

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Тофара®

наименование лекарственного препарата

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг

лекарственная форма, дозировка

ООО «ПСК Фарма», Россия

наименование производителя, страна

Изменение № 1Дата внесения Изменения «\_\_\_» 04.09.2023 20\_\_ г.

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Код АТХ: L04AA29.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Код АТХ: L04AA29.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ</b><br>Внутрь вне зависимости от приема пищи.<br><b>Анкилозирующий спондилоартрит</b><br>Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день.<br><b>Ревматоидный артрит</b><br>Препарат Тофара® можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими БПВП.<br>Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг два раза в день, в зависимости от клинического ответа на терапию.<br>Две таблетки препарата Тофара® 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Тофара® 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препа- | <b>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ</b><br>Внутрь вне зависимости от приема пищи.<br><b>Анкилозирующий спондилоартрит</b><br>Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день.<br><b>Ревматоидный артрит</b><br>Препарат Тофара® можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими БПВП.<br>Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг два раза в день, в зависимости от клинического ответа на терапию.<br>Две таблетки препарата Тофара® 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Тофара® 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препа- |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>рата Тофара® 10 мг.</p> <p><b>Псориатический артрит</b></p> <p>Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг два раза в сутки в комбинации со стандартными синтетическими БМАРП (ссБМАРП).</p> <p><b>Бляшечный псориаз</b></p> <p>Рекомендованная доза препарата Тофара® для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки (также см. подраздел «Особые категории пациентов»).</p> <p>Две таблетки препарата Тофара® 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Тофара® 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Тофара® 10 мг.</p> <p><b>Язвенный колит</b></p> <p>Рекомендуемая доза препарата Тофара® для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом составляет 10 мг перорально два раза в сутки для индукционной терапии в течение не менее 8 недель, затем 5 мг или 10 мг два раза в сутки для поддерживающей терапии в зависимости от терапевтического ответа.</p> <p>Две таблетки препарата Тофара® 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Тофара® 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Тофара® 10 мг.</p> <p>Индукционную терапию прекращают у пациентов, не достигших терапевтического</p> | <p>рата Тофара® 10 мг.</p> <p><b>Псориатический артрит</b></p> <p>Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг два раза в сутки в комбинации со стандартными синтетическими БМАРП (ссБМАРП).</p> <p><b>Бляшечный псориаз</b></p> <p>Рекомендованная доза препарата Тофара® для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки (также см. подраздел «Особые категории пациентов»).</p> <p>Две таблетки препарата Тофара® 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Тофара® 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Тофара® 10 мг.</p> <p><b>Язвенный колит</b></p> <p>Рекомендуемая доза препарата Тофара® для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом составляет 10 мг перорально два раза в сутки для индукционной терапии в течение не менее 8 недель, затем 5 мг или 10 мг два раза в сутки для поддерживающей терапии в зависимости от терапевтического ответа.</p> <p>Две таблетки препарата Тофара® 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Тофара® 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Тофара® 10 мг.</p> <p>Индукционную терапию прекращают у пациентов, не достигших терапевтического</p> |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Новая редакция        |                   |      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                 |                   |      |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|------|-----------------------|
| <p>эффекта к неделе 16.</p> <p>Для рефрактерных пациентов, таких как пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию ингибитором ФНО, следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения с применением поддерживающей дозы 10 мг два раза в сутки.</p> <p>Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Тофара® в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Тофара® в дозе 10 мг два раза в сутки.</p> <p>В целом, следует применять самую низкую эффективную дозу для поддержания терапевтического эффекта.</p> <p><b>Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит</b></p> <p>Препарат Тофара® может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.</p> <p>Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг два раза в сутки (см. таблицу 1 ниже).</p> <p>Таблица 1. Рекомендуемая дозировка препарата Тофара® для пациентов с пЮИА в возрасте 2 лет и старше</p> <table border="1" data-bbox="225 1659 826 1827"> <tr> <th>Масса тела (кг)</th><th>Режим дозирования</th></tr> <tr> <td>≥ 40</td><td>5 мг два раза в сутки</td></tr> </table> <p><b>Новая коронавирусная инфекция, вызванная <b>COVID-19</b></b></p> <p>Рекомендуемая доза препарата Тофара® для взрослых пациентов составляет 10 мг два</p> | Масса тела (кг)       | Режим дозирования | ≥ 40 | 5 мг два раза в сутки | <p>эффекта к неделе 16.</p> <p>Для рефрактерных пациентов, таких как пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию ингибитором ФНО, следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения с применением поддерживающей дозы 10 мг два раза в сутки.</p> <p>Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Тофара® в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Тофара® в дозе 10 мг два раза в сутки.</p> <p>В целом, следует применять самую низкую эффективную дозу для поддержания терапевтического эффекта.</p> <p><b>Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит</b></p> <p>Препарат Тофара® может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.</p> <p>Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг два раза в сутки (см. таблицу 1 ниже).</p> <p>Таблица 1. Рекомендуемая дозировка препарата Тофара® для пациентов с пЮИА в возрасте 2 лет и старше</p> <table border="1" data-bbox="858 1659 1460 1827"> <tr> <th>Масса тела (кг)</th><th>Режим дозирования</th></tr> <tr> <td>≥ 40</td><td>5 мг два раза в сутки</td></tr> </table> <p><b>Новая коронавирусная инфекция, вызванная <b>COVID-19</b></b></p> <p>Рекомендуемая доза препарата Тофара® для взрослых пациентов составляет 10 мг два</p> | Масса тела (кг) | Режим дозирования | ≥ 40 | 5 мг два раза в сутки |
| Масса тела (кг)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Режим дозирования     |                   |      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                 |                   |      |                       |
| ≥ 40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 5 мг два раза в сутки |                   |      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                 |                   |      |                       |
| Масса тела (кг)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Режим дозирования     |                   |      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                 |                   |      |                       |
| ≥ 40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 5 мг два раза в сутки |                   |      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                 |                   |      |                       |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>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.</p> <p>Две таблетки препарата Тофара® 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Тофара® 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Тофара® 10 мг.</p> <p><b>Коррекция дозы в связи с лабораторными отклонениями</b></p> <p>Может потребоваться коррекция дозы или прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая лимфопению, нейтропению и анемию (см. табл. 2, 3 и 4).</p> <p>Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000/мм<sup>3</sup> или с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл. Для показания «Новая коронавирусная инфекция, вызванная Covid-19» не рекомендуется начинать терапию у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл. Не рекомендуется начинать терапию препаратом у пациентов с количеством лимфоцитов менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>.</p> <p>Таблица 2. Коррекция дозы при лимфопении.</p> | <p>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.</p> <p>Две таблетки препарата Тофара® 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Тофара® 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Тофара® 10 мг.</p> <p><b>Коррекция дозы в связи с лабораторными отклонениями</b></p> <p>Может потребоваться коррекция дозы или прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая лимфопению, нейтропению и анемию (см. табл. 2, 3 и 4).</p> <p>Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000/мм<sup>3</sup> или с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл. Для показания «Новая коронавирусная инфекция, вызванная Covid-19» не рекомендуется начинать терапию у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл. Не рекомендуется начинать терапию препаратом у пациентов с количеством лимфоцитов менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>.</p> <p>Таблица 2. Коррекция дозы при лимфопении.</p> |

| Старая редакция                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Новая редакция                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сниженное число лимфоцитов (см. раздел «Особые указания») |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Сниженное число лимфоцитов (см. раздел «Особые указания») |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Результат анализа                                         | Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Результат анализа                                         | Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Число лимфоцитов                                          | Без изменений                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Число лимфоцитов                                          | Без изменений                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Число лимфоцитов < 500                                    | Прекращение лечения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Число лимфоцитов < 500                                    | Прекращение лечения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Таблица 3. Коррекция дозы при нейтропении                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Таблица 3. Коррекция дозы при нейтропении                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Низкое значение АЧН (см. раздел «Особые указания»)        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Низкое значение АЧН (см. раздел «Особые указания»)        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Лабораторное значение (клеток/мм <sup>3</sup> )           | Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Лабораторное значение (клеток/мм <sup>3</sup> )           | Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| АЧН >1000                                                 | Без изменений                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | АЧН >1000                                                 | Без изменений                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| АЧН 500-1000                                              | При стойком снижении в этом диапазоне следует снизить дозу или отменить прием до достижения АЧН более 1000 клеток/мм <sup>3</sup> .<br>Для пациентов, получающих Тофару® в дозе 5 мг два раза в сутки, приостановить прием препарата. При АЧН более 1000 клеток/мм <sup>3</sup> возобновить прием препарата Тофара® в дозе 5 мг два раза в сутки. | АЧН 500-1000                                              | При стойком снижении в этом диапазоне следует снизить дозу или отменить прием до достижения АЧН более 1000 клеток/мм <sup>3</sup> .<br>Для пациентов, получающих Тофару® в дозе 5 мг два раза в сутки, приостановить прием препарата. При АЧН более 1000 клеток/мм <sup>3</sup> возобновить прием препарата Тофара® в дозе 5 мг два раза в сутки. |



