ЛП-007162 от 30.11.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24986
(Входящий МЗ №4270000)

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

Изменение № 6

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и псориазом, были серьезные инфекции (см. раздел «Особые указания»). В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций при язвенном колите были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции. *Ревматоидный артрит* У пациентов с ревматоидным артритом	**Побочное действие** Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и псориазом, были серьезные инфекции (см. раздел «Особые указания»). В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций при язвенном колите были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции. *Ревматоидный артрит* У пациентов с ревматоидным артритом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24986
(Входящий МЗ №4270000)

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 %	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 %

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.11.2023 г. 24900
(Входящий МЗ №4270000)

превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо) были бронхит, диарея, диспепсия, повышенная утомляемость, головная боль, назофарингит, фарингит.	превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо) были бронхит, диарея, диспепсия, повышенная утомляемость, головная боль, назофарингит, фарингит.
Процент пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций в течение первых 12 недель двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования составил 3,2 % для пациентов, принимающих Яквинус® и 2,5 % для пациентов, принимающих плацебо. Наиболее распространенной инфекцией, которая приводила к прекращению терапии, был синусит.	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.	Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активным псориатическим артритом, проходивших лечение препаратом Яквинус®, соответствует профилю безопасности у пациентов с ревматоидным артритом.
Анкилозирующий спондилоартрит	*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,	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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 г. 24972
(Входящий МЗ №4270000)

грипп, повышенная утомляемость. *Язвенный колит* Нежелательные явления, которые развивались не менее, чем у 2 % пациентов, получавших Яквинус® в дозе 10 мг два раза в сутки, с частотой не менее, чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо в исследованиях индукционной терапии (исследования UC-I, UC-II и UC-V) представляли собой повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, назофарингит, пирексию и головную боль. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции, наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией было ухудшение язвенного колита. В контролируемых клинических исследованиях язвенного колита был зарегистрирован 1 случай рака груди у пациента, получавшего плацебо, случаи образования солидных злокачественных новообразований или лимфом у пациентов, получавших Яквинус®, отсутствовали. В долгосрочном расширенном исследовании у пациентов с язвенным колитом, получавших Яквинус®, были обнаружены злокачественные новообразования, включая солидные	грипп, повышенная утомляемость. *Язвенный колит* Нежелательные явления, которые развивались не менее, чем у 2 % пациентов, получавших Яквинус® в дозе 10 мг два раза в сутки, с частотой не менее, чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо в исследованиях индукционной терапии (исследования UC-I, UC-II и UC-V) представляли собой повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, назофарингит, пирексию и головную боль. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции, наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией было ухудшение язвенного колита. В контролируемых клинических исследованиях язвенного колита был зарегистрирован 1 случай рака груди у пациента, получавшего плацебо, случаи образования солидных злокачественных новообразований или лимфом у пациентов, получавших Яквинус®, отсутствовали. В долгосрочном расширенном исследовании у пациентов с язвенным колитом, получавших Яквинус®, были обнаружены злокачественные новообразования, включая солидные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24900
(Входящий МЗ №4270000)

злокачественные новообразования и лимфомы. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии наиболее частая причина прекращения исследования заключалась в ухудшении язвенного колита. За исключением прекращение приема препарата по причине ухудшения язвенного колита доля пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций, составила менее 5 % в любой из групп, принимавшей Яквинус® или плацебо в этих исследованиях. Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с язвенным колитом, проходивших лечение препаратом Яквинус®, соответствует профилю безопасности при всех показаниях препарата Яквинус®.	злокачественные новообразования и лимфомы. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии наиболее частая причина прекращения исследования заключалась в ухудшении язвенного колита. За исключением прекращение приема препарата по причине ухудшения язвенного колита доля пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций, составила менее 5 % в любой из групп, принимавшей Яквинус® или плацебо в этих исследованиях. Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с язвенным колитом, проходивших лечение препаратом Яквинус®, соответствует профилю безопасности при всех показаниях препарата Яквинус®.
Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации: Очень частые ≥10 % Частые ≥1 % и <10 % Нечастые ≥0,1 % и <1 % Редкие ≥0,01 % и <0,1 % Очень редкие <0,01 % Нет сведений невозможно определить на основе имеющихся данных	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 24982
(Входящий МЗ №4270000)

