

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЯКВИНУС

таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Российская Федерация

Изменение № 5

Дата внесения Изменения « ____ » ____ 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства <i>Фармакодинамика</i> <u>Механизм действия</u> Тофациитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор	Фармакологические свойства <i>Фармакодинамика</i> <u>Механизм действия</u> Тофациитиниб 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. Как ингибитор янус-киназы-1/тирозин-киназы-2-зависимой передачи	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. Как ингибитор янус-киназы-1/тирозин-киназы-2-зависимой передачи
---	---

сигналов ИФН-α, тофациитиниб будет модулировать выработку и действие ИФН-α. Тофациитиниб также напрямую ингибирует передачу сигналов ИЛ-6, важного медиатора лихорадки и реагентов острой фазы, и некоторых цитокинов (а именно, ИЛ-15, ИЛ-21, ИЛ-23), что, в свою очередь, снижает количество цитокинов, выделяемых Т-хелперными клетками 17 типа (т.е. ФНО-α, ИЛ-17а, ИЛ-17f, ИЛ-22), которые участвуют в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Кроме того, тофациитиниб напрямую подавляет передачу сигналов ИФН-γ, ИЛ-2 и ИЛ-12, участвующих в дифференцировке Т-хелперных клеток 1 типа, что, в свою очередь, снижает количество цитокинов, высвобождаемых клетками Т-хелперными клетками 1 типа (т.е. ФНО-α, ИЛ-2, ИФН-γ). Таким образом, ожидается, что действие тофациитиниба на нескольких контрольных точках уменьшит многие провоспалительные пути, ведущие к прогрессирующему повреждению легких, проявлению новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19.	сигналов ИФН-α, тофациитиниб будет модулировать выработку и действие ИФН-α. Тофациитиниб также напрямую ингибирует передачу сигналов ИЛ-6, важного медиатора лихорадки и реагентов острой фазы, и некоторых цитокинов (а именно, ИЛ-15, ИЛ-21, ИЛ-23), что, в свою очередь, снижает количество цитокинов, выделяемых Т-хелперными клетками 17 типа (т.е. ФНО-α, ИЛ-17а, ИЛ-17f, ИЛ-22), которые участвуют в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Кроме того, тофациитиниб напрямую подавляет передачу сигналов ИФН-γ, ИЛ-2 и ИЛ-12, участвующих в дифференцировке Т-хелперных клеток 1 типа, что, в свою очередь, снижает количество цитокинов, высвобождаемых Т-хелперными клетками 1 типа (т.е. ФНО-α, ИЛ-2, ИФН-γ). Таким образом, ожидается, что действие тофациитиниба на нескольких контрольных точках уменьшит многие провоспалительные пути, ведущие к прогрессирующему повреждению легких, проявлению новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19.
<u>Фармакодинамические эффекты</u> 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	<u>Фармакодинамические эффекты</u> 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. Изменение общего сывороточного уровня IgG, М и А 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. Аналогичные изменения наблюдались у пациентов с псориазом. Аналогичные изменения в Т-клетках, В-клетках и С-РБ в сыворотке крови наблюдались у пациентов с активным псориагическим артритом, однако обратимость не оценивали. Сумму сывороточных иммуноглобулинов не оценивали у пациентов с активным псориагическим артритом.	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. Изменение общего сывороточного уровня IgG, М и А 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 (СРБ), что сохранялось на протяжении всего периода лечения. Изменения уровня СРБ, 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. Аналогичные изменения наблюдались у пациентов с псориазом. Аналогичные изменения в Т-клетках, В-клетках и СРБ в сыворотке крови наблюдались у пациентов с активным псориагическим артритом, однако обратимость не оценивали. Сумму сывороточных иммуноглобулинов не оценивали у пациентов с активным псориагическим артритом.
--	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 17.04.2023 № 7945
(подходящий № 3 № 423783)



СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7345
(входящий № 230721-833)