| Старая редакция                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                              | Новая редакция                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | Для пациентов, получающих Тофару® в дозе 10 мг два раза в сутки, уменьшить дозу препарата до 5 мг два раза в сутки. При АЧН более 1000 клеток/мм <sup>3</sup> увеличить прием препарата Тофара® в дозе 10 мг два раза в сутки, основываясь на клиническом ответе на лечение. |                                                    | Для пациентов, получающих Тофару® в дозе 10 мг два раза в сутки, уменьшить дозу препарата до 5 мг два раза в сутки. При АЧН более 1000 клеток/мм <sup>3</sup> увеличить прием препарата Тофара® в дозе 10 мг два раза в сутки, основываясь на клиническом ответе на лечение. |
| АЧН<br><500<br>(подтверждено при повторной оценке) | Прекращение лечения                                                                                                                                                                                                                                                          | АЧН<br><500<br>(подтверждено при повторной оценке) | Прекращение лечения                                                                                                                                                                                                                                                          |

Таблица 4. Коррекция дозы при анемии

| Низкое значение гемоглобина (см. раздел «Особые указания») |               |
|------------------------------------------------------------|---------------|
| Лабораторное значение (г/дл)                               | Рекомендации  |
| ≥ 9,0 г/дл и снижение на 2 г/дл или менее                  | Без изменений |

Таблица 4. Коррекция дозы при анемии

| Низкое значение гемоглобина (см. раздел «Особые указания») |               |
|------------------------------------------------------------|---------------|
| Лабораторное значение (г/дл)                               | Рекомендации  |
| ≥ 9,0 г/дл и снижение на 2 г/дл или менее                  | Без изменений |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                     | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| < 8,0 г/дл или снижение более чем на 2 г/дл (подтверждено при повторной оценке)                                                                                                                                                                                                                               | Следует прекратить применение препарата Тофара® до нормализации уровня гемоглобина. | < 8,0 г/дл или снижение более чем на 2 г/дл (подтверждено при повторной оценке)                                                                                                                                                                                                                               | Следует прекратить применение препарата Тофара® до нормализации уровня гемоглобина. |
| <b>Особые категории пациентов</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                     | <b>Особые категории пациентов</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                     |
| <b><i>Нарушение функции почек</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                     | <b><i>Нарушение функции почек</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                     |
| Если дозировка препарата Тофара® составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг один раз в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»). Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.  |                                                                                     | Если дозировка препарата Тофара® составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг один раз в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»). Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.  |                                                                                     |
| Если дозировка препарата Тофара® составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг два раза в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»). Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже. |                                                                                     | Если дозировка препарата Тофара® составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг два раза в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»). Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже. |                                                                                     |
| <b><i>Ревматоидный артрит</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                     | <b><i>Ревматоидный артрит</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                     |
| Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется коррекции дозы.                                                                                                                                                                                                          |                                                                                     | Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется коррекции дозы.                                                                                                                                                                                                          |                                                                                     |
| Доза препарата Тофара® не должна превышать 5 мг два раза в день у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (вклю-                                                                                                                                                                                         |                                                                                     | Доза препарата Тофара® не должна превышать 5 мг два раза в день у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (вклю-                                                                                                                                                                                         |                                                                                     |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>чая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе).</p> <p><i>Псориатический артрит</i><br/>У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p> <p><i>Анкилозирующий спондилоартрит</i><br/>У пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p> <p><i>Бляшечный псориаз</i><br/>У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени доза препарата Тофара® не должна превышать 5 мг два раза в сутки (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы</p> | <p>чая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе).</p> <p><i>Псориатический артрит</i><br/>У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p> <p><i>Анкилозирующий спондилоартрит</i><br/>У пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p> <p><i>Бляшечный псориаз</i><br/>У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени доза препарата Тофара® не должна превышать 5 мг два раза в сутки (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы</p> |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>«Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p> <p><i>Язвенный колит</i></p> <p>У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. Для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг два раза в сутки, если при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 10 мг два раза в сутки. Рекомендуемая доза составляет 5 мг один раз в сутки, если бы при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 5 мг два раза в сутки.</p> <p><i>Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит</i></p> <p>У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. Для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки, если бы при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 5 мг два раза в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p> <p><i>Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19</i></p> | <p>«Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p> <p><i>Язвенный колит</i></p> <p>У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. Для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг два раза в сутки, если при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 10 мг два раза в сутки. Рекомендуемая доза составляет 5 мг один раз в сутки, если бы при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 5 мг два раза в сутки.</p> <p><i>Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит</i></p> <p>У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. Для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки, если бы при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 5 мг два раза в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p> <p><i>Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19</i></p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>У пациентов с нарушениями функции почек умеренной или тяжелой степени коррекция дозы необходима (см. таблицу 5 ниже). У пациентов с нарушениями функции почек легкой степени коррекция дозы препарата не требуется.</p>                                                                                                    | <p>У пациентов с нарушениями функции почек умеренной или тяжелой степени коррекция дозы необходима (см. таблицу 5 ниже). У пациентов с нарушениями функции почек легкой степени коррекция дозы препарата не требуется.</p>                                                                                                    |
| <p><b><i>Нарушение функции печени</i></b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p><b><i>Нарушение функции печени</i></b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Если дозировка препарата Тофара® составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени составляет 5 мг один раз в сутки.</p>                      | <p>У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Если дозировка препарата Тофара® составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени составляет 5 мг один раз в сутки.</p>                      |
| <p>Если дозировка препарата Тофара® составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени составляет 5 мг два раза в сутки.</p>                                                                                                                            | <p>Если дозировка препарата Тофара® составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени составляет 5 мг два раза в сутки.</p>                                                                                                                            |
| <p>Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.</p>                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.</p>                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b><i>Ревматоидный артрит</i></b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p><b><i>Ревматоидный артрит</i></b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Не следует применять Тофару® у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Доза препарата Тофара® не должна превышать 5 мг два раза в сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести.</p> | <p>У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Не следует применять Тофару® у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Доза препарата Тофара® не должна превышать 5 мг два раза в сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести.</p> |
| <p><b><i>Псориатический артрит</i></b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p><b><i>Псориатический артрит</i></b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>У пациентов с нарушениями функции пе-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>У пациентов с нарушениями функции пе-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>чени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофара® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p>                                                                               | <p>чени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофара® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p>                                                                               |
| <p><i>Анкилозирующий спондилоартрит</i></p> <p>У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофара® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции средней степени (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p> | <p><i>Анкилозирующий спондилоартрит</i></p> <p>У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофара® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов с нарушениями печеночной функции средней степени (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p> |
| <p><i>Бляшечный псориаз</i></p> <p>У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофара® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени доза препарата Тофара® не должна превышать 5 мг два раза в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p>                              | <p><i>Бляшечный псориаз</i></p> <p>У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофара® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени доза препарата Тофара® не должна превышать 5 мг два раза в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p>                              |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><i>Язвенный колит</i></p> <p>У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофара® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг два раза в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза составляет 5 мг один раз в сутки при рекомендуемой дозе 5 мг два раза в сутки при нормальной печеночной функции.</p> | <p><i>Язвенный колит</i></p> <p>У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофара® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг два раза в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза составляет 5 мг один раз в сутки при рекомендуемой дозе 5 мг два раза в сутки при нормальной печеночной функции.</p> |
| <p><i>Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит</i></p> <p>У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофара® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Для пациентов с нарушениями печеночной функции средней степени рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 5 мг два раза в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p>                                      | <p><i>Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит</i></p> <p>У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Тофара® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Для пациентов с нарушениями печеночной функции средней степени рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 5 мг два раза в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p>                                      |
| <p><i>Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p><i>Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                   |                     | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                   |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| <p>Препарат Тофара® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендации по дозировке препарата для пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени представлены в таблице 5 ниже.</p> <p>Таблица 5. Критерии коррекции дозы/ Временного прекращения лечения/ Прекращения лечения<sup>a</sup></p> |                                   |                     | <p>Препарат Тофара® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендации по дозировке препарата для пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени представлены в таблице 5 ниже.</p> <p>Таблица 5. Критерии коррекции дозы/ Временного прекращения лечения/ Прекращения лечения<sup>a</sup></p> |                                   |                     |
| Лабораторный показатель/ Состояние/ Взаимодействие                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Значение                          | Рекомендация        | Лабораторный показатель/ Состояние/ Взаимодействие                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Значение                          | Рекомендация        |
| <b>Лабораторные отклонения</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                   |                     | <b>Лабораторные отклонения</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                   |                     |
| Абсолютное число лимфоцитов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | $\geq 250$ клеток/мм <sup>3</sup> | Без изменений       | Абсолютное число лимфоцитов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | $\geq 250$ клеток/мм <sup>3</sup> | Без изменений       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | $< 250$ клеток/мм <sup>3</sup>    | Прекращение лечения |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | $< 250$ клеток/мм <sup>3</sup>    | Прекращение лечения |
| Абсолютное число нейтрофилов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | $\geq 500$ клеток/мм <sup>3</sup> | Без изменений       | Абсолютное число нейтрофилов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | $\geq 500$ клеток/мм <sup>3</sup> | Без изменений       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | $< 500$ клеток/мм <sup>3</sup>    | Прекращение лечения |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | $< 500$ клеток/мм <sup>3</sup>    | Прекращение лечения |
| Гемоглобин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | $\geq 8,0$ г/дл <sup>3</sup>      | Без изменений       | Гемоглобин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | $\geq 8,0$ г/дл <sup>3</sup>      | Без изменений       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | $< 8,0$ г/дл <sup>3</sup>         | Прекращение         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | $< 8,0$ г/дл <sup>3</sup>         | Прекращение         |