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.	В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.
Инфекционные и паразитарные заболевания: *частые* - пневмония, грипп, опоясывающий герпес, инфекции мочевого тракта, синусит, бронхит, назофарингит, фарингит; *нечастые* - туберкулез, дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, простой герпес, вирусный гастроэнтерит, вирусная инфекция; *редкие* - сепсис, туберкулез центральной нервной системы (ЦНС)[а], криптококковый менингит[а], уросепсис[а], диссеминированный туберкулез, некротизирующий фасциит[а], бактериемия[а], стафилококковая бактериемия[а], пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*, пневмококковая пневмония[а], бактериальная пневмония, энцефалит[а], атипичная инфекция, вызванная микобактериями[а], инфекция, вызванная комплексом *Mycobacterium avium*[а], цитомегаловирусная инфекция, бактериальный артрит[б].	***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 сердечно-сосудистой системы:*** *частые* - повышение артериального давления; *нечастые* – венозная тромбоэмболия[д].
Со стороны пищеварительной	***Со стороны пищеварительной***

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 24986
(Входящий МЗ №4270000)

системы: *частые* - боль в животе, рвота, диарея, тошнота, гастрит, диспепсия.	***системы:*** *частые* - боль в животе, рвота, диарея, тошнота, гастрит, диспепсия.
Со стороны обмена веществ: *частые* - гиперлипидемия; *нечастые* – дислипидемия, дегидратация.	***Со стороны обмена веществ:*** *частые* - гиперлипидемия; *нечастые* – дислипидемия, дегидратация.
Со стороны нервной системы: *частые* - головная боль; *нечастые* - парестезия.	***Со стороны нервной системы:*** *частые* - головная боль; *нечастые* - парестезия.
Психические расстройства: *нечастые* - бессонница.	***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 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 крови и лимфатической системы:*** *частые* - анемия; *нечастые* - лейкопения, лимфопения, нейтропения.
Со стороны иммунной системы: *нечастые* – гиперчувствительность[г]	***Со стороны иммунной системы:*** *нечастые* – гиперчувствительность[г]
Со стороны дыхательной системы: *частые* - кашель; *нечастые* - одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа.	***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 кожных покровов:*** *частые* – сыпь, акне[е]; *нечастые* – эритема, кожный зуд.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24382
(Входящий МЗ №4270000)

Со стороны печени и желчевыводящих путей: *нечастые* - жировой гепатоз. ***Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):*** *нечастые* - рак кожи, не связанный с меланомой[в]. ***Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях:*** *частые* - повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), холестерина крови, повышение массы тела, повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК); *нечастые* - повышение активности ферментов печени, повышение активности трансаминаз, нарушение функциональных проб печени, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). ***Общие нарушения и реакции в месте введения:*** *частые* - лихорадка, периферические отеки, утомляемость. ***Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:*** *нечастые* - растяжение связок, растяжение мышц. [а] Нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы только в открытых, долгосрочных, дополнительных исследованиях; поэтому была оценена частота этих	***Со стороны печени и желчевыводящих путей:*** *нечастые* - жировой гепатоз. ***Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):*** *нечастые* - рак кожи, не связанный с меланомой[в]. ***Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях:*** *частые* - повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), холестерина крови, повышение массы тела, повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК); *нечастые* - повышение активности ферментов печени, повышение активности трансаминаз, нарушение функциональных проб печени, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). ***Общие нарушения и реакции в месте введения:*** *частые* - лихорадка, периферические отеки, утомляемость. ***Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:*** *нечастые* - растяжение связок, растяжение мышц. [а] Нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы только в открытых, долгосрочных, дополнительных исследованиях;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24906
(Входящий МЗ №4270000)

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).	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). [е] Нежелательная реакция, выявленная в ходе пострегистрационных исследований.
Особые указания *Серьезные инфекции* У пациентов, получающих иммуномодуляторы, включая	**Особые указания** *Серьезные инфекции* У пациентов, получающих иммуномодуляторы, включая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24986
(Входящий МЗ №4270000)

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 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,	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 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24966
(Входящий МЗ №4270000)

кокцидиоидомикоз).	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.	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.	Яквинус® не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Перед применением препарата Яквинус® следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией, после контакта с больным туберкулезом, наличием тяжелой или оппортунистической инфекции в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу или микозам, а также у пациентов с предрасположенностью к развитию инфекции.
Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии препаратом	Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии препаратом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 24986
(Входящий МЗ №4270000)

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.	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.	Поскольку пожилые пациенты и пациенты с сахарным диабетом обычно характеризуются более высокой частотой развития инфекций, в подобных случаях также следует соблюдать осторожность. Также рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с хроническими заболеваниями легких, так как они могут быть более подвержены инфекциям. В клинических исследованиях и во время пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития интерстициального заболевания легких (в некоторых случаях с летальным исходом) у пациентов, получающих терапию препаратом Яквинус®, ингибитором янус-киназ. Тем не менее, роль ингибирования янус-киназы неизвестна.
Риск инфекции может повышаться при увеличении степени тяжести лимфопении. В этом случае при оценке	Риск инфекции может повышаться при увеличении степени тяжести лимфопении. В этом случае при оценке

