МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007162-070721
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЯКВИНУС®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Яквинус®

Международное непатентованное или группировочное наименование: Тофацитиниб

Лекарственная форма: таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка содержит:

действующее вещество: тофацитиниба цитрат 17,771 мг в пересчете на тофацитиниб 11 мг.

вспомогательные вещества: сорбитол 152,229 мг; гиэтеллоза (250HX) 16,000 мг; коповидон (VA64 Fine) 12,000 мг; магния стеарат 2,000 мг.

функциональная пленочная оболочка: целлюлозы ацетат (тип 398-10) 10,440 мг; гипролоза (EF Grade) 6,960 мг.

нефункциональная пленочная оболочка: Опадрай Розовый 03K140024 8,000 мг (гипромеллоза (HPMC 2910) 4,800 мг; титана диоксид 2,488 мг; триацетин 0,640 мг; краситель железа оксид красный 0,072 мг).

чернила черные: Opacode Black 0,100 мг (шеллак-глазурь (содержащий 20 % сложных эфиров) в этаноле 0,045 мг; изопропанол 70%* 0,027 мг; аммиак водный 28 % (E527) 0,001 мг; бутанол 0,002 мг; пропиленгликоль (E1520) 0,002 мг; краситель железа оксид черный (E172) 0,023 мг).

*Удаляется в процессе производства лекарственного препарата.

Описание

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с экструзионным отверстием с одной стороны, розового цвета с надписью черными чернилами на одной стороне «JKI 11».

Фармакотерапевтическая группа: селективные иммунодепрессанты

Код АТХ: L04AA29

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

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

Кроме того, ингибирование янус-киназы-1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИФН-γ. При более высокой экспозиции препарата ингибирование передачи сигнала янус-киназы-2 приводит к ингибированию передачи сигнала эритропоэтина.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с ревматоидным артритом лечение тофацитинибом в течение 6 месяцев ассоциировалось с дозозависимым снижением циркулирующих CD16 / 56 + клеток-натуральных киллеров (НК), с предполагаемым максимальным сокращением, происходящим примерно через 8-10 недель после начала терапии. Эти изменения обычно разрешаются в течение 2-6 недель после прекращения лечения. Лечение тофацитинибом было связано с дозозависимым увеличением количества В-клеток. Изменения в количестве циркулирующих Т-лимфоцитов и подтипов Т-лимфоцитов (CD3 +, CD4 + и CD8 +) были небольшими и противоречивыми.

После длительного лечения (средняя продолжительность лечения препаратом Яквинус® приблизительно 5 лет), значения CD4 + и CD8 + показали медианное снижение на 28% и 27%, соответственно, от исходного уровня. В отличие от наблюдаемого снижения после

кратковременного применения, количество CD16 / 56 + естественных клеток-киллеров показало среднее увеличение на 73% по сравнению с исходным уровнем. Не было выявлено дальнейшее увеличение количества CD19 + В-клеток после длительного лечения препаратом тофацитиниб. Эти изменения вернулись к исходному уровню после временного прекращения лечения. Не было данных о повышенном риске серьезных или оппортунистических инфекций или опоясывающего герпеса при низких значениях CD4 +, CD8 + или количествах НК или высоких количествах В-клеток.

Изменения общих уровней IgG, IgM и IgA в сыворотке крови в течение 6 месяцев приема препарата Яквинус® у пациентов с ревматоидным артритом были небольшими, не зависели от дозы и аналогичны тем, которые наблюдались при приеме плацебо.

После лечения препаратом Яквинус® у пациентов с ревматоидным артритом, быстрое снижение уровня сывороточного С-реактивного белка (СРБ) наблюдалось и поддерживалось на протяжении всего курса лечения. Изменения в СРБ, наблюдаемые при лечении препаратом Яквинус® полностью не восстанавливаются в течение 2 недель после отмены препарата, что указывает на более длительную продолжительность фармакодинамической активности по сравнению с периодом полувыведения.

Аналогичные изменения наблюдались у пациентов с псориазом.