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	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 $\leq 10\%$ потенциальное ингибирование JAK1/3. У человека не обнаружено стереоконверсии. Фармакологическая активность связана с неметаболизированным тофацитинибом. Результаты исследований <i>in vitro</i> свидетельствуют о том, что тофацитиниб является субстратом для белка множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR), но не для белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP), полипептидного переносчика органических анионов 1B1 и 1B3 (OATP) или переносчиков органических катионов 1 и 2 типа (OCT), и в клинически значимых концентрациях не является ингибитором MDR1, OAT P1B1/1B3, OCT2, переносчиков органических анионов 1 и 3 типа (OAT) или белка, ассоциированного с множественной лекарственной	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 $\leq 10\%$ потенциальное ингибирование JAK1/3. У человека не обнаружено стереоконверсии. Фармакологическая активность связана с неметаболизированным тофацитинибом. Результаты исследований <i>in vitro</i> свидетельствуют о том, что тофацитиниб является субстратом для белка множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR), но не для белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP), полипептидного переносчика органических анионов 1B1 и 1B3 (OATP) или переносчиков органических катионов 1 и 2 типа (OCT), и в клинически значимых концентрациях не является ингибитором MDR1, OAT P1B1/1B3, OCT2, переносчиков органических анионов 1 и 3 типа (OAT) или белка, ассоциированного с множественной лекарственной
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 17.04.2023 № 7345
(подпись №3 №12783)

устойчивостью (MRP). Фармакокинетика у пациентов с ревматоидным артритом Было установлено, что у пациентов с ревматоидным артритом AUC тофациитиниба 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 тофациитиниба на 7 % ниже по сравнению с мужчинами. Полученные данные также показали отсутствие существенных различий (<5 %) AUC тофациитиниба 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 тофациитиниба составляет около 27 %. Фармакокинетика у пациентов с активным псориатическим артритом Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с активным	устойчивостью (MRP). Фармакокинетика у пациентов с ревматоидным артритом Было установлено, что у пациентов с ревматоидным артритом AUC тофациитиниба 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 тофациитиниба на 7 % ниже по сравнению с мужчинами. Полученные данные также показали отсутствие существенных различий (<5 %) AUC тофациитиниба 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 тофациитиниба составляет около 27 %. Фармакокинетика у пациентов с активным псориатическим артритом Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с активным
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 17.04.2023 № 7245
(Сходный №3 №427833)

псориагическим артритом показал, что системное воздействие (AUC) тофацитиниба при экстремальных значениях массы тела [(61 кг, 109 кг) (10^{-й} и 90^{-й} процентиля в наборе данных популяции пациентов)] было аналогично таковому у пациентов с массой тела 83,3 кг. У пожилых пациентов в возрасте 80 лет, согласно оценкам, значение AUC было на 10 % выше, чем у пациентов со средним возрастом 50 лет. У женщин значение AUC, по оценкам, была на 5 % ниже, чем у мужчин. Имеющиеся данные также показали, что какие-либо существенные различия в значениях AUC тофацитиниба между пациентами европеоидной, негроидной и монголоидной рас отсутствуют. Изменчивость у разных пациентов (коэффициент изменчивости %) значений AUC для препарата Яквинус, по оценкам, составляет около 32 %. Фармакокинетика у пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом. Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом показал отсутствие клинически значимых различий в воздействии тофацитиниба в зависимости от возраста, веса, пола и расы. У пожилых пациентов в возрасте 64 лет клиренс тофацитиниба был на 11 % ниже по сравнению с пациентами в среднем возрасте 40 лет. По оценкам, у пациентов женского пола клиренс тофацитиниба на 2 % выше, чем у пациентов мужского пола,	псориагическим артритом показал, что системное воздействие (AUC) тофацитиниба при экстремальных значениях массы тела [(61 кг, 109 кг) (10^{-й} и 90^{-й} процентиля в наборе данных популяции пациентов)] было аналогично таковому у пациентов с массой тела 83,3 кг. У пожилых пациентов в возрасте 80 лет, согласно оценкам, значение AUC было на 10 % выше, чем у пациентов со средним возрастом 50 лет. У женщин значение AUC, по оценкам, была на 5 % ниже, чем у мужчин. Имеющиеся данные также показали, что какие-либо существенные различия в значениях AUC тофацитиниба между пациентами европеоидной, негроидной и монголоидной рас отсутствуют. Изменчивость у разных пациентов (% коэффициент изменчивости) значений AUC для препарата Яквинус, по оценкам, составляет около 32 %. Фармакокинетика у пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом показал отсутствие клинически значимых различий в воздействии тофацитиниба в зависимости от возраста, веса, пола и расы. У пожилых пациентов в возрасте 64 лет клиренс тофацитиниба был на 11 % ниже по сравнению с пациентами в среднем возрасте 40 лет. По оценкам, у пациентов женского пола клиренс тофацитиниба на 2 % выше, чем у пациентов мужского пола,
---	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 17.04.2023 № 7345
(Входящий МЗ № 427883)

