МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-007162-101221
СОГЛАСОВАНО

ЯКВИНУС®

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 11 мг

Пфайзер Фармасьютикалз ЭлЭлСи, США

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 101221 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Особые указания *Серьезные инфекции* У пациентов, получающих иммуномодуляторы, включая биологические препараты и Яквинус®, отмечены серьезные, а иногда	**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	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, инфекцию мочевыводящих путей, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес, бронхит, септический шок, дивертикулит, гастроэнтерит, аппендицит и сепсис. 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). В одном крупном рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50

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	лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось дозозависимое увеличение числа серьезных инфекций. Некоторые из этих серьезных инфекций привели к смертельному исходу. В исследовании также сообщалось об оппортунистических инфекциях. 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,

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	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

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	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,

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	опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях препарата Яквинус®. В одном крупном рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдалось увеличение случаев опоясывающего герпеса по сравнению с ингибитором ФНО. В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших терапию 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)]*

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	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 и у пациентов, получавших препарат Яквинус® в большом рандомизированном исследовании PASS, у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на то, что у пациентов с ревматоидным артритом, особенно с высокоактивной формой заболевания, и у пациентов с псориазом может наблюдаться более высокий риск (в несколько раз выше) развития лимфомы по сравнению с общей популяцией, роль препарата Яквинус®, если таковая имеется, в развитии лимфомы не установлена. Рак легких наблюдался у пациентов, получавших препарат Яквинус®. Рак легких также наблюдался у пациентов, получавших

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] ≥ 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	препарат Яквинус®, в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний; увеличение случаев рака легких наблюдалось у пациентов, получавших препарат Яквинус® 10 мг два раза в день по сравнению с ингибитором ФНО. Из 30 случаев рака легких, зарегистрированных в исследовании у пациентов, принимавших тофацитиниб, все, кроме 2, были у пациентов, которые курили в настоящее время или в прошлом. Пациенты с ревматоидным артритом могут подвергаться более высокому риску развития рака легких, чем общая популяция. В клинических исследованиях и пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая (но не ограничиваясь), рак груди, меланома, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы. Влияние терапии препаратом Яквинус® на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов пожилого возраста, пациентов, которые курят или курили в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований. В большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с

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	РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось увеличение злокачественных новообразований (за исключением РКНМ) у пациентов, получавших препарат Яквинус®, по сравнению с ингибитором ФНО. Злокачественные новообразования (за исключением РКНМ) чаще встречались у пожилых пациентов и у пациентов, которые курили в настоящее время или в прошлом. *Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)* Сообщалось о случаях развития РКНМ у пациентов, получающих терапию тофацитинибом. РКНМ также были зарегистрированы в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В этом исследовании у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО, наблюдалось увеличение общего количества РКНМ, включая плоскоклеточный рак кожи. Поскольку частота РКНМ выше у пожилых людей и у пациентов с анамнезом РКНМ, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи. *Легочная эмболия*

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	Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) наблюдалась у пациентов, принимающих препарат Яквинус® в клинических исследованиях и пострегистрационных отчетах. В одном крупном рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше с хотя бы одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска, 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 ингибитором ФНО, особенно у пациентов с ожирением (индекс массы тела [ИМТ] ≥ 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 пожилых пациентов и у пациентов, для которых 10 мг два раза в день является рекомендуемой дозой и у которых определены другие факторы риска (см. раздел «Способ применения»).

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	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. *Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)* В одном крупном рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний пациенты получали тофацитиниб 5 мг два раза в день, тофацитиниб 10 мг два раза в день или ингибитор ФНО. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE), включая инфаркт миокарда, наблюдались во всех трех группах лечения в этом исследовании. У пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось увеличение числа нефатальных инфарктов миокарда. MACE, включая, инфаркт миокарда, чаще встречались у пожилых пациентов и пациентов, которые курят в настоящее время или в прошлом. Следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов, пациентов, которые курят в настоящее время или в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Случаи перфорации органов ЖКТ*

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	В клинических исследованиях в том числе в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний описаны случаи перфорации органов ЖКТ. Роль ингибирования янус-киназы при этих явлениях неизвестна. Такие случаи в основном были описаны как перфорация дивертикула, перитонит, абсцесс в брюшной полости и аппендицит. 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

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	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. *Переломы* Переломы наблюдались у пациентов, получавших препарат Яквинус® в клинических исследованиях и в пострегистрационный период. В контролируемых клинических исследованиях фазы 3 у пациентов с РА в течение периода от 0 до 3 месяцев частота переломов у пациентов, получавших препарат Яквинус® 5 мг два раза в день, Яквинус® 10 мг два раза в день и плацебо составляла 2,11, 2,56 и 4,43 пациентов с событиями на 100 PYs, соответственно. В большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний переломы наблюдались в группах лечения препаратом Яквинус® и ингибиторами ФНО.

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 ко-

Следует проявлять осторожность у пациентов с известными факторами риска переломов, таких как пожилые пациенты, пациенты женского пола и пациенты, принимающие кортикостероиды.

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

стимулирующие 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

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

препаратов, использующих недеформируемые лекарственные формы с модифицированным высвобождением.	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. Повышение общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП также было зарегистрировано в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Оценку липидных параметров следует выполнять по прошествии около 4–8 недель после начала терапии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии препаратом 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 ко-стимулирующие 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.

Руководитель отдела регистрации
ООО «Пфайзер Инновации»



Осипова С.А.