Аналогичные изменения в Т-клетках, В-клетках и сывороточном СРБ наблюдались у пациентов с активным псориатическим артритом, хотя обратимость не оценивалась. Общие сывороточные иммуноглобулины не оценивались у пациентов с активным псориатическим артритом.

Фармакокинетика

После перорального введения препарат Яквинус® максимальные концентрации в плазме достигаются через 4 часа, а период полувыведения составляет около 6-8 часов. Равновесные концентрации достигаются в течение 48 часов с незначительным накоплением после приема один раз в сутки. Значения AUC и Cmax тофацитиниба для препарата Яквинус® 11 мг, при применении один раз в сутки, являются биоэквивалентными значениям для препарата Яквинус® 5 мг, при применении два раза в сутки.

Абсорбция и распределение

Тофацитиниб хорошо всасывается, а его биодоступность составляет 74 %.

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.

Применение препарата Яквинус® 11 мг с пищей, богатой жирами, не сопровождалось изменениями площади под кривой «концентрация-время» (AUC), тогда как максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови повышается на 27%. T_{max} продлилось приблизительно на 1 час.

Метаболизм и выведение

Клиренс тофацитиниба примерно на 70 % осуществляется посредством метаболизма в печени и на 30 % – экскрецией через почки в виде неизмененного тофацитиниба. Метаболизм тофацитиниба преимущественно опосредуется изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP2C19. В исследовании меченного радиоактивным изотопом тофацитиниба, более 65 % от общей циркулирующей радиоактивности приходилось на неизмененный тофацитиниб, а остальные 35 % – на 8 метаболитов (каждый - менее 8 % от общей радиоактивности). Предполагается, что все метаболиты, которые наблюдаются у животных, оказывают ≤ 10% потенциальное ингибирование янус-киназ 1/3. У человека не обнаружено стерео конверсии. Фармакологическая активность связана с неметаболизированным тофацитинибом.

Результаты исследований in vitro 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 устойчивостью (MRP).

Фармакокинетика у пациентов с ревматоидным артритом

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

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

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

Полученные данные также показали отсутствие существенных различий AUC тофацитиниба у пациентов европеоидной, негроидной и азиатской расы.

Отмечена почти линейная взаимосвязь между массой тела и объемом распределения, что приводит к достижению более высокой C_{max} и более низкой минимальной концентрации

(C_{min}) в плазме крови у пациентов с меньшей массой тела. Однако это различие не рассматривается как клинически значимое. Межиндивидуальная вариабельность (% коэффициент изменчивости) показателя AUC для тофацитиниба составляет около 27 %.

Фармакокинетика у пациентов с активным псориатическим артритом

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с активным псориатическим артритом показал, что системное воздействие (AUC) тофацитиниба при экстремальных значениях массы тела [(61 кг, 109 кг) ($10^{-й}$ и $90^{-й}$ процентиль 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. Межиндивидуальная вариабельность (% коэффициент изменчивости) показателя AUC для тофацитиниба составляет около 32 %.

Фармакокинетика у пациентов с псориазом

Популяционный фармакокинетический анализ показал, 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 (% коэффициент изменчивости) показателя AUC составляет около 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 рассматривается 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.

Фармакокинетика у пациентов с активным язвенным колитом

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 препарата у женщин было на 15 % выше, чем у мужчин, а также воздействие препарата 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 рассматривается как клинически значимое. Межиндивидуальная вариабельность (% коэффициент изменчивости) показателя AUC тофацитиниба между пациентами с язвенным колитом 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.

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 (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности вклад диализа в общий клиренс тофацитиниба относительно небольшой.

Нарушение функции печени

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

Пациенты с тяжелым нарушением функции печени не изучались (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Детский возраст

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

Показания к применению

Ревматоидный артрит

Яквинус® (тофацитиниб) показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом (РА) с недостаточным ответом на один или несколько базисных противоревматических препаратов (БПРП).