| Старая редакция                   |                                                       |                                                                                                                                                  | Новая редакция                    |                                                       |                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                                                       | лечения                                                                                                                                          |                                   |                                                       | лечения                                                                                                                                          |
| Уровень<br>трансами-<br>наз       | АЛТ или АСТ <<br>5 × ВГН                              | Без изме-<br>нений                                                                                                                               | Уровень<br>трансами-<br>наз       | АЛТ или АСТ <<br>5 × ВГН                              | Без изме-<br>нений                                                                                                                               |
|                                   | АЛТ или АСТ ≥<br>5 × ВГН                              | Временно<br>прекра-<br>тить ле-<br>чение,<br>провести<br>обследо-<br>вание и<br>рассмот-<br>реть воз-<br>можность<br>отмены<br>тофаци-<br>тиниба |                                   | АЛТ или АСТ ≥<br>5 × ВГН                              | Временно<br>прекра-<br>тить ле-<br>чение,<br>провести<br>обследо-<br>вание и<br>рассмот-<br>реть воз-<br>можность<br>отмены<br>тофаци-<br>тиниба |
| Белые<br>кровяные<br>клетки       | ≥ 1000 кле-<br>ток/мм <sup>3</sup>                    | Без изме-<br>нений                                                                                                                               | Белые<br>кровяные<br>клетки       | ≥ 1000 кле-<br>ток/мм <sup>3</sup>                    | Без изме-<br>нений                                                                                                                               |
|                                   | < 1000 кле-<br>ток/мм <sup>3</sup>                    | Прекра-<br>щение<br>лечения                                                                                                                      |                                   | < 1000 кле-<br>ток/мм <sup>3</sup>                    | Прекра-<br>щение<br>лечения                                                                                                                      |
| <b>Особые категории пациентов</b> |                                                       |                                                                                                                                                  | <b>Особые категории пациентов</b> |                                                       |                                                                                                                                                  |
| Нарушение функции печени          |                                                       |                                                                                                                                                  | Нарушение функции печени          |                                                       |                                                                                                                                                  |
|                                   | Нарушение<br>функции пече-<br>ни легкой сте-<br>пени  | Без изме-<br>нений                                                                                                                               |                                   | Нарушение<br>функции пече-<br>ни легкой сте-<br>пени  | Без изме-<br>нений                                                                                                                               |
|                                   | Нарушение<br>функции пече-<br>ни средней сте-<br>пени | 5 мг два<br>раза в<br>сутки                                                                                                                      |                                   | Нарушение<br>функции пече-<br>ни средней сте-<br>пени | 5 мг два<br>раза в<br>сутки                                                                                                                      |
| Нарушение функции почек           |                                                       |                                                                                                                                                  | Нарушение функции почек           |                                                       |                                                                                                                                                  |