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
(Входящий МЗ №4270000)

индивидуального риска развития инфекции следует принимать во внимание количество лимфоцитов. Условия отмены препарата и критерии контроля лимфопении описаны в разделе «Способ применения и дозы».	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 проконсультироваться с фтизиатром.	Перед началом терапии препаратом Яквинус® у пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, при отсутствии подтверждения адекватного курса противотуберкулезной терапии, а также у пациентов с отрицательным результатом исследования на латентный туберкулез, но наличием факторов риска туберкулезной инфекции, следует провести соответствующую противотуберкулезную терапию. При принятии решения относительно необходимости проведения противотуберкулезной терапии у каждого конкретного пациента рекомендуется проконсультироваться с фтизиатром.
Пациенты подлежат тщательному	Пациенты подлежат тщательному

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24586
(Входящий МЗ №4270000)

наблюдению на предмет развития признаков туберкулеза, включая пациентов с отрицательным результатом теста на латентный туберкулез до начала терапии.	наблюдению на предмет развития признаков туберкулеза, включая пациентов с отрицательным результатом теста на латентный туберкулез до начала терапии.
Реактивация вирусных инфекций	*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.	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 28.11.2023 № 24986
(Входящий МЗ №4270000)

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.	В крупном рандомизированном исследовании PASS у больных РА в возрасте 50 лет и старше с хотя бы одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска, наблюдалось увеличение числа злокачественных новообразований у пациентов, получавших тофацитиниб по сравнению с ингибитором ФНО. Злокачественные новообразования, за

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24900
(Входящий МЗ №4270000)

Несмотря на то, что у пациентов с ревматоидным артритом, особенно с высокоактивной формой заболевания, и у пациентов с псориазом может наблюдаться более высокий риск (в несколько раз выше) развития лимфомы по сравнению с общей популяцией, роль препарата Яквинус®, если таковая имеется, в развитии лимфомы не установлена. Рак легких наблюдался у пациентов, получавших препарат Яквинус®. Рак легких также наблюдался у пациентов, получавших 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	исключением НМРК, чаще встречались у пациентов в возрасте 65 лет и старше, а также у пациентов, которые курят в течение длительного времени в настоящее время или в прошлом. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов в возрасте 65 лет и старше, пациентов, которые курят в течение длительного времени в настоящее время или в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска развития злокачественных новообразований (например, злокачественные новообразования в настоящее время ли в анамнезе). У пациентов с этими факторами риска до принятия решения о начале или продолжении лечения следует провести индивидуальную оценку риска и пользы. У пациентов, получавших лечение препаратом Яквинус®, были зарегистрированы случаи лимфомы и у пациентов, получавших препарат Яквинус® в большом рандомизированном исследовании PASS, у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на то, что у пациентов с ревматоидным артритом, особенно с высокоактивной формой заболевания, и у пациентов с псориазом может наблюдаться более высокий риск (в несколько раз выше) развития лимфомы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24998
(Входящий МЗ №4270000)

зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая (но не ограничиваясь), рак груди, меланома, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы. Влияние терапии препаратом Яквинус® на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов пожилого возраста, пациентов, которые курят или курили в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований. В большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с 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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.11.2023-24972
(Входящий МЗ №4270000)

рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В этом исследовании у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО, наблюдалось увеличение общего количества РКНМ, включая плоскоклеточный рак кожи. Поскольку частота РКНМ выше у пожилых людей и у пациентов с анамнезом РКНМ, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи. *Легочная эмболия* 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	развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно.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 РКНМ выше у пожилых людей и у пациентов с анамнезом РКНМ, следует

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24900
(Входящий МЗ №4270000)

тофацитиниб 5 мг два раза в день или ингибитором ФНО, особенно у пациентов с ожирением (индекс массы тела [ИМТ] ≥ 30). Многие из этих событий ТЭЛА были серьезными, а некоторые привели к смерти. Эти события ТЭЛА были зарегистрированы чаще у пациентов, принимающих препарат Яквинус® 10 мг два раза в день, по сравнению с другими исследованиями программы тофацитиниба. Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоэмболических явлений. Необходимо применять препарат Яквинус® 10 мг два раза в день с осторожностью у пожилых пациентов и у пациентов, для которых 10 мг два раза в день является рекомендуемой дозой и у которых определены другие факторы риска (см. раздел «Способ применения»). 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	соблюдать осторожность при лечении таких пациентов. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи. *Легочная эмболия* Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) наблюдалась у пациентов, принимающих препарат Яквинус® в клинических исследованиях и пострегистрационных отчетах. В одном крупном 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24986
(Входящий МЗ №4270000)