Псориатический артрит

Яквинус® (тофацитиниб) в комбинации с метотрексатом (МТТ) показан для лечения активного псориатического артрита (ПсА) у взрослых пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью предшествующей терапии базисными противоревматическими препаратами (БПРП).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата;
- тяжелое нарушение функции печени;
- инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции);
- клиренс креатинина менее 40 мл/мин;
- одновременное применение живых вакцин;
- следует избегать одновременного применения препарата Яквинус® с такими препаратами, как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-12/ИЛ-23, антиинтегрины, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции;
- активные инфекции, включая локальные;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

С осторожностью

Препарат Яквинус® следует применять с осторожностью:
- при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе).
- у пациентов с хроническими заболеваниями легких, так как они могут быть более подвержены инфекциям.
- у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний.
- у пациентов с ранее существовавшим тяжелым сужением желудочно-кишечного тракта (патологическим или ятрогенным).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения препарата Яквинус® у беременных женщин не проводились. Яквинус® не следует применять во время беременности, если в этом нет явной необходимости.

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.

Не известно, выделяется ли тофацитиниб в женское грудное молоко. Следует прекратить кормление грудью в период терапии препаратом Яквинус®.

Способ применения и дозы

Лечение должно назначаться и контролироваться врачами, имеющими опыт диагностики и лечения заболеваний, при которых показан тофацитиниб.

Применение препарата Яквинус® не было изучено, и следует избегать его применения в комбинации с ингибиторами ФНО, антагонистами интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональными анти-CD20 антителами, антагонистами ИЛ-17, антагонистами ИЛ 12 / ИЛ 23, антиинтегринами, селективными ко-стимулирующие модуляторами и мощными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции.

Лечение препаратом Яквинус® должно быть прервано, если у пациента развивается серьезная инфекция, до тех пор, пока инфекция не контролируется.

Способ применения

Внутрь вне зависимости от приема пищи.

Необходимо глотать таблетки целиком. Не следует дробить таблетку, измельчать или разжевывать.

Ревматоидный артрит

Яквинус® можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом (МТТ) или другими небиологическими БПВП.

Рекомендуемая доза составляет 11 мг один раз в сутки.

Установлена фармакокинетическая эквивалентность (AUC и C_{max}) препарата Яквинус® 11 мг при приеме один раз в сутки и препарата Яквинус® 5 мг при приеме два раза в сутки.

Переход от препарата Яквинус® 5 мг на Яквинус® 11 мг для лечения ревматоидного артрита

Пациенты, получавшие Яквинус® 5 мг два раза в сутки, могут быть переведены на Яквинус® 11 мг один раз в сутки на следующий день после приема последней дозы препарата Яквинус® 5 мг.

Псориатический артрит

Рекомендуемая доза составляет 11 мг один раз в сутки в комбинации со стандартными синтетическими БМАРП (ссБМАРП).

Установлено, что экспозиция (AUC и C_{max}) препарата Яквинус® 11 мг при приеме один раз в сутки эквивалентна экспозиции препарата Яквинус® 5 мг при приеме два раза в сутки.

Переход от препарата Яквинус® 5 мг на Яквинус® 11 мг для лечения псориатического артрита

Пациенты, получавшие Яквинус® 5 мг два раза в сутки, могут быть переведены на Яквинус® 11 мг один раз в сутки на следующий день после приема последней дозы препарата Яквинус® 5 мг.

Коррекция дозы в связи с лабораторными отклонениями

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

Не рекомендуется начинать терапию препаратом Яквинус® у пациентов с количеством лимфоцитов менее 750 клеток/мм^3.

Таблица 1: Низкое абсолютное количество лимфоцитов

Низкое абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ) (см. раздел «Особые указания»)	
Лабораторный показатель (клеток/мм^3)	**Рекомендации**
АКЛ больше или равно 750	Доза должна быть сохранена.
АКЛ 500-750	При стойком уменьшении этого показателя в пределах указанного диапазона (2 определенных подряд значения в пределах этого диапазона при рутинном лабораторном исследовании) необходимо приостановить применение тофацитиниба с пролонгированным высвобождением в дозировке 11 мг до достижения АКЛ более 750. Когда АКЛ составит более 750, терапию следует возобновить в соответствии с клинической целесообразностью.
АКЛ менее 500	Если эта величина лабораторного показателя подтверждается при повторном анализе в течение 7 дней, применение препарата должно быть прекращено.

Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000/мм^3.

Таблица 2: Низкое абсолютное количество нейтрофилов

Низкое абсолютное количество нейтрофилов (АКН) (см. раздел «Особые указания»)	
Лабораторный показатель (клеток/мм^3)	**Рекомендации**
АКН больше 1000	Доза должна быть сохранена.
АКН 500-1000	При стойком уменьшении этого показателя в пределах указанного диапазона (2 определенных подряд значения в пределах этого диапазона при рутинном лабораторном исследовании) необходимо приостановить применение тофацитиниба с пролонгированным высвобождением в дозировке 11 мг до достижения АКН более 1000. Когда АКН превысит 1000, терапию следует возобновить в соответствии с клинической целесообразностью.
АКН менее 500	Если эта величина лабораторного показателя подтверждается при повторном анализе в течение 7 дней, применение препарата должно быть прекращено.

Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл.

Таблица 3. Коррекция дозы при анемии

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

Особые категории пациентов

Нарушение функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (включая пациентов на гемодиализе) следует уменьшить дозу до 5 мг (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки, если рекомендованная доза при нормальной функции почек составляет

11 мг (таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции почек тяжелой степени должны продолжать получать сниженную дозу даже после гемодиализа (см. раздел «Фармакокинетика»).

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит

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

Доза препарата Яквинус® не должна превышать 11 мг один раз в сутки у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Псориатический артрит

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата Яквинус® составляет 11 мг один раз через каждые сутки для пациентов с тяжелым нарушением функции почек (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется.

Для пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени следует уменьшить дозу до 5 мг (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки, если рекомендованная доза при нормальной функции печени составляет 11 мг (таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки. (см. раздел «Фармакокинетика»). Не следует применять тофацитиниб в лечении пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел «Противопоказания»).

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Не следует применять Яквинус® у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Доза препарата Яквинус® не должна превышать 11 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Псориатический артрит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Яквинус® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелым нарушением функции печени. Рекомендуемая доза препарата Яквинус® составляет 11 мг один раз через каждые сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Одновременное применение с ингибиторами цитохрома P450 (CYP3A4) и изоферментом 2C19 (CYP2C19)

Суточную дозу тофацитиниба следует уменьшить вдвое у пациентов, получающих сильные ингибиторы цитохрома P450 (CYP) 3A4 (например, кетоконазол), и у пациентов, получающих 1 или несколько сопутствующих лекарственных средств, приводящих к умеренному ингибированию CYP3A4 одновременно с сильным ингибированием CYP2C19 (например, флуконазол) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

Следует уменьшить дозу тофацитиниба до 5 мг (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки для пациентов, получающих дозу 11 мг (таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой) один раз в сутки.

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит

У пациентов, получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол), доза препарата Яквинус® не должна превышать 11 мг один раз в сутки.

У пациентов, получающих один или несколько сопутствующих препаратов, способных умеренно ингибировать изофермент CYP3A4 и активно ингибировать изофермент CYP2C19 (например, флуконазол), доза препарата Яквинус® не должна превышать 11 мг один раз в день.

Псориатический артрит

Рекомендуемая доза препарата Яквинус® составляет 11 мг один раз через каждые сутки для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол). Рекомендуемая доза препарата Яквинус® составляет 11 мг один раз через каждые сутки для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол).

Одновременное применение с индукторами цитохрома P450 (CYP3A4)

Одновременное применение препарата Яквинус® и мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина) может приводить к снижению или утрате клинической

эффективности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременное применение препарата Яквинус® и мощных индукторов изофермента CYP3A4 не рекомендуется.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется. Данные о применении препарата у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничены.

Детский возраст

Безопасность и эффективность препарат Яквинус® у новорожденных и детей до <18 лет еще не установлены.

Побочное действие

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и псориазом, были серьезные инфекции (см. раздел «Особые указания»).

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.

Псориатический артрит

При активном псориатическом 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, 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.

