МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЯКВИНУС®

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 11 мг

Пфайзер Фармасьютикалз ЭлЭлСи, Пуэрто-Рико, США

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства	**Фармакологические свойства**
Фармакодинамика	***Фармакодинамика***
Механизм действия	Механизм действия
Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор	Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор

151701

ЛП-007162 от 29.12.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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.	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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4222072)

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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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.	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	*Абсорбция и распределение*
Тофацитиниб хорошо всасывается, а его биодоступность составляет 74 %.	Тофацитиниб хорошо всасывается, а его биодоступность составляет 74 %.
В клинических исследованиях тофацитиниб применяли вне зависимости от приема пищи.	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.	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.	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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ № 4227072)

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	*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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP).	белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP).
Фармакокинетика у пациентов с ревматоидным артритом	*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.	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 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.	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.	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 %.	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 %.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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	*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 активным анкилозирующим спондилоартритом* Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом показал отсутствие клинически значимых различий в воздействии тофацитиниба в зависимости от возраста, веса, пола и расы. У пожилых пациентов в возрасте 64 лет

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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 клиренс тофацитиниба был на 11 % ниже по сравнению с пациентами в среднем возрасте 40 лет. По оценкам, у пациентов женского пола клиренс тофацитиниба на 2 % выше, чем у пациентов мужского пола, а у пациентов азиатской расы клиренс препарата на 10 % ниже, чем у пациентов неазиатских рас. По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с анкилозирующим спондилоартритом (% коэффициент изменчивости) составляет примерно 28 %.

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 для данной дозы. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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*	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422707)

Исследований фармакокинетики, безопасности и эффективности тофацитиниба у детей не проводили.	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	**Показания к применению** *Ревматоидный артрит* Яквинус® (тофацитиниб) показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом (РА) с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422072)

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).	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). *Анкилозирующий спондилоартрит* Яквинус® (тофацитиниб) показан для лечения взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС) с неадекватным ответом на традиционную терапию. *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,	**Способ применения и дозы** Лечение должно назначаться и контролироваться врачами,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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-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	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-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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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. *Язвенный колит*	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. *Анкилозирующий спондилоартрит*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422707)

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 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	Рекомендуемая доза составляет 11 мг один раз 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 анкилозирующего спондилоартрита* 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. *Язвенный колит* 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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.

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.

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»)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422072)

	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 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.
АКН менее 500	Если эта величина лабораторного

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 клеток/мм^3.

Таблица 2: Низкое абсолютное количество нейтрофилов

Низкое абсолютное количество нейтрофилов (АКН) (см. раздел «Особые указания»)	
Лабораторный показатель (клеток/мм^3)	**Рекомендации**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

	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

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422072)

(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	< 8,0 г/дл или снижение более чем на 2 г/дл (подтверждено при повторной оценке)	Следует прекратить применение препарата Яквинус® до нормализации гемоглобина.
		<u>Особые категории пациентов</u> *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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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	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»). *Анкилозирующий спондилоартрит* 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»). *Язвенный колит*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422707)

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	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 следует применять тофацитиниб в лечении пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел «Противопоказания»). Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422707)

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.	*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»). *Анкилозирующий спондилоартрит* У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Яквинус® не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендуемая доза препарата Яквинус® составляет 11 мг один раз через каждые сутки у пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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 нарушением функции печени средней степени тяжести (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Язвенный колит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени 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»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

(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 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 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.	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

	ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол). *Анкилозирующий спондилоартрит* 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), рекомендуемая доза препарата Яквинус® составляет 11 мг один раз через каждые сутки. *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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

	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»). 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*	**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*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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,	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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422072)

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. *Язвенный колит* 1. 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. 2. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями	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. *Анкилозирующий спондилоартрит* У пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом наиболее частыми нежелательными реакциями на протяжении первых 16 недель терапии в контролируемых клинических исследованиях (с развитием не менее, чем у 2 % пациентов, получавших терапию препаратом Яквинус® и с частотой не менее, чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо) были инфекции верхних дыхательных путей, грипп, повышенная утомляемость. *Язвенный колит*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

серьезных нежелательных реакций были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции, наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией было ухудшение язвенного колита. 3. В контролируемых клинических исследованиях язвенного колита был зарегистрирован 1 случай рака груди у пациента, получавшего плацебо, случаи образования солидных злокачественных новообразований или лимфом у пациентов, получавших Яквинус®, отсутствовали. В долгосрочном расширенном исследовании у пациентов с язвенным колитом, получавших Яквинус®, были обнаружены злокачественные новообразования, включая солидные злокачественные новообразования и лимфомы. 4. 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. 5. Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с язвенным колитом, проходивших лечение препаратом Яквинус®, соответствует профилю безопасности при всех показаниях препарата	6. 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. 7. 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. 8. В контролируемых клинических исследованиях язвенного колита был зарегистрирован 1 случай рака груди у пациента, получавшего плацебо, случаи образования солидных злокачественных новообразований или лимфом у пациентов, получавших Яквинус®, отсутствовали. В долгосрочном расширенном исследовании у пациентов с язвенным колитом, получавших Яквинус®, были обнаружены злокачественные новообразования, включая солидные злокачественные новообразования и лимфомы. 9. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422072)

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,	***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; *нечастые* – венозная тромбоэмболия[д]. ***Со стороны пищеварительной системы:*** *частые* - боль в животе, рвота, диарея, тошнота, гастрит, диспепсия. ***Со стороны обмена веществ:*** *частые* - гиперлипидемия; *нечастые*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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***	– 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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	***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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422072)

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.	[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. [д] Венозная тромбоэмболия (например, легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, венозный тромбоз сетчатки).
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами *Взаимодействия, влияющие на применение препарата Яквинус®*	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** *Взаимодействия, влияющие на применение препарата Яквинус®*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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,	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, анкилозирующим спондилоартритом 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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.	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 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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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.	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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

Пациенты детского возраста Исследования проводились только у взрослых.	**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, 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	**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, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422072)

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 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.	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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422072)

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.	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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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».	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	*Туберкулез*
Перед применением препарата Яквинус® следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями.	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.	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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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 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.	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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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 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.	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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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 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	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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422707)

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.	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	*Легочная эмболия*
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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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»). 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,	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»). 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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.	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	*Случаи перфорации органов ЖКТ*
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®	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®

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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. *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.	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 дивертикули́том 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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. 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	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. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422707Z)

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»).	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	*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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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»).	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	*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»).	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	*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.	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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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.	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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №4227072)

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	*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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422707)

изучали у пациентов с тяжелым нарушением функции печени или у пациентов с положительной HBV или HCV серологией.	изучали у пациентов с тяжелым нарушением функции печени или у пациентов с положительной HBV или HCV серологией.
Сочетание с другими методами лечения	*Сочетание с другими методами лечения*
Ревматоидный артрит	*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.	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	*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.	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	Использование препарата Яквинус® в сочетании с ингибиторами фосфодиэстеразы 4 не изучалось в клинических исследованиях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422707)

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.	тофацитиниба. *<u>Анкилозирующий спондилоартрит</u>* Применение препарата Яквинус® не изучалось и его применение не рекомендуется у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПРП) или высокоактивными иммунодепрессантами, например азатиоприн и циклоспорин. *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.

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

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

151701

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.12.2022 № 29726
(Входящий МЗ №422707 2)