пациенты получали тофацитиниб 5 мг два раза в день, тофацитиниб 10 мг два раза в день или ингибитор ФНО. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE), включая инфаркт миокарда, наблюдались во всех трех группах лечения в этом исследовании. У пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось увеличение числа нефатальных инфарктов миокарда. MACE, включая, инфаркт миокарда, чаще встречались у пожилых пациентов и пациентов, которые курят в настоящее время или в прошлом. Следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов, пациентов, которые курят в настоящее время или в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Случаи перфорации органов ЖКТ* 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-	риска венозных тромбоэмболических явлений. Необходимо применять препарат Яквинус® 10 мг два раза в день с осторожностью у пациентов в возрасте 65 лет и старше и у пациентов, для которых 10 мг два раза в день является рекомендуемой дозой и у которых определены факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений (например, тромбоз в анамнезе). 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24906
(Входящий МЗ №4270000)

кишечного тракта у пациентов с ревматоидным артритом по данным всех клинических исследований (фазы 1, фазы 2, фазы 3 и долгосрочного расширенного исследования) для всех групп лечения, при применении всех доз составила 0,11 случаев/ 100 пациенто-лет при терапии тофацитинибом. Все пациенты с ревматоидным артритом, у которых развилась перфорация органов ЖКТ, получали сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или глюкокортикоидами. Относительный вклад сопутствующей терапии и применения препарата Яквинус® при развитии перфорации органов ЖКТ неизвестен. Частота развития таких осложнений у пациентов с псориазом, согласно данным клинических исследований, составляет 0,09 случаев/100 пациенто-лет. Частота развития таких осложнений у пациентов с псориатическим артритом, согласно данным клинических исследований (фазы 3 и долгосрочного расширенного исследования) - 0,13 пациента с событиями на 100 пациенто-лет при терапии тофацитинибом. Яквинус® следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми	нефатальных инфарктов миокарда. MACE, включая, инфаркт миокарда, чаще встречались у пациентов в возрасте 65 лет и старше, пациентов, которые курят в течение длительного времени в настоящее время или в прошлом и у пациентов с заболеванием сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза в анамнезе (ASCVD). Следует проявлять осторожность при лечении пациентов в возрасте 65 лет и старше, пациентов, которые курят в течение длительного времени в настоящее время или в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, заболевание сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза в анамнезе (ASCVD)). У пациентов с этими факторами риска до принятия решения о начале или продолжении лечения следует провести индивидуальную оценку риска и пользы. *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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24906
(Входящий МЗ №4270000)

симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ. *Переломы* Переломы наблюдались у пациентов, получавших препарат Яквинус® в клинических исследованиях и в пострегистрационный период. В контролируемых клинических исследованиях фазы 3 у пациентов с РА в течение периода от 0 до 3 месяцев частота переломов у пациентов, получавших препарат Яквинус® 5 мг два раза в день, Яквинус® 10 мг два раза в день и плацебо составляла 2,11, 2,56 и 4,43 пациентов с событиями на 100 PYs, соответственно. В большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний переломы наблюдались в группах лечения препаратом Яквинус® и ингибиторами ФНО. 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	перфорация дивертикула, перитонит, абсцесс в брюшной полости и аппендицит. Частота перфорации желудочно-кишечного тракта у пациентов с ревматоидным артритом по данным всех клинических исследований (фазы 1, фазы 2, фазы 3 и долгосрочного расширенного исследования) для всех групп лечения, при применении всех доз составила 0,11 случаев/ 100 пациенто-лет при терапии тофацитинибом. Все пациенты с ревматоидным артритом, у которых развилась перфорация органов ЖКТ, получали сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или глюкокортикоидами. Относительный вклад сопутствующей терапии и применения препарата Яквинус® при развитии перфорации органов ЖКТ неизвестен. Частота развития таких осложнений у пациентов с псориазом, согласно данным клинических исследований, составляет 0,09 случаев/100 пациенто-лет. Частота развития таких осложнений у пациентов с псориатическим артритом, согласно данным клинических исследований (фазы 3 и долгосрочного расширенного исследования) - 0,13 пациента с событиями на 100 пациенто-лет при терапии тофацитинибом. Яквинус® следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
(Входящий МЗ №4270000)

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

Лабораторные показатели

Лимфоциты

Случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм^3 были связаны с увеличением частоты серьезных инфекций, которые потребовали терапии. Не рекомендуется начинать терапию препаратом Яквинус® у пациентов с низким числом лимфоцитов (т. е. менее 500 клеток/мм^3). Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм^3, лечение препаратом Яквинус® не рекомендуется. Уровень лимфоцитов необходимо контролировать на исходном уровне и затем каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нейтрофилы

Лечение препаратом Яквинус® сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (< 2000 клеток/мм^3) по сравнению с плацебо. Начинать лечение препаратом Яквинус® пациентов с риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ.