| Старая редакция                                                                                                 |                                                                                                                                                 |                       | Новая редакция                                                                                                  |                                                                                                                                                 |                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                                                                                                                 | Нарушение функции почек легкой степени (рСКФ $\geq 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> и $< 90$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )                         | Без изменений         |                                                                                                                 | Нарушение функции почек легкой степени (рСКФ $\geq 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> и $< 90$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )                         | Без изменений         |
|                                                                                                                 | Нарушение функции почек тяжелой степени (рСКФ $< 30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) или средней степени (рСКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | 5 мг два раза в сутки |                                                                                                                 | Нарушение функции почек тяжелой степени (рСКФ $< 30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) или средней степени (рСКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | 5 мг два раза в сутки |
| Лекарственные взаимодействия                                                                                    |                                                                                                                                                 |                       | Лекарственные взаимодействия                                                                                    |                                                                                                                                                 |                       |
|                                                                                                                 | Одновременное применение с сильными ингибиторами СYP3A4, или комбинацией умеренного ингибитора СYP3A4 и сильного ингибитора СYP2C19             | 5 мг два раза в сутки |                                                                                                                 | Одновременное применение с сильными ингибиторами СYP3A4, или комбинацией умеренного ингибитора СYP3A4 и сильного ингибитора СYP2C19             | 5 мг два раза в сутки |
| Сокращения: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, рСКФ – расчетная скорость клубочковой |                                                                                                                                                 |                       | Сокращения: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, рСКФ – расчетная скорость клубочковой |                                                                                                                                                 |                       |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>фльтрации, ВГН – верхняя граница нормы.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>фльтрации, ВГН – верхняя граница нормы.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p><sup>а</sup> Если лабораторное отклонение связано, вероятно, с основным заболеванием, следует рассмотреть риски и пользу продолжения приема тофацитиниба в этой же или сниженной дозе.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p><sup>а</sup> Если лабораторное отклонение связано, вероятно, с основным заболеванием, следует рассмотреть риски и пользу продолжения приема тофацитиниба в этой же или сниженной дозе.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><i>Одновременное применение с ингибиторами цитохрома P450 (CYP3A4) и изоферментом CYP2C19</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p><i>Одновременное применение с ингибиторами цитохрома P450 (CYP3A4) и изоферментом CYP2C19</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>Для показаний с максимальной рекомендуемой дозой препарата Тофара® 5 мг два раза в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию изофермента CYP2C19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки. Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.</p> | <p>Для показаний с максимальной рекомендуемой дозой препарата Тофара® 5 мг два раза в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию изофермента CYP2C19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки. Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.</p> |
| <p><i>Ревматоидный артрит</i></p> <p>У пациентов, получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол), доза препарата Тофара® не должна превышать 5 мг один раз в день.</p> <p>У пациентов, получающих один или несколько сопутствующих препаратов, способных умеренно ингибировать изофермент CYP3A4 и активно ингибировать изофер-</p>                                                                                                                                                     | <p><i>Ревматоидный артрит</i></p> <p>У пациентов, получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол), доза препарата Тофара® не должна превышать 5 мг один раз в день.</p> <p>У пациентов, получающих один или несколько сопутствующих препаратов, способных умеренно ингибировать изофермент CYP3A4 и активно ингибировать изофер-</p>                                                                                                                                                     |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>мент СУР2С19 (например, флуконазол), доза препарата Тофара® не должна превышать 5 мг один раз в сутки.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>мент СУР2С19 (например, флуконазол), доза препарата Тофара® не должна превышать 5 мг один раз в сутки.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><i>Псориатический артрит</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p><i>Псориатический артрит</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы СУР3А4 (например, кетоконазол). Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СУР3А4 и сильному ингибированию СУР2С19 (например, флуконазол).</p> | <p>Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы СУР3А4 (например, кетоконазол). Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СУР3А4 и сильному ингибированию СУР2С19 (например, флуконазол).</p> |
| <p><i>Анкилозирующий спондилоартрит</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p><i>Анкилозирующий спондилоартрит</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы СУР3А4 (например, кетоконазол). Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СУР3А4 и сильному ингибированию СУР2С19 (например, флуконазол).</p> | <p>Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы СУР3А4 (например, кетоконазол). Рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию СУР3А4 и сильному ингибированию СУР2С19 (например, флуконазол).</p> |
| <p><i>Бляшечный псориаз</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><i>Бляшечный псориаз</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Дозировка препарата Тофара® не должна превышать 5 мг два раза в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы СУР3А4 (например, кетоконазол). Дозировка препарата Тофара® не должна превышать</p>                                                                                                                                                                                                                  | <p>Дозировка препарата Тофара® не должна превышать 5 мг два раза в сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы СУР3А4 (например, кетоконазол). Дозировка препарата Тофара® не должна превышать</p>                                                                                                                                                                                                                  |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>5 мг два раза в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>5 мг два раза в сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><i>Язвенный колит</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><i>Язвенный колит</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>Для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), дозу препарата Тофара® следует уменьшить до 5 мг два раза в сутки, если пациент принимает 10 мг два раза в сутки, дозу препарата Тофара® следует уменьшить до 5 мг один раз в сутки, если пациент принимает 5 мг два раза в сутки.</p> | <p>Для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), дозу препарата Тофара® следует уменьшить до 5 мг два раза в сутки, если пациент принимает 10 мг два раза в сутки, дозу препарата Тофара® следует уменьшить до 5 мг один раз в сутки, если пациент принимает 5 мг два раза в сутки.</p> |
| <p><i>Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><i>Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>У пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, которые приводят как к умеренному ингибированию CYP3A4, так и к сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в день, если доза при нормальной функции почек составляет 5 мг два раза в день (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p>                          | <p>У пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, которые приводят как к умеренному ингибированию CYP3A4, так и к сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза препарата Тофара® составляет 5 мг один раз в день, если доза при нормальной функции почек составляет 5 мг два раза в день (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).</p>                          |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b><i>Одновременное применение с индукторами цитохрома P450 (CYP3A4)</i></b></p> <p>Одновременное применение тофацитиниба и мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина) может приводить к снижению или утрате клинической эффективности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).</p> <p>Одновременное применение тофацитиниба и мощных индукторов изофермента CYP3A4 не рекомендуется.</p> <p><i>Бляшечный псориаз у пациентов японской и корейской национальностей</i></p> <p>У пациентов данной категории повышен риск развития опоясывающего герпеса. Следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 5 мг два раза в сутки.</p> <p><i>Пожилые пациенты (≥ 65 лет)</i></p> <p>Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется.</p> <p><i>Дети</i></p> <p>Эффективность и безопасность препарата Тофара® в дозировке 5 мг два раза в день оценивалась у пациентов с пЮИА в возрасте от 2 лет до 18 лет.</p> | <p><b><i>Одновременное применение с индукторами цитохрома P450 (CYP3A4)</i></b></p> <p>Одновременное применение тофацитиниба и мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина) может приводить к снижению или утрате клинической эффективности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).</p> <p>Одновременное применение тофацитиниба и мощных индукторов изофермента CYP3A4 не рекомендуется.</p> <p><i>Бляшечный псориаз у пациентов японской и корейской национальностей</i></p> <p>У пациентов данной категории повышен риск развития опоясывающего герпеса. Следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 5 мг два раза в сутки.</p> <p><i>Пожилые пациенты (≥ 65 лет)</i></p> <p>Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется.</p> <p><i>Дети</i></p> <p>Эффективность и безопасность препарата Тофара® в дозировке 5 мг два раза в день оценивалась у пациентов с пЮИА в возрасте от 2 лет до 18 лет.</p> |
| <p><b>ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ</b></p> <p>Тофацитиниб не изучался и его применения следует избегать у пациентов с ослабленным иммунитетом, с подтвержденными</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p><b>ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ</b></p> <p>Тофацитиниб не изучался и его применения следует избегать у пациентов с ослабленным иммунитетом, с подтвержденными</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>иммунодефицитными состояниями или у пациентов, принимающих сильнодействующие иммунодепрессанты (например, азатиоприн, циклоспорин), другие ингибиторы янус-киназ или биологические препараты, направленные на цитокины, В-клетки или Т-клетки, из-за возможности усиления иммуносупрессии и повышения риска инфекции.</p>                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>иммунодефицитными состояниями или у пациентов, принимающих сильнодействующие иммунодепрессанты (например, азатиоприн, циклоспорин), другие ингибиторы янус-киназ или биологические препараты, направленные на цитокины, В-клетки или Т-клетки, из-за возможности усиления иммуносупрессии и повышения риска инфекции.</p>                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Пациенты, получающие активное лечение по поводу любого злокачественного новообразования или лимфопролиферативного заболевания, не должны получать тофациитиниб.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>Пациенты, получающие активное лечение по поводу любого злокачественного новообразования или лимфопролиферативного заболевания, не должны получать тофациитиниб.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>Комбинированное применение с другими противоревматическими средствами</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p><b>Комбинированное применение с другими противоревматическими средствами</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>Применение тофациитиниба не изучалось и его применения следует избегать у пациентов с ревматоидным артритом в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПРП), такими как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкина (ИЛ)-1R, антагонисты ИЛ-6R, моноклональные антитела к CD20, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты, например азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.</p> | <p>Применение тофациитиниба не изучалось и его применения следует избегать у пациентов с ревматоидным артритом в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПРП), такими как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкина (ИЛ)-1R, антагонисты ИЛ-6R, моноклональные антитела к CD20, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты, например азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.</p> |
| <p>При применении тофациитиниба в комбинации с МТТ наблюдалась более высокая ча-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>При применении тофациитиниба в комбинации с МТТ наблюдалась более высокая ча-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>стота нежелательных явлений, чем при применении тофацитиниба в виде монотерапии.</p> <p>Применение тофацитиниба не изучалось и его применения следует избегать у пациентов пЮИА в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПРП), такими как антагонисты ИЛ-6R, селективные модуляторы костимуляции и высокоактивными иммунодепрессантами, например азатиоприн и циклоспорин, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.</p> <p>Применение тофацитиниба не изучалось и его применения следует избегать у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПРП) или высокоактивными иммунодепрессантами, например азатиоприн и циклоспорин.</p> | <p>стота нежелательных явлений, чем при применении тофацитиниба в виде монотерапии.</p> <p>Применение тофацитиниба не изучалось и его применения следует избегать у пациентов пЮИА в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПРП), такими как антагонисты ИЛ-6R, селективные модуляторы костимуляции и высокоактивными иммунодепрессантами, например азатиоприн и циклоспорин, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.</p> <p>Применение тофацитиниба не изучалось и его применения следует избегать у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПРП) или высокоактивными иммунодепрессантами, например азатиоприн и циклоспорин.</p> |