а у пациентов азиатской расы клиренс препарата на 10 % ниже, чем у пациентов других рас. По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с анкилозирующим спондилоартритом (% коэффициент вариации) составляет примерно 25 % при применении препарата в дозе 5 мг два раза в сутки. 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	а у пациентов азиатской расы клиренс препарата на 10 % ниже, чем у пациентов других рас. По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с анкилозирующим спондилоартритом (% коэффициент изменчивости) составляет примерно 28 %. 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. <i>Фармакокинетика у пациентов с активным язвенным колитом</i> Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с язвенным колитом не выявил клинически значимых изменений уровня воздействия тофацитиниба (AUC) в зависимости от возраста, массы тела, пола и расовой принадлежности. Воздействие у женщин было на 15 % выше, чем у мужчин, а также воздействие у пациентов азиатской расы было на 7,3 % выше, чем у пациентов других рас. Наблюдалась зависимость между массой тела и объемом распределения, приводящая к более высокой концентрации (C_{max}) и более низкой (C_{min}) концентрации у пациентов с меньшей массой тела. Тем не менее, это различие не считается клинически значимым. По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с язвенным колитом (% коэффициент изменчивости) составляет приблизительно 23 % и 25 % при приеме препарата в дозе 5 мг два раза в сутки и в дозе 10 мг два раза в сутки, соответственно. <i>Фармакокинетика у пациентов с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом (пЮИА).</i> Популяционный фармакокинетический анализ, основанный на результатах исследований при применении таблеток тофацитиниба 5 мг, покрытых пленочной оболочкой, два раза в сутки, показал, что	возраста, массы тела, пола, расы, этнической принадлежности и тяжести основного заболевания. <i>Фармакокинетика у пациентов с активным язвенным колитом</i> Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с язвенным колитом не выявил клинически значимых изменений уровня воздействия тофацитиниба (AUC) в зависимости от возраста, массы тела, пола и расовой принадлежности. Воздействие у женщин было на 15 % выше, чем у мужчин, а также воздействие у пациентов азиатской расы было на 7,3 % выше, чем у пациентов других рас. Наблюдалась зависимость между массой тела и объемом распределения, приводящая к более высокой концентрации (C_{max}) и более низкой (C_{min}) концентрации у пациентов с меньшей массой тела. Тем не менее, это различие не считается клинически значимым. По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с язвенным колитом (% коэффициент изменчивости) составляет приблизительно 23 % и 25 % при приеме препарата в дозе 5 мг два раза в сутки и в дозе 10 мг два раза в сутки, соответственно. <i>Фармакокинетика у пациентов с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом (пЮИА).</i> Популяционный фармакокинетический анализ, основанный на результатах исследований при применении таблеток тофацитиниба 5 мг, покрытых пленочной оболочкой, два раза в сутки, показал, что
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 17.04.2023 № 7845
(ходящий №3 №4237839)

наблюдалась зависимость между массой тела и клиренсом тофацитиниба/объемом распределения, приводящая к более низким значениям клиренса и объема распределения у пациентов с меньшей массой тела. Имеющиеся данные указывают на отсутствие клинически значимых различий в воздействии тофацитиниба (AUC) в зависимости от возраста, расы, пола, типа пациента или исходной тяжести заболевания. По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с пЮИА (% коэффициент изменчивости) составляет примерно 24 %.	наблюдалась зависимость между массой тела и клиренсом тофацитиниба/объемом распределения, приводящая к более низким значениям клиренса и объема распределения у пациентов с меньшей массой тела. Имеющиеся данные указывают на отсутствие клинически значимых различий в воздействии тофацитиниба (AUC) в зависимости от возраста, расы, пола, типа пациента или исходной тяжести заболевания. По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с пЮИА (% коэффициент изменчивости) составляет примерно 24 %.
<i>Фармакокинетика у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19</i>	<i>Фармакокинетика у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19</i>
Данные о фармакокинетике у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, отсутствуют.	Данные о фармакокинетике у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, отсутствуют.
Нарушение функции почек	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.	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	Нарушение функции печени
У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени показатели AUC на 3 % и 65 % превышали аналогичные показатели у	У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени показатели AUC на 3 % и 65 % превышали аналогичные показатели у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 17.04.2023 № 7345
(Хронологический № 423788)

