МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЯКВИНУС

Регистрационный номер:

Торговое название: Яквинус

Международное (непатентованное) название (МНН): тофацитиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

активное вещество: тофацитиниб 5 /10 мг в виде тофацитиниба цитрата 8,078 /16,155 мг.

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 122,615/245,230 мг, лактозы моногидрат 61,307/ 122,615 мг, кроскармеллоза натрия 6/12 мг, магния стеарат 2/4 мг.

пленочная оболочка:

дозировка 5 мг: *Опадрай белый* 6 мг (гипромеллоза 2,4 мг, титана диоксид 1,5 мг, лактозы моногидрат 1,26 мг, макрогол 0,48 мг, триацетин 0,36 мг

дозировка 10 мг: *Опадрай голубой* 12 мг (гипромеллоза 4,8 мг, титана диоксид 2,724 мг, лактозы моногидрат 2,52 мг, макрогол 0,96 мг, триацетин 0,72 мг, алюминиевый лак на основе индигокармина 0,24 мг, лак алюминиевый на основе красителя бриллиантового голубого 0,036 мг

Описание

Дозировка 5 мг: белые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и "JKI 5" - на другой. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Дозировка 10 мг: голубые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и "JKI 10" - на другой.

На поперечном разрезе видны 2 слоя. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

92727

Фармакотерапевтическая группа: селективные иммунодепрессанты

Код АТХ: L04AA29

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназ, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. По результатам исследования киназ тофацитиниб ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 и в меньшей степени – тирозин-киназу-2. В тех клетках, где янус-киназы передают сигнал парами, тофацитиниб предпочтительно ингибирует передачу сигнала гетеродимерных рецепторов, связанных с янус-киназой-3 и/или янус-киназой-1, обладая функциональной селективностью в отношении рецепторов, которые передают сигналы через пары янус-киназы-2. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4,-7,-9, - 15 и -21. Эти цитокины выполняют интегрирующую роль в процессах активации лимфоцитов, их пролиферации, функционирования и торможения передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа. Кроме того, ингибирование янус-киназы-1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИФН-γ. При более высокой экспозиции препарата ингибирование передачи сигнала янус-киназы-2 приводит к ингибированию передачи сигнала эритропоэтина.

Фармакодинамические эффекты

Лечение препаратом Яквинус сопровождается дозозависимым снижением циркулирующих натуральных киллеров CD16/56+. Расчетное максимальное снижение достигается по прошествии около 8-10 недель после начала терапии. Описанные изменения обычно разрешаются спустя 2-6 недель после окончания терапии. Лечение препаратом Яквинус сопровождалось дозозависимым повышением количества В-клеток. Изменения количества циркулирующих Т-лимфоцитов и их субпопуляций были незначительными и непостоянными. Клиническое значение этих изменений неизвестно.

92727

Изменение общего сывороточного уровня IgG, M и A на протяжении 6-месячного периода лечения пациентов с ревматоидным артритом было небольшим, независимым от дозы и сходным с таковым при применении плацебо.

После лечения препаратом Яквинус пациентов с ревматоидным артритом отмечалось быстрое снижение сывороточного С-реактивного белка (С-РБ), что сохранялось на протяжении всего периода лечения. Изменения уровня С-РБ, отмеченные при лечении препаратом Яквинус, не проходили в течение 2 недель после отмены терапии, что свидетельствует о большей продолжительности фармакодинамической активности по сравнению с периодом полувыведения.

Фармакокинетика

Профиль фармакокинетики тофацитиниба характеризуется быстрым всасыванием (максимальная плазменная концентрация достигается в течение 0,5-1 часа), быстрым выведением (период полувыведения около 3 часов) и пропорциональным дозе увеличением системной экспозиции. Равновесная концентрация достигается в течение 24-48 часов с незначительным накоплением после приема два раза в день.

Абсорбция и распределение

Тофацитиниб хорошо всасывается, а его биодоступность составляет 74 %.