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

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

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

Инфекционные и паразитарные заболевания: *частые* - пневмония, грипп, опоясывающий герпес, инфекции мочевого тракта, синусит, бронхит, назофарингит, фарингит; *нечастые* - туберкулез, дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, простой герпес, вирусный гастроэнтерит, вирусная инфекция; *редкие* - сепсис, туберкулез центральной нервной системы (ЦНС)[а], криптококковый менингит[а], уросепсис[а], диссеминированный туберкулез, некротизирующий фасциит[а], бактериемия[а], стафилококковая бактериемия[а], пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*, пневмококковая пневмония[а], бактериальная пневмония, энцефалит[а], атипичная инфекция, вызванная микобактериями[а], инфекция, вызванная комплексом *Mycobacterium avium*[а], цитомегаловирусная инфекция, бактериальный артрит[б].

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

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

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

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

Психические расстройства: *нечастые* - бессонница.

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

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

Со стороны иммунной системы: *нечастые* – гиперчувствительность[Г]

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

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

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[В].

Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях: *частые* - повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), холестерина крови, повышение массы тела, повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК); *нечастые* - повышение активности ферментов печени, повышение активности трансаминаз, нарушение функциональных проб печени, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

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

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.

[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.

Передозировка

Опыт передозировки при применении препарата Яквинус® отсутствует.

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Взаимодействия, влияющие на применение препарата Яквинус®

Поскольку тофацитиниб метаболизируется под действием изофермента CYP3A4, весьма вероятно взаимодействие с препаратами, которые ингибируют или индуцируют данный изофермент. При одновременном применении с мощными ингибиторами цитохрома P450 (CYP) 3A4 (например, кетоконазолом), а также при одновременном применении с одним или несколькими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазолом) экспозиция тофацитиниба увеличивается (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Экспозиция тофацитиниба понижается при одновременном применении с мощными индукторами CYP (например, рифампицином). Вероятность влияния ингибиторов изофермента CYP2C19 или P-гликопротеина на фармакокинетику тофацитиниба мала.

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

Одновременное применение кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4) и однократной дозы тофацитиниба повышает AUC и C_{max} тофацитиниба на 103 % и 16 %, соответственно. Одновременное применение флуконазола (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4, а также мощного ингибитора изофермента CYP2C19) увеличивает AUC и C_{max} тофацитиниба на 79 % и 27 %, соответственно.

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

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

Одновременное применение рифампицина (мощного индуктора изофермента CYP3A4) снижает AUC и C_{max} тофацитиниба на 84 % и 74 %, соответственно (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Взаимодействия, при которых Яквинус® влияет на фармакокинетику других препаратов

Исследования *in vitro* показали, что тофацитиниб в концентрациях, даже более чем в 80 раз превышающих равновесную C_{max} общего тофацитиниба, возникающую при применении 5 мг и 10 мг два раза в день тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, псориазом и язвенным колитом, существенно не ингибирует и не индуцирует активность основных препаратов, метаболизируемых цитохромами (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4). Данные результаты были подтверждены исследованием лекарственного взаимодействия, которое показало отсутствие изменений фармакокинетики мидазолама, высокоселективного субстрата изофермента CYP3A4, при одновременном применении с тофацитинибом.

Данные *in vitro* показывают, что тофацитиниб не ингибирует активность основного человеческого фермента, метаболизирующего лекарственные средства, уридин 5-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УГТ) [УГТ1А1, УГТ1А4, УГТ1А6, УГТ1А9 и УГТ2В7], в концентрациях, в 250 раз превышающих равновесную C_{max} общего тофацитиниба, возникающую при применении 5 мг и 10 мг два раза в день тофацитиниба у

пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, псориазом и язвенным колитом.

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

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

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

Одновременный прием препарата Яквинус® не оказывал влияния на фармакокинетику метформина, свидетельствуя, что тофацитиниб не воздействует на переносчик органических катионов (OCT2) у здоровых добровольцев.