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, за исключением пациентов детского возраста с пЮИА. Фармакокинетика, безопасность и эффективность препарата Яквинус оценивались у пациентов детского возраста пЮИА в возрасте от 2 лет до 18 лет.	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, за исключением пациентов детского возраста с пЮИА. Фармакокинетика, безопасность и эффективность препарата Яквинус оценивались у пациентов детского возраста пЮИА в возрасте от 2 лет до 18 лет.
Побочное действие Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом, псориагическим артритом и псориазом, были серьезные инфекции. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций при язвенном колите были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции. Серьезные инфекции, включая сепсис, венозную тромбоземболию, а	Побочное действие Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом, псориагическим артритом и псориазом, были серьезные инфекции. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций при язвенном колите были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции. Серьезные инфекции, включая сепсис, венозную тромбоземболию, а

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 17.04.2023 № 7845
(Входящий № 1423783)

также нежелательные явления, связанные с лабораторными отклонениями, включая лимфопению и повышение уровня трансаминаз, наблюдались у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, получавших тофацитиниб, и являлись известными нежелательными лекарственными реакциями тофацитиниба. <u>Ревматоидный артрит</u> 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.	также нежелательные явления, связанные с лабораторными отклонениями, включая лимфопению и повышение уровня трансаминаз, наблюдались у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, получавших тофацитиниб, и являлись известными нежелательными лекарственными реакциями тофацитиниба. <u>Ревматоидный артрит</u> 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.
---	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 17.04.2023 № 7845
(Ходячий МЗ № 23783)

Информация по безопасности получена на основании одного крупного (N = 4362) рандомизированного пострегистрационного исследования безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, с хотя бы одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска (факторы сердечно-сосудистого риска определяются как: курение, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца, наличие в анамнезе реваскуляризации, шунтирования коронарных артерий, инфаркта миокарда, остановки сердца, нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома и наличие экстраартикулярных осложнений, связанных с РА, например, узелки, синдром Шегрена, хроническая анемия, обострение заболеваний дыхательной системы), и получавших стабильную фоновую дозу метотрексата.	Информация по безопасности получена на основании одного крупного (N = 4362) рандомизированного пострегистрационного исследования безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, с хотя бы одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска (факторы сердечно-сосудистого риска определяются как: курение, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца, наличие в анамнезе реваскуляризации, шунтирования коронарных артерий, инфаркта миокарда, остановки сердца, нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома и наличие экстраартикулярных осложнений, связанных с РА, например, узелки, синдром Шегрена, хроническая анемия, обострение заболеваний дыхательной системы), и получавших стабильную фоновую дозу метотрексата.
Пациенты были рандомизированы в открытом режиме и получили тофациитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, тофациитиниб в дозе 5 мг два раза в день, или ингибитор ФНО (из ингибиторов ФНО применялся или этанерцепт 50 мг 1 раз в неделю или адалимумаб 40 мг, применяемый один раз в две недели) в соотношении 1:1:1. Первичными конечными точками считались подтвержденные злокачественные новообразования (исключая немеланомный рак кожи (HMRK)) и подтвержденные существенные нежелательные	Пациенты были рандомизированы в открытом режиме и получили тофациитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, тофациитиниб в дозе 5 мг два раза в день, или ингибитор ФНО (из ингибиторов ФНО применялся или этанерцепт 50 мг 1 раз в неделю или адалимумаб 40 мг, применяемый один раз в две недели) в соотношении 1:1:1. Первичными конечными точками считались подтвержденные злокачественные новообразования (исключая немеланомный рак кожи (HMRK)) и подтвержденные существенные нежелательные явления со

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 17.04.2023 № 7945
(подпись) И.В.И. (423788)

явления со стороны сердечно-сосудистой системы (MACE). Кумулятивная заболеваемость и статистическая оценка конечных точек маскированы. Дизайн исследования основан на подсчете количества случившихся событий и также, требует, чтобы по меньшей мере, 1500 пациентов закончили наблюдение в течение 3 лет. Лечение тофациитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки было прекращено, и пациентов переклочали на лечение тофациитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки из-за полученной информации о дозозависимом повышении частоты развития легочной эмболии. <u>Псориазический артрит</u> При активном псориазическом артрите наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в течение первых 12 недель в плацебо-контролируемых клинических исследованиях (возникающими у ≥ 2 % пациентов, получавших препарат Яквинус, с частотой не менее чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо) были бронхит, диарея, диспепсия, повышенная утомляемость, головная боль, назофарингит, фарингит. Процент пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций в течение первых 12 недель двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования составил 3,2 % для пациентов, принимающих Яквинус и 2,5 % для пациентов, принимающих плацебо. Наиболее распространенной инфекцией,	стороны сердечно-сосудистой системы (MACE). Кумулятивная заболеваемость и статистическая оценка конечных точек маскированы. Дизайн исследования основан на подсчете количества случившихся событий и также, требует, чтобы по меньшей мере, 1500 пациентов закончили наблюдение в течение 3 лет. Лечение тофациитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки было прекращено, и пациентов переклочали на лечение тофациитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки из-за полученной информации о дозозависимом повышении частоты развития легочной эмболии. <u>Псориазический артрит</u> При активном псориазическом артрите наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в течение первых 12 недель в плацебо-контролируемых клинических исследованиях (возникающими у ≥ 2 % пациентов, получавших препарат Яквинус, с частотой не менее чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо) были бронхит, диарея, диспепсия, повышенная утомляемость, головная боль, назофарингит, фарингит. Процент пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций в течение первых 12 недель двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования составил 3,2 % для пациентов, принимающих Яквинус и 2,5 % для пациентов, принимающих плацебо. Наиболее распространенной инфекцией,
---	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 17.04.2023 № 7445
(подходящий № 1423783)