Применение тофацитиниба с пищей, богатой жирами, не сопровождалось изменениями площади под кривой «концентрация-время» (AUC), тогда как максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови снижается на 32 %. В клинических исследованиях тофацитиниб применяли вне зависимости от приема пищи.

Связывание тофацитиниба с белками плазмы крови составляет приблизительно 40 %. Тофацитиниб преимущественно связывается с альбумином и не связывается с α1-кислым гликопротеином. Тофацитиниб в равной степени распределяется между эритроцитами и плазмой крови.

Метаболизм и выведение

Клиренс тофацитиниба примерно на 70 % осуществляется посредством метаболизма в печени и на 30 % – экскрецией через почки в виде неизмененного тофацитиниба. Метаболизм тофацитиниба преимущественно опосредуется изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP2C19. В исследовании меченного радиоактивным изотопом тофацитиниба, более 65 % от общей циркулирующей радиоактивности приходилось на неизмененный тофацитиниб, а остальные 35 % – на 8 метаболитов (каждый - менее 8 % от общей радиоактивности). Предполагается, что все метаболиты, которые наблюдаются у животных, оказывают ≤ 10% потенциальное ингибирование

JAK1/3. У человека не обнаружено стерео конверсии. Фармакологическая активность связана с неметаболизированным тофацитинибом.

Фармакокинетика у пациентов с ревматоидным артритом

Было установлено, что у пациентов с ревматоидным артритом AUC тофацитиниба при минимальной и максимальной массе тела (40 и 140 кг) оказались сходными с таковой у пациентов массой тела 70 кг.

У пожилых пациентов в возрасте 80 лет показатель AUC оказался менее чем на 5 % выше по сравнению с пациентами в возрасте 55 лет.

У женщин AUC тофацитиниба на 7 % ниже по сравнению с мужчинами.

Полученные данные также показали отсутствие существенных различий (<5 %) AUC тофацитиниба у пациентов европеоидной, негроидной и азиатской расы.

Отмечена почти линейная взаимосвязь между массой тела и объемом распределения, что приводит к достижению более высокой C_{max} и более низкой минимальной концентрации (C_{min}) в плазме крови у пациентов с меньшей массой тела. Однако это различие не рассматривается как клинически значимое. Межиндивидуальная вариабельность (% коэффициент изменчивости) показателя AUC для тофацитиниба составляет около 27 %.

Фармакокинетика у пациентов с псориазом

Было установлено, что у пациентов с псориазом клиренс тофацитиниба (26,7 л/ч) приблизительно на 45 % выше, чем у пациентов с ревматоидным артритом (18,4 л/ч). Это соответствует тому, что AUC тофацитиниба у пациентов с псориазом приблизительно на 30 % ниже, чем у пациентов с ревматоидным артритом. Межиндивидуальная вариабельность AUC составляет приблизительно 28 %. Масса тела не влияет на клиренс тофацитиниба, в то время как объем распределения повышается при увеличении массы тела. Это приводит к тому, что у пациентов с более низкой массой тела средняя равновесная концентрация тофацитиниба соответствует таковой у пациентов с более высокой массой тела, максимальная концентрация тофацитиниба выше, а минимальная концентрация, ниже, чем у пациентов с более высокой массой тела. Однако такое различие не учитывается как клинически значимое. Не было отмечено различий в экспозиции тофацитиниба при оценке почечной функции (т.е. клиренса креатинина) у пациентов различного возраста, массы тела, пола, расы, этнической принадлежности и тяжести основного заболевания.

Нарушение функции почек

У пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением функции почек показатели AUC оказались выше на 37 %, 43 % и 123 %, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности вклад диализа в общий клиренс тофацитиниба относительно небольшой.

Нарушение функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени показатели AUC на 3 % и 65 % превышали аналогичные показатели у здоровых добровольцев.

Пациенты с тяжелым нарушением функции печени или пациенты с положительными серологическими пробами HBV или HCV не изучались.