У пациентов с ревматоидным артритом, псориазом и язвенным колитом клиренс тофацитиниба с течением времени не изменялся. Это свидетельствует о том, что тофацитиниб не влияет на активность изоферментов CYP у этих пациентов. Таким образом, маловероятно, что одновременное применение субстратов изоферментов CYP с тофацитинибом приведет к клинически значимому увеличению их метаболизма у пациентов с ревматоидным артритом, псориазом и язвенным колитом.

Пациенты детского возраста

Исследования проводились только у взрослых.

Особые указания

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. Наиболее частые серьезные инфекции, о которых сообщалось при применении препарата Яквинус®, включали пневмонию, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес, инфекцию мочевыводящих путей, дивертикулит и аппендицит. Среди оппортунистских инфекций сообщалось о случаях развития туберкулеза и других микобактериальных инфекций, криптококоза,

гистоплазмоза, кандидоза пищевода, опоясывающего герпеса с поражением различных дерматомов, цитомегаловирусной инфекции, ВК-вирусных инфекций и листериоза. У некоторых пациентов отмечалось диссеминированное, а не локализованное заболевание, и пациенты с ревматоидным артритом часто принимали сопутствующие иммуномодулирующие средства, такие как метотрексат или кортикостероиды, которые в дополнение к ревматоидному артриту могут предрасполагать к развитию инфекции. Могут также возникать другие серьезные инфекции, о которых не сообщалось в клинических исследованиях (например, кокцидиоидомикоз).

Яквинус® не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Перед применением препарата Яквинус® следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией, после контакта с больным туберкулезом, наличием тяжелой или оппортунистической инфекции в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу или микозам, а также у пациентов с предрасположенностью к развитию инфекции.

Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии препаратом Яквинус®. Яквинус® следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис. 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 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 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®. В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших терапию препаратом 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.

При применении препарата Яквинус® у представителей японской и корейской национальностей отмечаются более частые случаи развития опоясывающего герпеса, чем у представителей других национальностей.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативное расстройство [исключая немеланомный рак кожи (НМРК)]

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®. Существует возможность, что Яквинус® влияет на защиту организма от 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 установлена.

В клинических исследованиях и пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая (но не ограничиваясь) рак легких, рак груди, меланома, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы. Влияние терапии препаратом Яквинус® на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно.

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.

Легочная эмболия

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) наблюдалась у пациентов, принимающих препарат Яквинус® в клинических исследованиях и пострегистрационных отчетах. В одном крупном текущем рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше с хотя бы одним сердечно-сосудистым фактором риска, венозные тромбоэмболические осложнения (VTE), проявлявшиеся как явления ТЭЛА, наблюдались с повышенной частотой у пациентов, которые получали терапию препаратом тофацитиниб 10 мг два раза в день по сравнению с терапией препаратом тофацитиниб 5 мг два раза в день или ингибиторами ФНО, особенно у пациентов с ожирением (индекс массы тела [ИМТ] $\geq$ 30). Многие из этих событий ТЭЛА были серьезными, а некоторые привели к смерти. Эти события ТЭЛА были зарегистрированы чаще у пациентов, принимающих препарат Яквинус® 10 мг два раза в день, по сравнению с другими исследованиями программы тофацитиниба. Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоэмболических явлений. Необходимо применять препарат Яквинус® 10 мг два раза в день с осторожностью

у пациентов, для которых 10 мг два раза в день является рекомендуемой дозой и у которых определены факторы риска (см. раздел «Способ применения»).

Необходимо незамедлительно обследовать пациентов с признаками и симптомами ТЭЛА и отменить препарат тофацитиниб у пациентов с подозрением на ТЭЛА, независимо от применяемой дозы и показаний.

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. Частота перфорации желудочно-кишечного тракта у пациентов с ревматоидным артритом по данным всех клинических исследований (фазы 1, фазы 2, фазы 3 и долгосрочного расширенного исследования) для всех групп лечения, при применении всех доз составила 0,11 случаев/ 100 пациенто-лет при терапии тофацитинибом. 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.

Частота развития таких осложнений у пациентов с псориатическим артритом, согласно данным клинических исследований (фазы 3 и долгосрочного расширенного исследования) - 0,13 пациента с событиями на 100 пациенто-лет при терапии тофацитинибом.

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.