которая приводила к прекращению терапии, был синусит.

Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активным псориатическим артритом, проходивших лечение препаратом Яквинус, соответствует профилю безопасности у пациентов с ревматоидным артритом.

Анкилозирующий спондиллоартрит

Применение препарата Яквинус 5 мг два раза в сутки изучалось у пациентов с активным анкилозирующим спондиллоартритом (АС) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 (исследование АС-I) и в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании диапазона доз фазы 2 (Исследование АС-II).

В исследовании АС-I были включены пациенты, у которых был неадекватный ответ как минимум на 2 НПВП. Исследование АС-I включало в себя 16-недельный период двойного слепого лечения, в течение которого пациенты получали препарат Яквинус в дозе 5 мг или плацебо два раза в сутки, и 32-недельный открытый период лечения, в течение которого все пациенты получали препарат Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки.

В исследовании АС-II были включены пациенты с неадекватным ответом как минимум на 2 НПВП. Это клиническое исследование включало в себя 12-недельный период двойного слепого лечения, в

которая приводила к прекращению терапии, был синусит.

Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активным псориатическим артритом, проходивших лечение препаратом Яквинус, соответствует профилю безопасности у пациентов с ревматоидным артритом.

Анкилозирующий спондиллоартрит

Применение препарата Яквинус 5 мг два раза в сутки изучалось у пациентов с активным анкилозирующим спондиллоартритом (АС) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 (исследование АС-I) и в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании диапазона доз фазы 2 (Исследование АС-II).

В исследовании АС-I были включены пациенты, у которых был неадекватный ответ как минимум на 2 НПВП. Исследование АС-I включало в себя 16-недельный период двойного слепого лечения, в течение которого пациенты получали препарат Яквинус в дозе 5 мг или плацебо два раза в сутки, и 32-недельный открытый период лечения, в течение которого все пациенты получали препарат Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки.

В исследовании АС-II были включены пациенты с неадекватным ответом как минимум на 2 НПВП. Это клиническое исследование включало в себя 12-недельный период двойного слепого лечения, в