Детский возраст

Исследований фармакокинетики, безопасности и эффективности тофацитиниба у детей не проводили.

Показания к применению

Ревматоидный артрит

Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Бляшечный псориаз

Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата;
- тяжелое нарушение функции печени;
- инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции);
- клиренс креатинина менее 40 мл/мин;
- одновременное применение живых вакцин;
- следует избегать одновременного применения препарата Яквинус с биологическими препаратами, такими как, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, селективные ко-

стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции;

- тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность (безопасность и эффективность не исследовались);
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались).

С осторожностью

Препарат Яквинус следует применять с осторожностью:

- при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе).
- у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения препарата Яквинус у беременных женщин не проводились. Яквинус не следует принимать во время беременности.

Способность тофацитиниба проникать в грудное молоко у человека не изучена. Следует прекратить кормление грудью в период терапии препаратом Яквинус.

Способ применения и дозы

Внутрь вне зависимости от приема пищи.

Ревматоидный артрит

Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими БПВП.

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.

Бляшечный псориаз

Рекомендованная доза препарата Яквинус для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки (также см. подраздел «Особые категории пациентов»).

Коррекция дозы в связи с лабораторными отклонениями

Может потребоваться коррекция дозы или прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая лимфопению, нейтропению и анемию (см. табл. 1, 2 и 3).

Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000/мм^3 или с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл. Не рекомендуется начинать терапию препаратом у пациентов с количеством лимфоцитов менее 500 клеток/мм^3.

Таблица 1. Коррекция дозы при лимфопении

Сниженное число лимфоцитов (см. раздел «Особые указания»)	
Результат анализа (клеток/мм^3)	**Рекомендации**
Число лимфоцитов больше или равно 500	Без изменений
Число лимфоцитов меньше 500 (подтверждено повторным анализом)	Прекращение лечения

Таблица 2. Коррекция дозы при нейтропении

Низкий уровень АЧН (см. раздел «Особые указания»)	
Лабораторное значение (клеток/мм^3)	**Рекомендации**
АЧН >1000	Доза остается на прежнем уровне.
АЧН 500-1000	При стойком снижении в этом диапазоне, следует снизить дозу или отменить прием до достижения АЧН более 1000 клеток/мм^3. При увеличении АЧН более 1000 клеток/мм^3, возможно возобновление терапии в дозе 5 мг два раза в день; в дальнейшем в зависимости от клинического ответа можно увеличить дозу до 10 мг два раза в день.

АЧН <500 (подтверждено при повторной оценке)	Отменить терапию.

Таблица 3. Коррекция дозы при анемии

Низкий уровень гемоглобина (см. раздел «Особые указания»)	
Лабораторное значение (г/дл)	**Рекомендации**
≥ 9,0 г/дл и снижение на 2 г/дл или менее	Доза остается на прежнем уровне.
< 8,0 г/дл или снижение более чем на 2 г/дл (подтверждено при повторной оценке)	Следует прекратить применение препарата Яквинус до нормализации уровня гемоглобина.

Особые категории пациентов

Нарушение функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой или умеренной степени тяжести не требуется коррекции дозы.

Доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг два раза в день у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Не следует применять Яквинус у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг два раза в день у пациентов с умеренным нарушением функции печени.

Одновременное применение с ингибиторами цитохрома P450 (CYP3A4) и изоферментом CYP2C19

У пациентов, получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол), доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг два раза в день.

У пациентов, получающих один или несколько сопутствующих препаратов, способных умеренно ингибировать изофермент CYP3A4 и активно ингибировать изофермент CYP2C19 (например, флуконазол), доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг два раза в день.

Одновременное применение препарата Яквинус и мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина) может приводить к снижению или утрате клинической эффективности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Одновременное применение препарата Яквинус и мощных индукторов изофермента CYP3A4 не рекомендуется.

