тофацитинибом следует оценить состояние пациента и провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями.

Рекомендуется, чтобы до начала применения тофацитиниба все пациенты, особенно с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом (пЮИА) и ювенильным псориатическим артритом (ЮПсА), выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации.

Перед началом терапии тофацитинибом следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита в соответствии с клиническими рекомендациями.

У пациентов в возрасте 65 лет и старше, у пациентов, которые курят или курили в прошлом в течение длительного периода, и у пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований (например, злокачественное новообразование на момент лечения или злокачественное новообразование в анамнезе, кроме успешно излеченного РКНМ) тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения

Проверьте лабораторные показатели пациента, в том числе лимфоциты, нейтрофилы, гемоглобин, липиды и ферменты печени. Не рекомендуется начинать лечение у пациентов с:

- Не рекомендуется начинать терапию препаратом у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) менее 750 клеток/мм³.
- Не рекомендуется начинать терапию препаратом у взрослых пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000 клеток/мм³. Не рекомендуется начинать терапию препаратом у детей с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1200 клеток/мм³.
- Не рекомендуется начинать терапию препаратом у взрослых пациентов с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл. Не рекомендуется начинать терапию препаратом у детей с уровнем гемоглобина менее 10 г/дл. Для показания «Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19» не рекомендуется начинать терапию у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл.

Особые указания и меры предосторожности

Применение в сочетании с другими лекарственными препаратами

Применение тофацитиниба не изучалось, и его следует избегать в комбинации с биологическими препаратами, такими как ингибиторы ФНО α , антагонисты интерлейкина (IL)-1R, антагонисты IL-6R, моноклональные антитела к CD20, антагонисты IL-17, антагонисты IL-12/IL-23, антиинтегрины, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты (такие как азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин и такролимус), из-за возможности усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.

В клинических исследованиях РА при применении тофацитиниба в комбинации с МТ наблюдалась более высокая частота возникновения нежелательных явлений, чем при применении тофацитиниба в виде монотерапии.

Применение у пациентов 65 лет и старше

Принимая во внимание повышенный риск развития серьезных инфекций, инфаркта миокарда, злокачественных новообразований и смерти по любой причине при приеме тофацитиниба у пациентов в возрасте 65 лет и старше, тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения

Венозные тромбозы (ВТЭ)

У пациентов, принимавших тофацитиниб, отмечались серьезные явления ВТЭ, включая тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), в некоторых случаях с летальным исходом, а также тромбоз глубоких вен (ТГВ).

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.

У пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний или злокачественных новообразований тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения.

Факторы риска ВТЭ включают:

- наличие ВТЭ в анамнезе,
- обширное хирургическое вмешательство у пациентов,
- иммобилизацию,
- применение комбинированных гормональных контрацептивов или гормонозаместительной терапии,
- наследственное нарушение свертываемости крови.

Применение тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки в качестве поддерживающей терапии не рекомендуется для пациентов с ЯК, у которых имеются известные факторы риска ВТЭ, ОНССС и злокачественных новообразований, за исключением случаев, когда отсутствуют подходящие альтернативные методы лечения

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.

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 Ацинатиб® следует прекратить у пациентов с подозрением на ВТЭ, независимо от дозировки или показаний к применению.

Серьезные инфекции, в том числе реактивация вирусных инфекций

У пациентов, получающих тофацитиниб, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителям.

За исключением новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID 19, тофацитиниб не следует применять у пациентов 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 инфекции гепатита В (HBV), гепатита С (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 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.

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

Случаи реактивации вирусных инфекций, включая случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса), описаны в клинических исследованиях тофацитиниба.

При лечении тофацитинибом частота появления опоясывающего герпеса может увеличиться:

- у пациентов японской или корейской национальностей.

- у пациентов с АЧЛ менее 1000 клеток/мм³.
- у пациентов с длительным анамнезом РА, которые ранее получали два или более биологических БПВП.
- у пациентов, получающих препарат в дозе 10 мг два раза в сутки.

Влияние тофацитиниба на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Перед началом терапии тофацитинибом следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита в соответствии с клиническими рекомендациями.

Туберкулез

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

- с туберкулезом в анамнезе.
 - которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу.
- Перед применением и во время терапии тофацитинибом следует оценить состояние пациента и провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями.

Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)

У пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдались основные нежелательные сердечно-сосудистые события (ОНССС).

У пациентов в возрасте 65 лет и старше, у пациентов, которые курят или курили в прошлом в течение длительного периода, у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний тофацитиниб следует применять только при отсутствии других подходящих альтернативных методов лечения.

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

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания

Тофацитиниб может неблагоприятно влиять на механизмы защиты организма от злокачественных новообразований.

У пациентов в возрасте 65 лет и старше, у пациентов, которые курят или курили в прошлом в течение длительного периода, и у пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований (например, злокачественное новообразование на момент лечения или злокачественное новообразование в анамнезе, кроме успешно излеченного РКНМ) тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения.

Пациентам с повышенным риском рака кожи рекомендуется периодическое обследование кожи.

Интерстициальные заболевания легких

Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с наличием в анамнезе хронического заболевания легких, поскольку они могут быть более склонны к инфекциям. Известно, что пациенты азиатского происхождения с РА подвержены повышенному риску развития интерстициальной болезни легких, поэтому при лечении этих пациентов следует проявлять осторожность.