Гиперчувствительность

У пациентов, принимающих препарат Яквинус®, наблюдались такие реакции гиперчувствительности как ангионевротический отек и крапивница. Некоторые случаи оценивались как серьезные. Большинство реакций возникало у пациентов с множественной аллергией в анамнезе. В случае возникновения серьезной реакции гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить применение тофацитиниба до выявления потенциальной причины или причин.

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. Начинать лечение препаратом Яквинус® пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН менее 1000 клеток/мм^3) не рекомендуется. У пациентов, получающих препарат Яквинус® в дозировке 10 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм^3 следует снизить дозу препарата Яквинус® до 5 мг два раза в день до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм^3. У пациентов, получающих препарат Яквинус® в дозировке 5 мг два раза в день или 11 мг один раз в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм^3 следует прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм^3. У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм^3 лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать на исходном уровне и после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие»).

Гемоглобин

Не рекомендуется начинать терапию препаратом Яквинус® у пациентов с низким уровнем гемоглобина (менее 9 г/дл). Лечение препаратом Яквинус® следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл, либо при снижении уровня гемоглобина на 2 г/дл и более на фоне лечения. Гемоглобин следует контролировать на начальном этапе терапии, после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Липиды

Лечение препаратом Яквинус® сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Оценку липидных параметров следует выполнять по прошествии около 4–8 недель после начала терапии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего

холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии препаратом Яквинус® позволяет достичь исходных показателей.

Вакцинации

Информация по 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

Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется коррекции дозы. Доза препарата Яквинус® не должна превышать 11 мг один раз в сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек. Конкретные рекомендации по корректировке дозы для каждого показания см. в разделе «Способ применения и дозы».

В клинических исследованиях препарат Яквинус® не изучали у пациентов с исходными значениями клиренса креатинина (расчет производился по формуле Кокрофта-Голта) <40 мл / мин (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции печени легкой степени. Доза препарата Яквинус® не должна превышать 11 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Конкретные рекомендации по корректировке дозы для каждого показания см. в разделе «Способ применения и дозы».

Препарат Яквинус® не следует использовать у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел «Способ применения и дозы»). В клинических исследованиях препарата Яквинус® не изучали у пациентов с тяжелым нарушением функции печени или у пациентов с положительной HBV или HCV серологией.

Сочетание с другими методами лечения

Ревматоидный артрит

Тофацитиниб не был изучен, и следует избегать его применения у пациентов с РА в сочетании с биологическими БМАРП, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты интерлейкинов IL-1R, IL-6R, моноклональные анти-CD20 антитела, селективные костимулирующие модуляторы, мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн и циклоспорин, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции.

Псориатический артрит

Тофацитиниб не был изучен, и следует избегать его применения у пациентов с активным псориатическим артритом в сочетании с биологическими БМАРП, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты IL-17 и антагонисты IL-12 / IL-23, и мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн и циклоспорин, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции.

Использование препарата Яквинус® в сочетании с ингибиторами фосфодиэстеразы 4 не изучалось в клинических исследованиях тофацитиниба.

Общие данные

Как и с любым другим недеформируемым материалом, следует соблюдать осторожность при применении препарата Яквинус® у пациентов с ранее существовавшим тяжелым сужением желудочно-кишечного тракта (патологическим или ятрогенным). Были зарегистрированы редкие сообщения об обструктивных симптомах у пациентов с известными стриктурами в связи с приемом других препаратов, использующих недеформируемые лекарственные формы с модифицированным высвобождением.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

По 7 таблеток в блистере из алюминиевой фольги.

1, 2, 4 или 13 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Пфайзер Инк., США

235 Ист 42-я Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США.

Производитель

Производитель:

Пфайзер Фармасьютикалз ЭлЭлСи, США

Адрес: 58.2 км, шоссе №2 Барселонета, Пуэрто-Рико 00617.

Выпускающий контроль качества:

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Адрес: Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия.

Претензии потребителя направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»:

123112, Москва, Пресненская наб., д. 10

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00/287-50-67

Руководитель отдела регистрации



Осипова С.А.