Бляшечный псориаз у пациентов японской национальности

У пациентов данной категории повышен риск развития опоясывающего герпеса. Следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 5 мг два раза в сутки.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется.

Побочное действие

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом или псориазом, были серьезные инфекции.

Ревматоидный артрит

У пациентов с ревматоидным артритом самые частые нежелательные реакции на протяжении первых 3 месяцев контролируемых клинических исследований (с развитием более чем у 2 % пациентов, получавших монотерапию препаратом Яквинус или его комбинацию с БПВП), включали инфекции верхних дыхательных путей, головную боль, назофарингит и диарею.

Отмена терапии в течение первых 3 месяцев в связи с любой нежелательной реакцией на протяжении двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, потребовалась в 4,2 % случаев для пациентов из группы препарата Яквинус и 3,2 % для пациентов из группы плацебо. Самыми частыми нежелательными реакциями, которые привели к отмене препарата Яквинус, были инфекции. Самые частые инфекции, приводящие к отмене терапии, включали опоясывающий герпес и пневмонию.

Бляшечный псориаз

У пациентов с псориазом наиболее частыми нежелательными реакциями на протяжении первых 12-16 недель (с развитием более чем у 2 % пациентов, получающих терапию препаратом Яквинус и как минимум на 1 % выше, чем наблюдалось у пациентов, получающих плацебо) на фоне применения тофацитиниба были диарея, инфекции верхних дыхательных путей, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК),

концентрации холестерина в плазме крови, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия и головная боль.

Количество пациентов, у которых терапию препаратом Яквинус необходимо было отменить вследствие развития побочных реакций в течение первых 12-16 недель терапии в клинических исследованиях составляло 3 % по сравнению с 4 % пациентов, получающих плацебо.

Наиболее частыми инфекциями, приводящими к отмене терапии, были пневмония, инфекции мочевого тракта и опоясывающий герпес.

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

Очень частые	≥10 %
Частые	≥1 % и <10 %
Нечастые	≥0,1 % и <1 %
Редкие	≥0,01 % и <0,1 %
Очень редкие	<0,01 %
Нет сведений	невозможно определить на основе имеющихся данных

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Инфекционные и паразитарные заболевания: *очень частые* - назофарингит; *частые* - пневмония, опоясывающий герпес, бронхит, грипп, синусит, инфекции мочевого тракта, вирусный гастроэнтерит, фарингит; *нечастые* - сепсис, туберкулез, бактериальная пневмония, пневмококковая пневмония, дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, бактериальный артрит, вирусная инфекция, простой герпес; *редкие* - туберкулез центральной нервной системы (ЦНС), энцефалит, некротизирующий фасциит, криптококковый менингит, диссеминированный туберкулез, уросепсис, пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*, стафилококковая бактериемия, атипичная инфекция, вызванная микобактериями, инфекция, вызванная комплексом *Mycobacterium avium*, цитомегаловирусная инфекция, бактериемия. Среди пациентов, принимавших Яквинус, частота серьезных инфекций была выше у лиц старше 65 лет, чем у лиц младше 65 лет.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: *частые* - повышение артериального давления.

Со стороны пищеварительной системы: *частые* - боль в животе, рвота, гастрит, диарея, тошнота, диспепсия.

Со стороны обмена веществ: *частые* - гиперлипидемия, дислипидемия; *нечастые* - дегидратация.

Со стороны нервной системы: *частые* - головная боль; *нечастые* - парестезия.

Психические расстройства: *частые* - бессонница.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: *частые* - боль в мышцах и костях, артралгии; *нечастые* - тендинит, отек суставов, мышечное напряжение.

Со стороны крови и лимфатической системы: *частые* - лейкопения, анемия; *нечастые* - нейтропения, лимфопения.

Подтвержденные случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм^3 сопровождались увеличением частоты подвергавшихся лечению и серьезных инфекций.

Не выявлено какой-либо четкой зависимости между нейтропенией и возникновением серьезных инфекций.

