МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЯКВИНУС

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг и 10 мг

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 260816 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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.	**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. Женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время терапии препаратом Яквинус и в течение по меньшей мере 4 недель после приема последней дозы препарата. Способность тофацитиниба проникать в грудное молоко у человека не изучена. Следует прекратить кормление грудью в период терапии препаратом Яквинус.
Побочное действие Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями,	**Побочное действие** Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями,

Старая редакция	Новая редакция
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 %	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 головную боль, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, артериальную гипертензию, тошноту и диарею. Отмена терапии в течение первых 3 месяцев в связи с любой нежелательной реакцией на протяжении двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований или исследований с метотрексатом в качестве препарата контроля, потребовалась в 3,8 % 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	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 невозможно определить на

98905

Старая редакция	Новая редакция
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*	сведений 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.

Старая редакция	Новая редакция
- 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***	***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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
Особые указания *Общие инфекции* Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми на фоне применения тофацитиниба у пациентов с ревматоидным	**Особые указания** *Общие инфекции* Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми на фоне применения тофацитиниба у пациентов с ревматоидным

Старая редакция	Новая редакция
артритом, были инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит (4,1 % и 3,4 %, соответственно).	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).	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.	Для обеих дозировок препарата Яквинус характерна более высокая частота развития опоясывающего герпеса у пациентов японской национальности по сравнению с другими национальностями.
Серьезные инфекции	*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,	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,

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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. 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

Старая редакция	Новая редакция
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	интерстициального заболевания легких (в некоторых случаях с летальным исходом) у пациентов, получающих терапию препаратом Яквинус, ингибитором янус-киназ. Тем не менее, роль ингибирования янус-киназы неизвестна. 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». *Туберкулез* Перед применением препарата Яквинус следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями. 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

Старая редакция	Новая редакция
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)	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. *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))*

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 Яквинус у пациентов со злокачественным новообразованием следует учитывать риски и преимущества лечения препаратом Яквинус. Рекомендации касательно немеланомного рака кожи приведены ниже. 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 может наблюдаться более высокий риск (в несколько раз выше) развития лимфомы по сравнению с общей популяцией, роль препарата Яквинус, если таковая имеется, в развитии лимфомы не

Старая редакция	Новая редакция
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	установлена. *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 0,09 случаев/100 пациенто-лет. Яквинус следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ

Старая редакция	Новая редакция
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	(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

Старая редакция	Новая редакция
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	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.

Старая редакция	Новая редакция
и работе с механизмами не проводились.	*Вакцинации* Информация по 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. 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. *Пациенты с нарушением функции почек*

Старая редакция	Новая редакция
	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.

Руководитель отдела регистрации С.А.Осипова

Общество с ограниченной ответственностью «Пфайзер» ОТДЕЛ РЕГИСТРАЦИЙ для документов * МОСКВА *

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА НЦЭСМП
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 5

98905