| <p><b>Общие инфекции</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p><b>Общие инфекции</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми на фоне применения тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом, были инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит (4,1 % и 3,4 %, соответственно).</p> <p>Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми в течение первых 12-16 недель терапии тофацитинибом пациентов с псориазом, были назофарингит и инфекции верхних</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми на фоне применения тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом, были инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит (4,1 % и 3,4 %, соответственно).</p> <p>Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми в течение первых 12-16 недель терапии тофацитинибом пациентов с псориазом, были назофарингит и инфекции верхних</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>дыхательных путей (назофарингит в 7 % и 8 % случаев при применении 5 мг и 10 мг тофацитиниба два раза в сутки, соответственно и инфекции верхних дыхательных путей в 4 % и 5 % случаев при применении 5 мг и 10 мг тофацитиниба два раза в сутки, соответственно).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>дыхательных путей (назофарингит в 7 % и 8 % случаев при применении 5 мг и 10 мг тофацитиниба два раза в сутки, соответственно и инфекции верхних дыхательных путей в 4 % и 5 % случаев при применении 5 мг и 10 мг тофацитиниба два раза в сутки, соответственно).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>Серьезные инфекции</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p><b>Серьезные инфекции</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>У пациентов, получающих иммуномодуляторы, включая биологические препараты и тофацитиниб, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями. Самые частые серьезные инфекции, отмеченные при применении тофацитиниба, включают пневмонию, инфекцию мочевыводящих путей, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес, бронхит, септический шок, дивертикулит, гастроэнтерит, аппендицит и сепсис. Из числа оппортунистических инфекций при применении тофацитиниба отмечены случаи развития туберкулеза и других микобактериальных инфекций, криптококкоза, гистоплазмоза, кандидоза пищевода, опоясывающего лишая с поражением различных дерматомов, цитомегаловирусной инфекции, ВК-вирусной инфекции и листериоза. У некоторых пациентов с ревматоидным артритом отмечали диссеминированные заболевания чаще всего при одновременном применении иммуномодуля-</p> | <p>У пациентов, получающих иммуномодуляторы, включая биологические препараты и тофацитиниб, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями. Самые частые серьезные инфекции, отмеченные при применении тофацитиниба, включают пневмонию, инфекцию мочевыводящих путей, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес, бронхит, септический шок, дивертикулит, гастроэнтерит, аппендицит и сепсис. Из числа оппортунистических инфекций при применении тофацитиниба отмечены случаи развития туберкулеза и других микобактериальных инфекций, криптококкоза, гистоплазмоза, кандидоза пищевода, опоясывающего лишая с поражением различных дерматомов, цитомегаловирусной инфекции, ВК-вирусной инфекции и листериоза. У некоторых пациентов с ревматоидным артритом отмечали диссеминированные заболевания чаще всего при одновременном применении иммуномодуля-</p> |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>торов - метотрексата или глюкокортикостероидов, которые сами по себе и в дополнение к основному заболеванию ревматоидному артриту могут предрасполагать к развитию инфекций. Также возможно развитие и иных серьезных инфекций, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, кокцидиомикоза).</p> <p>В одном крупном рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось дозозависимое увеличение числа серьезных инфекций. Некоторые из этих серьезных инфекций привели к смертельному исходу. В исследовании также сообщалось об оппортунистических инфекциях.</p> <p>За исключением новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, тофацитиниб не следует назначать пациентам с подозреваемыми или подтвержденными активными системными бактериальными, грибковыми или вирусными инфекциями, включая, помимо прочего, активную инфекцию опоясывающего герпеса; подтвержденный активный туберкулез или историю неадекватно леченного туберкулеза; подтвержденные HBV, HCV или ВИЧ инфекции. Перед применением препарата Тофара®</p> | <p>торов - метотрексата или глюкокортикостероидов, которые сами по себе и в дополнение к основному заболеванию ревматоидному артриту могут предрасполагать к развитию инфекций. Также возможно развитие и иных серьезных инфекций, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, кокцидиомикоза).</p> <p>В одном крупном рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось дозозависимое увеличение числа серьезных инфекций. Некоторые из этих серьезных инфекций привели к смертельному исходу. В исследовании также сообщалось об оппортунистических инфекциях.</p> <p>За исключением новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, тофацитиниб не следует назначать пациентам с подозреваемыми или подтвержденными активными системными бактериальными, грибковыми или вирусными инфекциями, включая, помимо прочего, активную инфекцию опоясывающего герпеса; подтвержденный активный туберкулез или историю неадекватно леченного туберкулеза; подтвержденные HBV, HCV или ВИЧ инфекции. Перед применением препарата Тофара®</p> |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с активными серьезными инфекциями, кроме новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, с хронической или рецидивирующей инфекцией, после контакта с больным туберкулезом, наличием тяжелой или оппортунистической инфекции в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемические районы по туберкулезу или микозам, а также у пациентов с предрасположенностью к развитию инфекции. Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии препаратом Тофара®. Тофара® 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 Тофара® пациент подлежит быстрому и полному диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, страдающим иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение.</p> <p>Поскольку пожилые пациенты и пациенты с сахарным диабетом обычно характеризуются более высокой частотой развития инфекций, в подобных случаях также следует соблюдать осторожность. Также рекоменду-</p> | <p>следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с активными серьезными инфекциями, кроме новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, с хронической или рецидивирующей инфекцией, после контакта с больным туберкулезом, наличием тяжелой или оппортунистической инфекции в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемические районы по туберкулезу или микозам, а также у пациентов с предрасположенностью к развитию инфекции. Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии препаратом Тофара®. Тофара® 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 Тофара® пациент подлежит быстрому и полному диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, страдающим иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение.</p> <p>Поскольку пожилые пациенты и пациенты с сахарным диабетом обычно характеризуются более высокой частотой развития инфекций, в подобных случаях также следует соблюдать осторожность. Также рекоменду-</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>ется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с хроническими заболеваниями легких, так как они могут быть</p> <p>Препарат Тофара® не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Перед применением препарата Тофара® следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией, после контакта с больным туберкулезом наличием тяжелой или оппортунистической инфекции в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу или микозам, а также у пациентов с предрасположенностью к развитию инфекции. Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии препаратом Тофара®. Тофару® 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 Тофара® пациент подлежит быстрому и полному диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, страдающим иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое</p> | <p>ется 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.</p> <p>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 разделе «Способ применения и дозы».</p> <p><b>Туберкулез</b></p> <p>Перед применением препарата Тофара® следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с туберкулезом в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу.</p> <p>Перед применением препарата Тофара® следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями.</p> <p>Пациенты с латентным туберкулезом перед</p> |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>наблюдение.</b></p> <p>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.</p> <p>Риск инфекции может повышаться при увеличении степени тяжести лимфопении. В этом случае при оценке индивидуального риска развития инфекции следует принимать во внимание количество лимфоцитов.</p> <p>Условия отмены препарата и критерии контроля лимфопении описаны в разделе «Способ применения и дозы».</p> <p><b>Туберкулез</b></p> <p>Перед применением препарата Тофара® следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с туберкулезом в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу.</p> | <p>началом терапии препаратом Тофара® подлежат стандартной антимикобактериальной терапии.</p> <p>Перед началом терапии препаратом Тофара® 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.</p> <p>Пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития признаков туберкулеза, включая пациентов с отрицательным результатом теста на латентный туберкулез до начала терапии.</p> <p><b>Реактивация вирусных инфекций</b></p> <p>Реактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях тофацитиниба. В одном крупном рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с од-</p> |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Перед применением препарата Тофара® следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями.</p> <p>Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии препаратом Тофара® подлежат стандартной антимикобактериальной терапии.</p> <p>Перед началом терапии препаратом Тофара® 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.</p> <p>Пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития признаков туберкулеза, включая пациентов с отрицательным результатом теста на латентный туберкулез до начала терапии.</p> <p><b>Реактивация вирусных инфекций</b></p> <p>Реактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например,</p> | <p>ним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдалось увеличение случаев опоясывающего герпеса по сравнению с ингибитором ФНО. В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших терапию тофацитинибом. 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 Тофара® следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита.</p> <p>В клинических исследованиях тофацитиниба у представителей японской и корейской национальностей отмечаются более частые случаи развития опоясывающего герпеса, чем у представителей других национальностей.</p> <p>Частота появления опоясывающего герпеса может увеличиться у пациентов с длительным анамнезом ревматоидного артрита, которые ранее получали два и более биологических БПВП; у пациентов с АЧН менее 1000 клеток/мм<sup>3</sup>.</p> <p><b>Венозная тромбоэмболия</b></p> <p>Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) наблюдалась у пациентов, принимавших тофацитиниб в клинических исследованиях и пострегистрационных отчетах. В одном крупном</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях тофацитиниба. В одном крупном рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдалось увеличение случаев опоясывающего герпеса по сравнению с ингибитором ФНО. В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших терапию тофацитинибом. 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 Тофара® следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита.</p> <p>В клинических исследованиях тофацитиниба у представителей японской и корейской национальностей отмечаются более частые случаи развития опоясывающего герпеса, чем у представителей других национальностей.</p> <p>Частота появления опоясывающего герпеса может увеличиться у пациентов с длительным анамнезом ревматоидного артрита, которые ранее получали два и более биологических БПВП; у пациентов с АЧН менее</p> | <p>рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, с хотя бы одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска, пациенты получали лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки или ингибитором ФНО. В данном исследовании наблюдалось дозозависимое повышение частоты развития легочной эмболии (ЛЭ) у пациентов, которые получали терапию тофацитинибом в сравнении с терапией ингибиторами ФНО (см. раздел «Побочное действие»). Многие случаи ЛЭ были серьезными и некоторые случаи имели летальный исход.</p> <p>Случаи ЛЭ в этом исследовании были зарегистрированы чаще у пациентов, принимающих тофацитиниб, по сравнению с другими исследованиями тофацитиниба (см. раздел «Побочное действие»).</p> <p>Случаи тромбоза глубоких вен (ТГВ) наблюдались во всех трех группах пациентов данного исследования (см. раздел «Побочное действие»).</p> <p>Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоэмболических явлений до начала лечения и периодически во время лечения. Необходимо применять препарат Тофара® с осторожностью у пожилых пациентов и у пациентов, имеющих другие факторы риска (см. раздел «Способ применения и дозы»). Необходимо безотлагательно проводить</p> |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1000 клеток/мм<sup>3</sup>.</p> <p><b>Венозная тромбоэмболия</b></p> <p>Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) наблюдалась у пациентов, принимавших тофацитиниб в клинических исследованиях и пострегистрационных отчетах. В одном крупном рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, с хотя бы одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска, пациенты получали лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки или ингибитором ФНО. В данном исследовании наблюдалось дозозависимое повышение частоты развития легочной эмболии (ЛЭ) у пациентов, которые получали терапию тофацитинибом в сравнении с терапией ингибиторами ФНО (см. раздел «Побочное действие»). Многие случаи ЛЭ были серьезными и некоторые случаи имели летальный исход.</p> <p>Случаи ЛЭ в этом исследовании были зарегистрированы чаще у пациентов, принимающих тофацитиниб, по сравнению с другими исследованиями тофацитиниба (см. раздел «Побочное действие»).</p> <p>Случаи тромбоза глубоких вен (ТГВ) наблюдались во всех трех группах пациентов данного исследования (см. раздел «Побочное действие»).</p> <p>Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоэмболических явлений до начала ле-</p> | <p>оценку пациентов с признаками и симптомами ВТЭ и отменить тофацитиниб у пациентов с подозреваемым ВТЭ, вне зависимости от применяемой дозы или показания.</p> <p>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.</p> <p>Тофацитиниб следует применять только у взрослых госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, которые получают антикоагулянтную профилактику ВТЭ. Не следует применять эстрогенсодержащие контрацептивы в течение 48 часов до начала лечения или во время лечения. При появлении клинических признаков тромбоза глубоких вен/эмболии легочной артерии прием тофацитиниба следует прекратить, пациентов следует незамедлительно обследовать и назначить соответствующее лечение.</p> <p><b>Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)</b></p> <p>В одном крупном рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний пациенты</p> |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>чения и периодически во время лечения. Необходимо применять препарат Тофара® с осторожностью у пожилых пациентов и у пациентов, имеющих другие факторы риска (см. раздел «Способ применения и дозы»). 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.</p> <p>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.</p> <p>Тофацитиниб следует применять только у взрослых госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, которые получают антикоагулянтную профилактику ВТЭ. Не следует применять эстрогенсодержащие контрацептивы в течение 48 часов до начала лечения или во время лечения. При появлении клинических признаков тромбоза глубоких вен/эмболии легочной артерии прием тофацитиниба следует прекратить, пациентов следует незамедлительно обследовать и назначить соответствующее лечение.</p> <p><b>Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт</b></p> | <p>получали тофацитиниб 5 мг два раза в день, тофацитиниб 10 мг два раза в день или ингибитор ФНО. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (МАСЕ), включая инфаркт миокарда, наблюдались во всех трех группах лечения в этом исследовании. У пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось увеличение числа нефатальных инфарктов миокарда. МАСЕ, включая, инфаркт миокарда, чаще встречались у пожилых пациентов и пациентов, которые курят в настоящее время или в прошлом. Следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов, пациентов, которые курят в настоящее время или в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.</p> <p><b>Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания (за исключением рака кожи, не относящиеся к меланоме (РКНМ))</b></p> <p>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 Тофара® у пациентов со злокачественным новообразованием следует учитывать риски и преимущества лечения препаратом Тофара®. Существует возможность, что Тофара® влияет</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>миокарда)</b></p> <p>В одном крупном рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний пациенты получали тофацитиниб 5 мг два раза в день, тофацитиниб 10 мг два раза в день или ингибитор ФНО. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE), включая инфаркт миокарда, наблюдались во всех трех группах лечения в этом исследовании. У пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось увеличение числа нефатальных инфарктов миокарда. MACE, включая, инфаркт миокарда, чаще встречались у пожилых пациентов и пациентов, которые курят в настоящее время или в прошлом. Следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов, пациентов, которые курят в настоящее время или в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.</p> <p><b>Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания (за исключением рака кожи, не относящиеся к меланоме (РКНМ))</b></p> <p>Перед началом терапии пациентов с существующим злокачественным новообразованием или данными о злокачественном новообразовании в анамнезе, кроме излеченного немеланомного рака кожи (НМРК),</p> | <p>на защиту организма от злокачественных новообразований.</p> <p><i>Анкилозирующий спондилоартрит</i></p> <p>В комбинированной популяции безопасности, состоящей из 1 плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 и 1 плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 3 среди пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом у 420 пациентов, получавших тофацитиниб до 48 недель (233 пациенто-лет наблюдения), не были выявлены злокачественные новообразования, за исключением рака кожи, не относящегося к меланоме (РКНМ).</p> <p>У пациентов, получавших лечение тофацитинибом, были зарегистрированы случаи лимфомы и у пациентов, получавших тофацитиниб в большом рандомизированном исследовании PASS, у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на то, что у пациентов с ревматоидным артритом, особенно с высокоактивной формой заболевания, и у пациентов с псориазом может наблюдаться более высокий риск (в несколько раз выше) развития лимфомы по сравнению с общей популяцией, роль тофацитиниба, если таковая имеется, в развитии лимфомы не установлена.</p> <p>Рак легких наблюдался у пациентов, получавших тофацитиниб. Рак легких также</p> |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>или при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Тофара® у пациентов со злокачественным новообразованием следует учитывать риски и преимущества лечения препаратом Тофара®. Существует возможность, что Тофара® влияет на защиту организма от злокачественных новообразований.</p> <p><i>Анкилозирующий спондилоартрит</i></p> <p>В комбинированной популяции безопасности, состоящей из 1 плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 и 1 плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 3 среди пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом у 420 пациентов, получавших тофацитиниб до 48 недель (233 пациенто-лет наблюдения), не были выявлены злокачественные новообразования, за исключением рака кожи, не относящегося к меланоме (РКНМ).