течение которого пациенты получали препарат Яквинус в дозах 2 мг, 5 мг, 10 мг или плацебо два раза в сутки. Это исследование также включало 4-недельный период дальнейшего наблюдения. В популяции безопасности комбинированных клинических исследований фазы 2 и фазы 3 в общей сложности 420 пациентов получали препарат Яквинус в дозах 2 мг, 5 мг или 10 мг два раза в сутки. Из них 316 пациентов получали препарат Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки в течение до 48 недель. Среди этих 316 пациентов 253 получали лечение в течение 6 месяцев или дольше, а из этих 253 пациентов 108 получали лечение в течение 12 месяцев или дольше. В комбинированном двойном слепом плацебо-контролируемом периоде исследования 185 пациентов были рандомизированы и получали лечение препаратом Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, а 187 были рандомизированы и получали плацебо в течение срока до 16 недель. Допускалось сопутствующее лечение стабильными дозами БПВП, НПВП или кортикостероидов (≤ 10 мг / день). В исследуемую популяцию, состоящую из 420 пациентов, рандомизированных и получавших препарат Яквинус, вошли 13 (3,1 %) пациентов в возрасте 65 лет и старше и 18 (4,3 %) пациентов с сахарным диабетом на исходном уровне. <u>Болеечный псориаз</u> У пациентов с псориазом наиболее частыми нежелательными	течение которого пациенты получали препарат Яквинус в дозах 2 мг, 5 мг, 10 мг или плацебо два раза в сутки. Это исследование также включало 4-недельный период дальнейшего наблюдения. В популяции безопасности комбинированных клинических исследований фазы 2 и фазы 3 в общей сложности 420 пациентов получали препарат Яквинус в дозах 2 мг, 5 мг или 10 мг два раза в сутки. Из них 316 пациентов получали препарат Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки в течение до 48 недель. Среди этих 316 пациентов 253 получали лечение в течение 6 месяцев или дольше, а из этих 253 пациентов 108 получали лечение в течение 12 месяцев или дольше. В комбинированном двойном слепом плацебо-контролируемом периоде исследования 185 пациентов были рандомизированы и получали лечение препаратом Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, а 187 были рандомизированы и получали плацебо в течение срока до 16 недель. Допускалось сопутствующее лечение стабильными дозами БПВП, НПВП или кортикостероидов (≤ 10 мг / день). В исследуемую популяцию, состоящую из 420 пациентов, рандомизированных и получавших препарат Яквинус, вошли 13 (3,1 %) пациентов в возрасте 65 лет и старше и 18 (4,3 %) пациентов с сахарным диабетом на исходном уровне. <u>Болеечный псориаз</u> 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.	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.
<u>Язвенный колит</u> Нежелательные явления, которые развивались не менее, чем у 2 % пациентов, получавших Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки, с частотой не менее, чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо в исследованиях индукционной терапии (исследования OCTAVE Induction-I, OCTAVE Induction-II и OCTAVE SUSTAIN) представляли собой повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, назофарингит, пирексию и головную боль.	<u>Язвенный колит</u> Нежелательные явления, которые развивались не менее, чем у 2 % пациентов, получавших Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки, с частотой не менее, чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо в исследованиях индукционной терапии (исследования OCTAVE Induction-I, OCTAVE Induction-II и OCTAVE SUSTAIN) представляли собой повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, назофарингит, пирексию и головную боль.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 17.04.2023 № 7345
(входящий № 1342783)

боль. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции, наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией было ухудшение язвенного колита. В контролируемых клинических исследованиях язвенного колита был зарегистрирован 1 случай рака груди у пациента, получавшего плацебо, случаи образования солидных злокачественных новообразований или лимфом у пациентов, получавших Яквинус, отсутствовали. В долгосрочном расширенном исследовании у пациентов с язвенным колитом, получавших Яквинус, были обнаружены злокачественные новообразования, включая солидные злокачественные новообразования и лимфомы. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии наиболее частая причина прекращения исследования заключалась в ухудшении язвенного колита. За исключением прекращения приема препарата по причине ухудшения язвенного колита доля пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций, составила менее 5 % в любой из групп, принимавшей Яквинус или плацебо в этих исследованиях.	В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции, наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией было ухудшение язвенного колита. В контролируемых клинических исследованиях язвенного колита был зарегистрирован 1 случай рака груди у пациента, получавшего плацебо, случаи образования солидных злокачественных новообразований или лимфом у пациентов, получавших Яквинус, отсутствовали. В долгосрочном расширенном исследовании у пациентов с язвенным колитом, получавших Яквинус, были обнаружены злокачественные новообразования, включая солидные злокачественные новообразования и лимфомы. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии наиболее частая причина прекращения исследования заключалась в ухудшении язвенного колита. За исключением прекращения приема препарата по причине ухудшения язвенного колита доля пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций, составила менее 5 % в любой из групп, принимавшей Яквинус или плацебо в этих исследованиях. Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с язвенным
--	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 17.04.2023 № 7845
(входящий № 1427833)

Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с язвенным колитом, проходивших лечение препаратом Яквинус, соответствует профилю безопасности при всех показаниях препарата Яквинус. <u>Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит</u> Следующие данные по безопасности были основаны на двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 (исследование psJIA-I) с участием 225 пациентов с пЮИА (56 пациентов мужского пола и 169 пациентов женского пола) в возрасте от 2 до 18 лет, получавших Яквинус в дозе по 5 мг или эквивалентную дозу, рассчитанную на основании массы тела пациента, два раза в сутки с или без сопутствующей терапии метотрексатом.	колитом, проходивших лечение препаратом Яквинус, соответствует профилю безопасности при всех показаниях препарата Яквинус. <u>Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит</u> Следующие данные по безопасности были основаны на двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 (исследование psJIA-I) с участием 225 пациентов с пЮИА (56 пациентов мужского пола и 169 пациентов женского пола) в возрасте от 2 до 18 лет, получавших Яквинус в дозе по 5 мг или эквивалентную дозу, рассчитанную на основании массы тела пациента, два раза в сутки с или без сопутствующей терапии метотрексатом.																								
Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации: <table> <tr> <td>Очень частые</td><td>≥ 10 %</td></tr> <tr> <td>Частые</td><td>≥ 1 % и < 10 %</td></tr> <tr> <td>Нечастые</td><td>≥ 0,1 % и < 1 %</td></tr> <tr> <td>Редкие</td><td>≥ 0,01 % и < 0,1 %</td></tr> <tr> <td>Очень редкие</td><td>< 0,01 %</td></tr> <tr> <td>Нет сведений</td><td>невозможно определить на основе имеющихся данных</td></tr> </table> В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в	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	Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации: <table> <tr> <td>Очень частые</td><td>≥ 10 %</td></tr> <tr> <td>Частые</td><td>≥ 1 % и < 10 %</td></tr> <tr> <td>Нечастые</td><td>≥ 0,1 % и < 1 %</td></tr> <tr> <td>Редкие</td><td>≥ 0,01 % и < 0,1 %</td></tr> <tr> <td>Очень редкие</td><td>< 0,01 %</td></tr> <tr> <td>Нет сведений</td><td>невозможно определить на основе имеющихся данных</td></tr> </table> В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в	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
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																								
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																								

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 17.04.2023 № 7345
(Входящий МЗ № 42378/23)

порядке снижения серьезности. Инфекционные и паразитарные заболевания: частые - пневмония, опоясывающий герпес, бронхит, грипп, синусит, инфекции мочевого тракта, назофарингит, фарингит; нечастые - туберкулез (в том числе диссеминированный туберкулез), дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, вирусная инфекция, простой герпес, вирусный гастроэнтерит; редкие - сепсис, туберкулез центральной нервной системы (ЦНС)^а, энцефалит^а, некротизирующий фасциит^а, криптококковый менингит^а, диссеминированный туберкулез, уросепсис^а, пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jiroveci</i>, пневмококковая пневмония^а, бактериальная стафилококковая бактериемия^а, атипичная инфекция, вызванная микобактериями^а, инфекция, вызванная комплексом <i>Mycobacterium avium</i>^а, цитомегаловирусная инфекция, бактериемия^а, бактериальный артрит^б. 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; нечастые - венозная тромбоэмболия^д. Со стороны пищеварительной системы: частые - боль в животе, рвота, гастрит, диарея, тошнота, диспепсия. Со стороны обмена веществ: частые - гиперлипидемия; нечастые - дислипидемия, дегидратация.	Инфекционные и паразитарные заболевания: частые - пневмония, опоясывающий герпес, бронхит, грипп, синусит, инфекции мочевого тракта, назофарингит, фарингит; нечастые - туберкулез (в том числе диссеминированный туберкулез), дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, вирусная инфекция, простой герпес, вирусный гастроэнтерит; редкие - сепсис, туберкулез центральной нервной системы (ЦНС)^а, энцефалит^а, некротизирующий фасциит^а, криптококковый менингит^а, диссеминированный туберкулез, уросепсис^а, пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jiroveci</i>, пневмококковая пневмония^а, бактериальная стафилококковая бактериемия^а, атипичная инфекция, вызванная микобактериями^а, инфекция, вызванная комплексом <i>Mycobacterium avium</i>^а, цитомегаловирусная инфекция, бактериемия^а, бактериальный артрит^б. 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; нечастые - венозная тромбоэмболия^д. Со стороны пищеварительной системы: частые - боль в животе, рвота, гастрит, диарея, тошнота, диспепсия. Со стороны обмена веществ: частые - гиперлипидемия; нечастые - дислипидемия, дегидратация. Со стороны нервной системы: частые - головная боль; нечастые -
---	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 17.04.2023 № 7845
(Входящий № 3 №4237833)