Со стороны дыхательной системы: *частые* - одышка, кашель; *нечастые* - застойные явления в придаточных пазухах носа.

Со стороны кожных покровов: *частые* - сыпь, кожный зуд; *нечастые* - эритема.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: *нечастые* - жировой гепатоз.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): *нечастые* - рак кожи, не связанный с меланомой.

Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях: *частые* - повышение активности ферментов печени, повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), КФК, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина крови (в клинических исследованиях впервые отмечались после первого месяца терапии и в дальнейшем оставались стабильными), повышение массы тела; *нечастые* - повышение активности трансаминаз, повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушение функциональных проб печени. При повышении активности печеночных ферментов снижение дозы сопутствующего БПВП, отмена или снижение дозы препарата Яквинус приводила к уменьшению или нормализации данного параметра.

Общие нарушения и реакции в месте введения: *частые* - лихорадка, утомляемость, периферические отеки.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: *нечастые* - растяжение связок, растяжение мышц.

Передозировка

Опыт передозировки при применении препарата Яквинус отсутствует.

92727

Лечение – симптоматическое и поддерживающее. В случае передозировки рекомендуется контроль состояния пациента на предмет развития признаков и симптомов нежелательных реакций. При развитии нежелательных реакций, следует назначить соответствующую терапию. Специфического антидота не существует.

Данные по фармакокинетике у здоровых добровольцев, получавших однократные дозы до 100 мг, свидетельствуют, что около 95 % от введенной дозы выводится в течение 24 часов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Взаимодействия, влияющие на применение препарата Яквинус

Поскольку тофацитиниб метаболизируется под действием изофермента CYP3A4, весьма вероятно взаимодействие с препаратами, которые ингибируют или индуцируют данный изофермент. При одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом), а также при одновременном применении с одним или несколькими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазолом) экспозиция тофацитиниба увеличивается (см. раздел «Способ применения и дозы»). Одновременное применение кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4) и однократной дозы тофацитиниба повышает AUC и C_{max} тофацитиниба на 103 % и 16 %, соответственно. Одновременное применение флуконазола (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4, а также мощного ингибитора изофермента CYP2C19) увеличивает AUC и C_{max} тофацитиниба на 79 % и 27 %, соответственно.

При одновременном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином) экспозиция тофацитиниба уменьшается. Одновременное применение рифампицина (мощного индуктора изофермента CYP3A4) снижает AUC и C_{max} тофацитиниба на 84 % и 74 %, соответственно (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Вероятность влияния ингибиторов изофермента CYP2C19 или Р-гликопротеина на фармакокинетику тофацитиниба мала.

Одновременное применение такролимуса (слабого ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC тофацитиниба на 21 % и снижает C_{max} тофацитиниба на 9 %. Одновременное применение циклоспорина (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC тофацитиниба на 73 % и снижает C_{max} тофацитиниба на 17 %.

Одновременное многократное применение тофацитиниба и мощных иммунодепрессантов у пациентов с ревматоидным артритом или псориазом не изучалось.

Одновременное применение с метотрексатом (15-25 мг метотрексата один раз в неделю) не оказывает влияния на фармакокинетику тофацитиниба.

Взаимодействия, при которых Яквинус влияет на фармакокинетику других препаратов

Исследования *in vitro* показали, что тофацитиниб в концентрациях, даже более чем в 160 и 268 раз превышающих соответствующую равновесную C_{max} общего и свободного тофацитиниба, возникающую при применении 5 мг тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом и в 109 и 178 раз превышающих соответствующую равновесную C_{max} общего и свободного тофацитиниба, возникающую при применении 10 мг тофацитиниба у пациентов с псориазом, существенно не ингибирует и не индуцирует активность основных препаратов, метаболизируемых цитохромами (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4). Данные результаты были подтверждены исследованиями *in vitro* лекарственного взаимодействия, которые показали отсутствие изменений фармакокинетики мидазолама, высокоселективного субстрата изофермента CYP3A4, при одновременном применении с тофацитинибом.