</p> <p>У пациентов, получавших лечение тофацитинибом, были зарегистрированы случаи лимфомы и у пациентов, получавших тофацитиниб в большом рандомизированном исследовании PASS, у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на то, что у пациентов с ревматоидным артритом, особенно с высокоактивной формой заболевания, и у пациентов с псориазом может наблюдаться более высокий риск</p> | <p>наблюдался у пациентов, получавших тофацитиниб, в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний; увеличение случаев рака легких наблюдалось у пациентов, получавших тофацитиниб 10 мг два раза в день по сравнению с ингибитором ФНО. Из 30 случаев рака легких, зарегистрированных в исследовании у пациентов, принимавших тофацитиниб, все, кроме 2, были у пациентов, которые курили в настоящее время или в прошлом. Пациенты с ревматоидным артритом могут подвергаться более высокому риску развития рака легких, чем общая популяция.</p> <p>В клинических исследованиях и пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая (но не ограничиваясь) рак груди, меланому, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы.</p> <p>Влияние терапии препаратом Тофара® на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно.</p> <p>Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов пожилого возраста, пациентов, которые курят или курили в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований.</p> |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(в несколько раз выше) развития лимфомы по сравнению с общей популяцией, роль тофацитиниба, если таковая имеется, в развитии лимфомы не установлена.</p> <p>Рак легких наблюдался у пациентов, получавших тофацитиниб. Рак легких также наблюдался у пациентов, получавших тофацитиниб, в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний; увеличение случаев рака легких наблюдалось у пациентов, получавших тофацитиниб 10 мг два раза в день по сравнению с ингибитором ФНО. Из 30 случаев рака легких, зарегистрированных в исследовании у пациентов, принимавших тофацитиниб, все, кроме 2, были у пациентов, которые курили в настоящее время или в прошлом. Пациенты с ревматоидным артритом могут подвергаться более высокому риску развития рака легких, чем общая популяция.</p> <p>В клинических исследованиях и пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая (но не ограничиваясь) рак груди, меланому, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы.</p> <p>Влияние терапии препаратом Тофара® на развитие и течение злокачественных ново-</p> | <p>В большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось увеличение злокачественных новообразований (за исключением РКНМ) у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО. Злокачественные новообразования (за исключением РКНМ) чаще встречались у пожилых пациентов и у пациентов, которые курили в настоящее время или в прошлом.</p> <p><b>Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)</b></p> <p>Сообщалось о случаях развития РКНМ у пациентов, получающих терапию тофацитинибом. РКНМ также были зарегистрированы в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В этом исследовании у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО, наблюдалось увеличение общего количества РКНМ, включая плоскоклеточный рак кожи. Поскольку частота РКНМ выше у пожилых людей и у пациентов с анамнезом РКНМ, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>образований неизвестно.</p> <p>Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов пожилого возраста, пациентов, которые курят или курили в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований.</p> <p>В большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось увеличение злокачественных новообразований (за исключением РКНМ) у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО. Злокачественные новообразования (за исключением РКНМ) чаще встречались у пожилых пациентов и у пациентов, которые курили в настоящее время или в прошлом.</p> <p><b>Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)</b></p> <p>Сообщалось о случаях развития РКНМ у пациентов, получающих терапию тофацитинибом. РКНМ также были зарегистрированы в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В этом исследовании у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО, наблюдалось увеличение общего количества РКНМ, включая плоскоклеточный</p> | <p>риском развития рака кожи.</p> <p>Тофацитиниб в дозировке 10 мг два раза в сутки противопоказан пациентам с высоким риском легочной эмболии (см. раздел «Противопоказания»). Дополнительными факторами риска, которые следует учитывать при определении риска развития ЛЭ у пациента, являются пожилой возраст, ожирение, курение и иммобилизация.</p> <p><b>Случаи перфорации органов ЖКТ</b></p> <p>В клинических исследованиях, в том числе в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний описаны случаи перфорации органов ЖКТ. Роль ингибирования янус-киназы при этих явлениях неизвестна. Такие случаи в основном были описаны как перфорация дивертикула, перитонит, абсцесс в брюшной полости и аппендицит. Все пациенты с ревматоидным артритом, у которых развилась перфорация органов ЖКТ, получали сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или глюкокортикоидами. Относительный вклад сопутствующей терапии и применения тофацитиниба при развитии перфорации органов ЖКТ неизвестен. Частота развития таких осложнений у пациентов с псориазом, согласно данным клинических исследований, составляет 0,09 случаев/100 пациенто-лет.</p> |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>рак кожи. Поскольку частота РКНМ выше у пожилых людей и у пациентов с анамнезом РКНМ, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи.</p> <p>Тофацитиниб в дозировке 10 мг два раза в сутки противопоказан пациентам с высоким риском легочной эмболии (см. раздел «Противопоказания»). Дополнительными факторами риска, которые следует учитывать при определении риска развития ЛЭ у пациента, являются пожилой возраст, ожирение, курение и иммобилизация.</p> <p><b>Случаи перфорации органов ЖКТ</b></p> <p>В клинических исследованиях, в том числе в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний описаны случаи перфорации органов ЖКТ. Роль ингибирования янус-киназы при этих явлениях неизвестна. Такие случаи в основном были описаны как перфорация дивертикула, перитонит, абсцесс в брюшной полости и аппендицит. Все пациенты с ревматоидным артритом, у которых развилась перфорация органов ЖКТ, получали сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или глюкокортикоидами. Относительный вклад со-</p> | <p>Тофару® следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами или усугублением существующих симптомов со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ. В клинических исследованиях анкилозирующего спондилита не было выявлено случаев перфорации органов ЖКТ среди 420 пациентов, получавших тофацитиниб в течение до 48 недель (233 пациенто-лет наблюдения).</p> <p><b>Переломы</b></p> <p>Переломы наблюдались у пациентов, получавших тофацитиниб в клинических исследованиях и в пострегистрационный период. В контролируемых клинических исследованиях фазы 3 у пациентов с РА в течение периода от 0 до 3 месяцев частота переломов у пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг два раза в день, тофацитиниб 10 мг два раза в день и плацебо составляла 2,11, 2,56 и 4,43 пациентов с событиями на 100 PYs, соответственно.</p> <p>В большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний переломы наблюдались в группах лечения тофацитинибом и ингибиторами ФНО. Следует проявлять</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>путствующей терапии и применения тофацитиниба при развитии перфорации органов ЖКТ неизвестен. Частота развития таких осложнений у пациентов с псориазом, согласно данным клинических исследований, составляет 0,09 случаев/100 пациенто-лет.</p> <p>Тофару® следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами или усугублением существующих симптомов со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ. В клинических исследованиях анкилозирующего спондилита не было выявлено случаев перфорации органов ЖКТ среди 420 пациентов, получавших тофацитиниб в течение до 48 недель (233 пациенто-лет наблюдения).</p> <p><b>Переломы</b></p> <p>Переломы наблюдались у пациентов, получавших тофацитиниб в клинических исследованиях и в пострегистрационный период. В контролируемых клинических исследованиях фазы 3 у пациентов с РА в течение периода от 0 до 3 месяцев частота переломов у пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг два раза в день, тофацитиниб 10 мг два раза в день и плацебо составляла 2,11, 2,56 и 4,43 пациентов с событиями на 100 PYs, соответственно.</p> <p>В большом рандомизированном исследова-</p> | <p>осторожность у пациентов с известными факторами риска переломов, таких как пожилые пациенты, пациенты женского пола и пациенты, принимающие кортикостероиды.</p> <p><b>Риск сердечно-сосудистых заболеваний</b></p> <p>Пациенты с ревматоидным артритом подвержены повышенному риску возникновения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, и у таких пациентов следует контролировать факторы риска (например, артериальную гипертензию и гиперлипидемию) в рамках обычного стандартного лечения.</p> <p><b>Ферменты печени</b></p> <p>При лечении тофацитинибом у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения уровней печеночных ферментов. Следует с вниманием подходить к вопросу о начале лечения препаратом Тофара® у пациентов с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), особенно при начале применения препарата в комбинации с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как метотрексат. После начала лечения для выявления потенциальных случаев лекарственного поражения печени рекомендуется осуществлять на постоянной основе контроль биохимических показателей функции печени и быстро устанавливать возможные причины повышения уровней печеночных</p> |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>нии PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний переломы наблюдались в группах лечения тофацитинибом и ингибиторами ФНО. Следует проявлять осторожность у пациентов с известными факторами риска переломов, таких как пожилые пациенты, пациенты женского пола и пациенты, принимающие кортикостероиды.</p> <p><b>Риск сердечно-сосудистых заболеваний</b></p> <p>Пациенты с ревматоидным артритом подвержены повышенному риску возникновения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, и у таких пациентов следует контролировать факторы риска (например, артериальную гипертензию и гиперлипидемию) в рамках обычного стандартного лечения.</p> <p><b>Ферменты печени</b></p> <p>При лечении тофацитинибом у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения уровней печеночных ферментов. Следует с вниманием подходить к вопросу о начале лечения препаратом Тофара® у пациентов с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), особенно при начале применения препарата в комбинации с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как метотрексат. После начала лечения для вы-</p> | <p>ферментов. Если подозревается лекарственное поражение печени, лечение препаратом Тофара® следует приостановить до исключения этого диагноза.</p> <p><b>Гиперчувствительность</b></p> <p>У пациентов, принимающих тофацитиниб, наблюдались такие реакции гиперчувствительности как ангионевротический отек и крапивница. Некоторые случаи оценивались как серьезные. Большинство реакций возникало у пациентов с множественной аллергией в анамнезе. В случае возникновения серьезной реакции гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить применение тофацитиниба до выявления потенциальной причины или причин. Пациенты с подтвержденной аллергией на тофацитиниб не должны принимать препарат.</p> <p><b>Лабораторные показатели</b></p> <p><i>Лимфоциты:</i> случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм<sup>3</sup> были связаны с увеличением частоты серьезных инфекций, которые потребовали терапии. Не рекомендуется начинать терапию препаратом Тофара® у пациентов с низким числом лимфоцитов (т. е. менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>). Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>, лечение препаратом Тофара® не рекомендуется. Уровень лимфоцитов необходимо контролировать на исходном уровне и затем каж-</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>явления 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 Тофара® следует приостановить до исключения этого диагноза.</p>                                                                                                                                                                      | <p>дые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>Гиперчувствительность</b></p> <p>У пациентов, принимающих тофацитиниб, наблюдались такие реакции гиперчувствительности как ангионевротический отек и крапивница. Некоторые случаи оценивались как серьезные. Большинство реакций возникало у пациентов с множественной аллергией в анамнезе. В случае возникновения серьезной реакции гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить применение тофацитиниба до выявления потенциальной причины или причин. Пациенты с подтвержденной аллергией на тофацитиниб не должны принимать препарат.</p> | <p><i>Нейтрофилы:</i> лечение тофацитинибом сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (<math>&lt; 2000</math> клеток/мм<sup>3</sup>) по сравнению с плацебо. Начинать лечение препаратом Тофара® пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН менее 1000 клеток/мм<sup>3</sup>) не рекомендуется. У пациентов, получающих препарат Тофара® в дозировке 10 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм<sup>3</sup> следует снизить дозу препарата Тофара® до 5 мг два раза в день до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм<sup>3</sup>. У пациентов, получающих препарат Тофара® в дозировке 5 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм<sup>3</sup> следует прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм<sup>3</sup>. У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм<sup>3</sup> лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать на исходном уровне и после 4-8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие»).</p> |
| <p><b>Лабораторные показатели</b></p> <p><i>Лимфоциты:</i> случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм<sup>3</sup> были связаны с увеличением частоты серьезных инфекций, которые потребовали терапии. Не рекомендуется начинать терапию препаратом Тофара® у пациентов с низким числом лимфоцитов (т. е. менее 500 кле-</p>                                                                                                                                                                                                                | <p><i>Гемоглобин:</i> не рекомендуется начинать терапию препаратом Тофара® у пациентов с низким уровнем гемоглобина (менее 9 г/дл). Лечение препаратом Тофара® следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>ток/мм<sup>3</sup>). Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>, лечение препаратом Тофара® не рекомендуется. Уровень лимфоцитов необходимо контролировать на исходном уровне и затем каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»).</p> <p><i>Нейтрофилы:</i> лечение тофацитинибом сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (&lt; 2000 клеток/мм<sup>3</sup>) по сравнению с плацебо. Начинать лечение препаратом Тофара® пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН менее 1000 клеток/мм<sup>3</sup>) не рекомендуется. У пациентов, получающих препарат Тофара® в дозировке 10 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм<sup>3</sup> следует снизить дозу препарата Тофара® до 5 мг два раза в день до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм<sup>3</sup>. У пациентов, получающих препарат Тофара® в дозировке 5 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм<sup>3</sup> следует прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм<sup>3</sup>. У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм<sup>3</sup> лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать на исходном уровне и после 4-8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное</p> | <p>менее 8 г/дл, либо при снижении уровня гемоглобина на 2 г/дл и более на фоне лечения. Гемоглобин следует контролировать на начальном этапе терапии, после 4-8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»).</p> <p><i>Липиды:</i> лечение тофацитинибом сопровождается повышением уровня липидов крови - общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Повышение общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП также было зарегистрировано в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Оценку липидных параметров следует выполнять по прошествии около 4-8 недель после начала терапии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии препаратом Тофара® позволяет достичь исходных показателей.</p> <p><b>Вакцинации</b></p> <p>Информация по вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим тофацитиниб, до настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одно-</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>действие»).</p> <p><i>Гемоглобин:</i> не рекомендуется начинать терапию препаратом Тофара® у пациентов с низким уровнем гемоглобина (менее 9 г/дл). Лечение препаратом Тофара® следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл, либо при снижении уровня гемоглобина на 2 г/дл и более на фоне лечения. Гемоглобин следует контролировать на начальном этапе терапии, после 4-8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»).</p> <p><i>Липиды:</i> лечение тофацитинибом сопровождается повышением уровня липидов крови - общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Повышение общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП также было зарегистрировано в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Оценку липидных параметров следует выполнять по прошествии около 4-8 недель после начала терапии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии препаратом Тофара® позволяет достичь исходных показателей.</p> | <p>временно с препаратом Тофара®. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Тофара® все пациенты выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. Промежуток между вакцинацией живыми вакцинами и началом терапии тофацитинибом должен соответствовать имеющимся руководствам по вакцинации в отношении пациентов, получающих терапию иммуномодулирующими средствами. Согласно этим руководствам, если вводится живая вакцина от опоясывающего герпеса (herpes zoster), ее следует вводить только пациентам с документированным в анамнезе случаем заболевания ветряной оспой или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы. Вакцинацию следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими средствами, такими как тофацитиниб.</p> <p><b>Пациенты с нарушением функции почек</b></p> <p>В клинических исследованиях тофацитиниб не изучали у пациентов с исходным клиренсом креатинина менее 40 мл/мин (расчет производился по формуле Кокрофта-Голта) (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p><b>Пациенты с нарушением функции почек или печени или с отклонениями лабораторных показателей</b></p> <p>Необходимо оценивать состояние пациентов на исходном уровне и в дальнейшем в</p> |



| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Новая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Вакцинации</b></p> <p>Информация по вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим тофацитиниб, до настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом Тофара®. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Тофара® все пациенты выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. Промежуток между вакцинацией живыми вакцинами и началом терапии тофацитинибом должен соответствовать имеющимся руководствам по вакцинации в отношении пациентов, получающих терапию иммуномодулирующими средствами. Согласно этим руководствам, если вводится живая вакцина от опоясывающего герпеса (herpes zoster), ее следует вводить только пациентам с документированным в анамнезе случаем заболевания ветряной оспой или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы. Вакцинацию следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими средствами, такими как тофацитиниб.</p> <p><b>Пациенты с нарушением функции почек</b></p> <p>В клинических исследованиях тофацитиниб не изучали у пациентов с исходным клиренсом креатинина менее 40 мл/мин (расчет производился по формуле Кокрофта-Голта)</p> | <p>соответствии с локальной практикой наблюдения за пациентами. Рекомендации относительно коррекции дозы у пациентов с гематологическими, почечными и печеночными лабораторными отклонениями описаны в разделе «Способ применения и дозы». Необходимо проводить терапию и наблюдение за пациентами в соответствии с клиническими рекомендациями.</p> <p><b>Пациенты пожилого возраста</b></p> <p>Пациенты пожилого возраста в целом подвержены повышенному риску возникновения нежелательных явлений, которые имеют более тяжелую степень, поэтому при лечении пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность (см. раздел «Побочное действие»).</p> <p><b>Применение у пациентов, которым требуется инвазивная или неинвазивная вентиляция или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)</b></p> <p>Тофацитиниб изучался только у госпитализированных взрослых пациентов, которым не требовалась неинвазивная вентиляция, инвазивная механическая вентиляция или ЭКМО.</p> <p>Тофацитиниб не должен применяться у пациентов, которым в начале терапии требуется неинвазивная вентиляция, инвазивная вентиляция или ЭКМО.</p> |