<i>Со стороны нервной системы:</i> частые - головная боль; нечастые - парестезия. <i>Психические расстройства:</i> нечастые - бессонница. <i>Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:</i> частые - артралгии; нечастые - боль в мышцах и костях, тендинит, отек суставов, мышечное напряжение. <i>Со стороны крови и лимфатической системы:</i> частые - анемия; нечастые - лейкопения, нейтропения, лимфопения. Подтвержденные случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³ сопровождались увеличением частоты подвергавшихся лечению и серьезных инфекций. Не выявлено какой-либо четкой зависимости между нейтропенией и возникновением серьезных инфекций. <i>Со стороны иммунной системы:</i> нечастые - гиперчувствительность[†] <i>Со стороны дыхательной системы:</i> частые - кашель; нечастые - одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа. <i>Со стороны кожных покровов:</i> частые - сыпь; нечастые - кожный зуд, эритема. <i>Со стороны печени и желчевыводящих путей:</i> нечастые - жировой гепатоз. <i>Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы):</i> нечастые - рак кожи,	парестезия. <i>Психические расстройства:</i> нечастые - бессонница. <i>Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:</i> частые - артралгии; нечастые - боль в мышцах и костях, тендинит, отек суставов, мышечное напряжение. <i>Со стороны крови и лимфатической системы:</i> частые - анемия; нечастые - лейкопения, нейтропения, лимфопения. Подтвержденные случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³ сопровождались увеличением частоты подвергавшихся лечению и серьезных инфекций. Не выявлено какой-либо четкой зависимости между нейтропенией и возникновением серьезных инфекций. <i>Со стороны иммунной системы:</i> нечастые - гиперчувствительность[†] <i>Со стороны дыхательной системы:</i> частые - кашель; нечастые - одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа. <i>Со стороны кожных покровов:</i> частые - сыпь; нечастые - кожный зуд, эритема. <i>Со стороны печени и желчевыводящих путей:</i> нечастые - жировой гепатоз. <i>Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы):</i> нечастые - рак кожи,
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 17.04.2023 № 7345
(ходящий МЗ № 423788)

новообразования (включая кисты и полипы): нечастые - рак кожи, не связанный с меланомой^в. Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях: частые - повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), КФК, холестерина крови (в клинических исследованиях впервые отмечались после первого месяца терапии и в дальнейшем оставались стабильными), повышение массы тела; нечастые - повышение активности ферментов печени, повышение активности трансаминаз, повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушение функциональных проб печени, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). 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. ^а Нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы только в открытых, долгосрочных, дополнительных исследованиях; поэтому была оценена частота этих нежелательных лекарственных	не связанный с меланомой^в. Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях: частые - повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), КФК, холестерина крови (в клинических исследованиях впервые отмечались после первого месяца терапии и в дальнейшем оставались стабильными), повышение массы тела; нечастые - повышение активности ферментов печени, повышение активности трансаминаз, повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушение функциональных проб печени, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). 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. ^а Нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы только в открытых, долгосрочных, дополнительных исследованиях; поэтому была оценена частота этих нежелательных лекарственных реакций в ходе рандомизированных исследований фазы 3.	Общие нарушения и реакции в месте введения: частые - лихорадка, утомляемость, периферические отеки. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: нечастые - растяжение связок, растяжение мышц. ^а Нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы только в открытых, долгосрочных, дополнительных исследованиях; поэтому была оценена частота этих нежелательных лекарственных реакций в ходе рандомизированных исследований фазы 3.

реакций в ходе рандомизированных исследований фазы 3. б Частоту бактериальных артритов определяли по комбинированной частоте для предпочтительного термина бактериального и инфекционного артритов. в Рак кожи, не связанный с меланомой, был установлен в качестве нежелательной лекарственной реакции в 2013 г.; Рак кожи, не связанный с меланомой, не является предпочтительным термином: частота определяется путем комбинирования частот для предпочтительных терминов базальноклеточный рак и плоскоклеточный рак кожи. г Данные спонтанных сообщений (наблюдались такие реакции, как ангионевротический отек и крапивница). Некоторые реакции наблюдались также в рамках клинических исследований. д Венозная тромбоэмболия включает в себя легочную эмболию и тромбоэмболию глубоких вен.	б Частоту бактериальных артритов определяли по комбинированной частоте для предпочтительного термина бактериального и инфекционного артритов. в Рак кожи, не связанный с меланомой, был установлен в качестве нежелательной лекарственной реакции в 2013 г.; Рак кожи, не связанный с меланомой, не является предпочтительным термином: частота определяется путем комбинирования частот для предпочтительных терминов базальноклеточный рак и плоскоклеточный рак кожи. г Данные спонтанных сообщений (наблюдались такие реакции, как ангионевротический отек и крапивница). Некоторые реакции наблюдались также в рамках клинических исследований. д Венозная тромбоэмболия (например, тромбоэмболия лёгочной артерии, тромбоз глубоких вен, тромбоз вен сетчатки).
---	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 17.04.2023 № 7345
(Входящий МЗ №4237833)



Руководитель отдела регистрации
ООО «Пфайзер Инновации»

Осипова С.А.