Случаи перфорации органов ЖКТ

В клинических исследованиях описаны случаи перфорации органов желудочно-кишечного тракта, хотя роль ингибирования JAK при этих явлениях неизвестна. Тофацитиниб следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов

желудочно-кишечного тракта (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе и пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами и/или нестероидными противовоспалительными средствами). Пациенты с новыми симптомами или усугублением существующих симптомов со стороны брюшной полости, подлежат незамедлительному обследованию для раннего выявления перфорации органов желудочно-кишечного тракта.

Лекарственное поражение 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 МТ. 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.

Угнетение костномозгового кроветворения (УКК)

Лимфоциты:

- Снижение числа лимфоцитов менее 500 клеток/мм³ связано с повышением риска серьезных инфекций.
- Терапию Ацинатиб® не рекомендуется начинать при количестве лимфоцитов менее 500 клеток/мм³.
- При подтвержденном снижении лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³ лечение не рекомендуется.
- Контроль уровня лимфоцитов: на исходном уровне и каждые 3 месяца.

Нейтрофилы:

- Лечение Ацинатиб® повышает частоту нейтропении (<2000 клеток/мм³).
- Терапию не рекомендуется начинать при АЧН менее 1000 клеток/мм³.
- При стойком снижении АЧН до 500–1000 клеток/мм³ следует снизить дозу или прекратить лечение до достижения АЧН более 1000 клеток/мм³.
- 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 Ацинатиб® 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 тофацитинибом и в течение по меньшей мере 4 недель после приема последней дозы препарата.

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения тофацитиниба у беременных женщин не проводились. Было выявлено тератогенное действие тофацитиниба и воздействие на роды и перинатальное и постнатальное развитие у крыс и кроликов.

В качестве меры предосторожности применение тофацитиниба во время беременности противопоказано.

ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О НАЗНАЧЕНИИ ПРЕПАРАТА АЦИТАНИБ®. СМОТРИТЕ В ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Вы должны напомнить пациентам о необходимости сообщать о любых нежелательных реакциях, возникающих на фоне применения ЛП Ацинатиб®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 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 Ацинатиб®.
- 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
E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

О любых предполагаемых нежелательных реакциях также можно сообщить в ООО «Изварино Фарма»:

Россия, 108817, г. Москва, км Внуковское шоссе 5-й (п. Внуковское), двлд. 1, стр. 1

Телефон: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54

Электронная почта: info@izvarino-pharma.ru

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

**Памятка для пациента,
принимающего лекарственный препарат (ЛП)
Ацинатиб[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг**

Перед применением ЛП Ацинатиб[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, пожалуйста, ознакомьтесь с листком-вкладышем, находящимся в пачке с ЛП, либо на сайте Государственного реестра лекарственных средств для получения дополнительной информации.

Если у Вас остались какие-либо вопросы, проконсультируйтесь с врачом или другим медицинским работником.

- Данный лекарственный препарат относится к группе иммунодепрессантов (средств, угнетающих иммунитет)
- Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача, не превышая рекомендуемую дозу.
- Не принимайте двойную дозу, чтобы восполнить пропуск приема пропущенной таблетки. Примите следующую таблетку в обычное время и продолжайте лечение, как и прежде.
- 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.

Сообщайте врачу **обо всех нежелательных реакциях**, возникающих на фоне приема лекарственного препарата Ацинатиб[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

Немедленно сообщите врачу, если у Вас возникнут какие-либо из следующих признаков и симптомов при приеме лекарственного препарата:

- Повышение температуры тела, озноб, потливость, усталость, длительный кашель, одышка, появление мокроты или изменение количества, или цвета мокроты, боль в мышцах, теплая на ощупь кожа или покраснение, или болезненность кожи, или появление волдырей на теле, потеря веса, трудности или боль при глотании, диарея или боль в желудке, болезненное или учащенное мочеиспускание могут быть **признаками серьезных инфекций (включая сепсис, оппортунистические инфекции)**;
- Лихорадка, боль в желудке или в животе, кровь в стуле, необъяснимые изменения характера и частоты стула могут быть признаками **язв или отверстий (перфорации) в стенках желудка**;
- Внезапная одышка или затрудненное дыхание, боль в грудной клетке или верхней части спины, отек рук или ног, боль или болезненные ощущения в ногах, покраснение или изменения цвета кожи на руках или ногах, острые изменения зрения, могут быть **признаками венозной тромбозной эмболии**;
- Сильная боль или чувство давления в грудной клетке (которые могут распространяться в руки, челюсть, шею и спину), одышка, холодный пот, чувство дурноты или внезапное головокружение **признаками инфаркта миокарда**;
- Любое новообразование на коже или любые изменения в существующих родинках или пятнах;
- Симптомы заболевания легких, такие как одышка;
- Пожелтение кожи, тошнота и рвота (**признаки поражения печени**).

Также сообщите врачу:

- Если Вы болеете в настоящее время или болели в прошлом **туберкулезом**, или Вы вступали в тесный контакт с больными туберкулезом.
- Если Вам недавно сделали **прививку** или она запланирована на ближайшее время;
- Если Вы **беременны или кормите грудью**, думаете, что забеременели, или планируете беременность. Прием ЛП Ацинатиб[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, противопоказан в период беременности. Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения ЛП Ацинатиб[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, и в течение как минимум 4 недель после приема последней дозы препарата.

Контактная информация (пожалуйста, заполните):

ФИО пациента: _____

ФИО врача: _____

Телефон врача: _____

В случае возникновения нежелательной реакции Вы также можете обратиться в компанию ООО «Изварино Фарма» по по эл. адресу: info@izvarino-pharma.ru

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

После прекращения лечения ЛП Ацинатиб[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, Вы должны хранить эту памятку при себе в течение как минимум 2-х месяцев после приема последней дозы.

Дата прекращения приема препарата: _____