| Старая редакция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Новая редакция |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <p>(см. раздел «Противопоказания»).</p> <p><b>Пациенты с нарушением функции почек или печени или с отклонениями лабораторных показателей</b></p> <p>Необходимо оценивать состояние пациентов на исходном уровне и в дальнейшем в соответствии с локальной практикой наблюдения за пациентами. Рекомендации относительно коррекции дозы у пациентов с гематологическими, почечными и печеночными лабораторными отклонениями описаны в разделе «Способ применения и дозы». Необходимо проводить терапию и наблюдение за пациентами в соответствии с клиническими рекомендациями.</p> <p><b>Пациенты пожилого возраста</b></p> <p>Пациенты пожилого возраста в целом подвержены повышенному риску возникновения нежелательных явлений, которые имеют более тяжелую степень, поэтому при лечении пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность (см. раздел «Побочное действие»).</p> <p><b>Применение у пациентов, которым требуется инвазивная или неинвазивная вентиляция или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)</b></p> <p>Тофацитиниб изучался только у госпитализированных взрослых пациентов, которым не требовалась неинвазивная вентиляция, инвазивная механическая вентиляция или ЭКМО.</p> |                |



| Старая редакция                                                                                                                            | Новая редакция |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Тофацитиниб не должен применяться у пациентов, которым в начале терапии требуется неинвазивная вентиляция, инвазивная вентиляция или ЭКМО. |                |

Представитель ООО «ПСК Фарма»



Титов Р.А.