Данные *in vitro* показывают, что тофацитиниб не ингибирует активность основного человеческого фермента, метаболизирующего лекарственные средства, уридин 5-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УГТ) [УГТ1А1, УГТ1А4, УГТ1А6, УГТ1А9 и УГТ2В7], в концентрациях, в 535 и 893 раз превышающих соответствующую равновесную C_{max} общего и свободного тофацитиниба, возникающую при применении 5 мг тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом и в 363 и 595 раз превышающих соответствующую равновесную C_{max} общего и свободного тофацитиниба, возникающую при применении 10 мг тофацитиниба у пациентов с псориазом.

Данные *in vitro* показали, что способность тофацитиниба в терапевтических концентрациях ингибировать такие переносчики как Р-гликопротеин, органические анионные транспортные полипептиды, органические анионные или катионные переносчики очень низка.

Одновременное применение с тофацитинибом не оказывало влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов, левоноргестрела и этинилэстрадола у здоровых женщин.

Одновременное применение тофацитиниба с метотрексатом в дозе 15-25 мг один раз в неделю снижало показатели AUC и C_{max} метотрексата на 10 % и 13 %, соответственно. Данные изменения фармакокинетики метотрексата не требовали коррекции дозы, либо подбора индивидуальных доз метотрексата.

У пациентов с ревматоидным артритом и у пациентов с псориазом клиренс тофацитиниба с течением времени не изменялся. Это свидетельствует о том, что тофацитиниб не влияет на активность изоферментов CYP у пациентов с ревматоидным артритом и у пациентов с псориазом. Таким образом, маловероятно, что одновременное применение субстратов изоферментов CYP с тофацитинибом приведет к клинически значимому увеличению их метаболизма у пациентов с ревматоидным артритом и у пациентов с псориазом. Сопутствующий прием препарата Яквинус не оказывал влияния на фармакокинетику метформина, свидетельствуя, что тофацитиниб не воздействует на переносчик органических катионов (OCT2) у здоровых добровольцев.

Особые указания

Общие инфекции

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).

Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми в течение первых 12-16 недель терапии тофацитинибом пациентов с псориазом, были назофарингит и инфекции верхних 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).

Для обеих дозировок препарата Яквинус характерна более высокая частота развития опоясывающего герпеса у пациентов японской национальности по сравнению с другими национальностями.

Серьезные инфекции

У пациентов, получающих иммуномодуляторы, включая биологические препараты и Яквинус, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями. Самые частые серьезные инфекции, отмеченные при применении препарата Яквинус, включают пневмонию, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес, инфекцию мочевых путей, дивертикулит и аппендицит. Из числа оппортунистических инфекций при применении препарата Яквинус отмечены случаи развития туберкулеза и других микобактериальных инфекций, криптококкоза, 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 иммуномодуляторов – метотрексата или кортикостероидов, 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, гистоплазмоза и кокцидиомикоза).

Яквинус не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Перед применением препарата Яквинус 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 Яквинус. Яквинус 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 Яквинус пациент подлежит быстрому и полному диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, страдающим иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение.

Поскольку пожилые пациенты и пациенты с сахарным диабетом обычно характеризуются более высокой частотой развития инфекций, в подобных случаях также следует соблюдать осторожность.

Туберкулез

Перед применением препарата Яквинус следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции.

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

Перед началом терапии препаратом Яквинус у пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, при отсутствии подтверждения адекватного курса противотуберкулезной терапии, а также у пациентов с отрицательным результатом исследования на латентный туберкулез, но наличием факторов риска туберкулезной инфекции, следует провести соответствующую противотуберкулезную терапию. При принятии решения относительно необходимости проведения противотуберкулезной

терапии у каждого конкретного пациента рекомендуется проконсультироваться с фтизиатром.

Пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития признаков туберкулеза, включая пациентов с отрицательным результатом теста на латентный туберкулез до начала терапии.

