МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЯКВИНУС®

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 11 мг

Пфайзер Фармасьютикалз ЭлЭлСи, США

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

МИНЗДРАВ РОССИИ
200522
СОГЛАСОВАНО

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 200522 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Показания к применению *Ревматоидный артрит* Яквинус® (тофацитиниб) показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом (РА) с	**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).	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). *Язвенный колит* Яквинус® (тофацитиниб) показан для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна (АЗТ), 6-меркаптопурина (6-МП) или ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО).
Способ применения и дозы Лечение должно назначаться и контролироваться врачами, имеющими опыт диагностики и лечения заболеваний, при которых показан тофацитиниб.	**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.	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-стимулирующими 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.	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	*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.	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	*Псориатический артрит*
Рекомендуемая доза составляет 11 мг один раз в сутки в комбинации со стандартными синтетическими БМАРП (ссБМАРП).	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.	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	*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.	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	*Язвенный колит*
Может потребоваться коррекция дозы или прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных	Рекомендуемая доза составляет 10 мг два раз в сутки в течение не менее 8 недель, затем 11 мг один раз в сутки или 10 мг два раза в

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.

сутки в зависимости от терапевтического ответа.

Индукционную терапию прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта к 16 неделе.

Для рефрактерных пациентов, таких как пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию ингибитором ФНО, следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения с применением поддерживающей дозы 10 мг два раза в сутки.

Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Яквинус® в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Яквинус® в дозе 10 мг два раза в сутки.

Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Яквинус® в дозе 11 мг один раз в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Яквинус® в дозе 10 мг два раза в сутки.

В целом, следует применять самую низкую эффективную дозу для поддержания терапевтического эффекта.

Переход от препарата Яквинус® 5 мг на Яквинус® 11 мг для лечения язвенного колита

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.

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

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.

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.

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 клеток/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.

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

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

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®	(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

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.	почек (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»). *Язвенный колит* У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. Для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) рекомендуемая доза препарата Яквинус® составляет 11 мг через день если бы при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 11 мг один раз в сутки, рекомендуемая доза составляет 11 мг один раз в сутки, если бы при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 10 мг два раза в сутки. *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

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.	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»). *Язвенный колит* У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени

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.	коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Яквинус® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени рекомендуемая доза препарата Яквинус® составляет 11 мг через день, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 11 мг один раз в сутки, рекомендуемая доза составляет 11 мг один раз в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной печеночной функции составляет 10 мг два раза в сутки. *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). *Язвенный колит* Для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4

	(например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), дозу препарата Яквинус® следует уменьшить до 11 мг один раз в сутки, если пациент принимает 10 мг два раза в сутки, дозу препарата Яквинус® следует уменьшить до 11 мг через день, если пациент принимает 11 мг один раз в сутки. *Одновременное применение с индукторами цитохрома Р450 (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 препаратами»). 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	**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»). В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций при язвенном колите были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции. *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

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:	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

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)[a], криптококковый менингит[a], уросепсис[a], диссеминированный туберкулез, некротизирующий фасциит[a], бактериемия[a], стафилококковая бактериемия[a], пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*, пневмококковая пневмония[a], бактериальная пневмония, энцефалит[a], атипичная инфекция, вызванная микобактериями[a], инфекция, вызванная комплексом *Mycobacterium avium*[a],

пациентов с ревматоидным артритом.

Язвенный колит

Нежелательные явления, которые развивались не менее, чем у 2 % пациентов, получавших Яквинус® в дозе 10 мг два раза в сутки, с частотой не менее, чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо в исследованиях индукционной терапии (исследования UC-I, UC-II и UC-V) представляли собой повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, назофарингит, пирексию и головную боль.

В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции, наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией было ухудшение язвенного колита.

В контролируемых клинических исследованиях язвенного колита был зарегистрирован 1 случай рака груди у пациента, получавшего плацебо, случаи образования солидных злокачественных новообразований или лимфом у пациентов, получавших Яквинус®, отсутствовали. В долгосрочном расширенном исследовании у пациентов с язвенным колитом, получавших Яквинус®, были обнаружены злокачественные новообразования, включая солидные

цитомегаловирусная инфекция, бактериальный артрит[6]. ***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.	злокачественные новообразования и лимфомы. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии наиболее частая причина прекращения исследования заключалась в ухудшении язвенного колита. За исключением прекращение приема препарата по причине ухудшения язвенного колита доля пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций, составила менее 5 % в любой из групп, принимавшей Яквинус® или плацебо в этих исследованиях. Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с язвенным колитом, проходивших лечение препаратом Яквинус®, соответствует профилю безопасности при всех показаниях препарата Яквинус®. 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

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	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.

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

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.

плоскоклеточный рак кожи. [г] Данные спонтанных сообщений (наблюдались такие реакции, как ангионевротический отек и крапивница). Некоторые реакции наблюдались также в рамках клинических исследований.	***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.

Руководитель отдела регистрации
ООО «Пфайзер Инновации» Осипова С.А.