Частота развития туберкулеза при применении препарата Яквинус в рамках мировой программы клинической разработки составила 0,1 - 0,2 %.

Реактивация вирусных инфекций

Реактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях препарата Яквинус. Влияние препарата Яквинус на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатиты В и С исключили из клинических исследований. Перед началом терапии препаратом Яквинус следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита.

У представителей японской национальности, получающих лечение тофацитинибом, отмечаются более частые случаи развития опоясывающего герпеса.

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания (за исключением рака кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ))

Существует возможность, что Яквинус влияет на защиту организма от злокачественных новообразований. Влияние терапии препаратом Яквинус на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно, однако в клинических исследованиях данного препарата регистрировали случаи развития злокачественных новообразований.

У пациентов, получавших лечение препаратом Яквинус, были зарегистрированы случаи лимфомы. Несмотря на то, что у пациентов с ревматоидным артритом, особенно с высокоактивной формой заболевания, и у пациентов с псориазом наблюдается более высокий риск (в несколько раз выше) развития лимфомы по сравнению с общей популяцией, роль ингибирования Янус-киназ (JAK), если таковая имеется, в развитии лимфомы неизвестна.

Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)

Сообщалось о случаях развития РКНМ у пациентов, получающих терапию тофацитинибом. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи.

Случаи перфорации органов ЖКТ

В клинических исследованиях описаны случаи перфорации органов ЖКТ, хотя 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 препарата Яквинус при развитии перфорации органов ЖКТ неизвестен. Частота развития таких осложнений у пациентов с псориазом, согласно данным клинических исследований, составляет 0,08 случаев/100 пациенто-лет.

Яквинус следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ.

Лабораторные показатели

Лимфоциты: случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм^3 были связаны с увеличением частоты серьезных инфекций, которые потребовали терапии. Не рекомендуется начинать терапию препаратом Яквинус у пациентов с низким числом лимфоцитов (т. е. менее 500 клеток/мм^3). Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм^3, лечение препаратом Яквинус не рекомендуется. Уровень лимфоцитов необходимо контролировать на исходном уровне и затем каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нейтрофилы: лечение препаратом Яквинус сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (< 2000 клеток/мм^3) по сравнению с плацебо. Лечение препаратом Яквинус пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН менее 1000 клеток/мм^3) не рекомендуется. У пациентов со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм^3 следует снизить дозу препарата Яквинус или прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм^3. У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм^3 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»).

Гемоглобин: не рекомендуется начинать терапию препаратом Яквинус у пациентов с низким уровнем гемоглобина (менее 9 г/дл). Лечение препаратом Яквинус 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»).

Липиды: лечение препаратом Яквинус сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. 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 Яквинус позволяет достичь исходных показателей.

Вакцинации

Информация по ответу на вакцинацию живыми вакцинами или вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим Яквинус, до настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом Яквинус. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Яквинус все пациенты выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации.

Пациенты с нарушением функции почек

В клинических исследованиях препарат Яквинус не изучали у пациентов с исходным клиренсом креатинина менее 40 мл/мин (расчет производился по формуле Кокрофта-Голта) (см. раздел «Противопоказания»).

Влияние на способность управлять автомобилем и другими сложными механизмами

Исследования влияния препарата Яквинус на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами не проводились.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг и 10 мг.

По 14 таблеток в блистер из алюминиевой фольги.

4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

92727

Срок годности

3года.

Не следует использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Адрес: Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия.

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер»:

123317 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

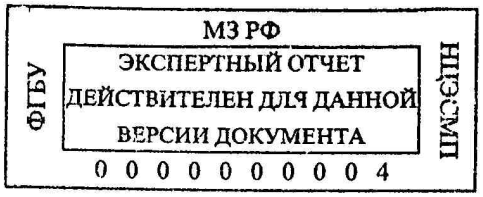
Телефон: + 7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067

Руководитель отдела регистрации



А. В. Сергеев



92727