Переломы

Переломы наблюдались у пациентов, получавших препарат Яквинус® в клинических исследованиях и в пострегистрационный период.

В контролируемых клинических исследованиях фазы 3 у пациентов с РА в течение периода от 0 до 3 месяцев частота переломов у пациентов, получавших препарат Яквинус® 5 мг два раза в день, Яквинус® 10 мг два раза в день и плацебо составляла 2,11, 2,56 и 4,43 пациентов с событиями на 100 PYs, соответственно.

В большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний переломы наблюдались в группах лечения препаратом Яквинус® и ингибиторами ФНО.

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

Гиперчувствительность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2025 № 24900
(Входящий МЗ №4270000)

низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН менее 1000 клеток/мм^3) не рекомендуется. У пациентов, получающих препарат Яквинус® в дозировке 10 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм^3 следует снизить дозу препарата Яквинус® до 5 мг два раза в день до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм^3. У пациентов, получающих препарат Яквинус® в дозировке 5 мг два раза в день или 11 мг один раз в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм^3 следует прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм^3. У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм^3 лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать на исходном уровне и после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие»). *Гемоглобин* Не рекомендуется начинать терапию препаратом Яквинус® у пациентов с низким уровнем гемоглобина (менее 9 г/дл). Лечение препаратом Яквинус® следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл, либо при снижении уровня гемоглобина на 2 г/дл и более на фоне лечения. Гемоглобин следует контролировать на начальном	У пациентов, принимающих препарат Яквинус®, наблюдались такие реакции гиперчувствительности, как ангионевротический отек и крапивница. Некоторые случаи оценивались как серьезные. Большинство реакций возникало у пациентов с множественной аллергией в анамнезе. В случае возникновения серьезной реакции гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить применение тофацитиниба до выявления потенциальной причины или причин. *Лабораторные показатели* *Лимфоциты* Случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм^3 были связаны с увеличением частоты серьезных инфекций, которые потребовали терапии. Не рекомендуется начинать терапию препаратом Яквинус® у пациентов с низким числом лимфоцитов (т. е. менее 500 клеток/мм^3). Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм^3, лечение препаратом Яквинус® не рекомендуется. Уровень лимфоцитов необходимо контролировать на исходном уровне и затем каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»). *Нейтрофилы* Лечение препаратом Яквинус® сопровождалось увеличением частоты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24982
(Входящий МЗ №4270000)

этапе терапии, после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»). *Липиды* Лечение препаратом Яквинус® сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Повышение общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП также было зарегистрировано в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Оценку липидных параметров следует выполнять по прошествии около 4–8 недель после начала терапии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии препаратом Яквинус® позволяет достичь исходных показателей. *Вакцинации* Информация по вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим Яквинус®, до настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом Яквинус®.	развития нейтропении (< 2000 клеток/мм^3) по сравнению с плацебо. Начинать лечение препаратом Яквинус® пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН менее 1000 клеток/мм^3) не рекомендуется. У пациентов, получающих препарат Яквинус® в дозировке 10 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм^3 следует снизить дозу препарата Яквинус® до 5 мг два раза в день до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм^3. У пациентов, получающих препарат Яквинус® в дозировке 5 мг два раза в день или 11 мг один раз в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм^3 следует прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм^3. У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм^3 лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать на исходном уровне и после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие»). *Гемоглобин* Не рекомендуется начинать терапию препаратом Яквинус® у пациентов с низким уровнем гемоглобина (менее 9 г/дл). Лечение препаратом Яквинус® следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл, либо при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2023 № 24302
(Входящий МЗ №4270000)

Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Яквинус® все пациенты выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. Промежуток между вакцинацией живыми вакцинами и началом терапии тофацитинибом должен соответствовать имеющимся руководствам по вакцинации в отношении пациентов, получающих терапию иммуномодулирующими средствами. Согласно этим руководствам, если вводится живая вакцина от опоясывающего герпеса (herpes zoster), ее следует вводить только пациентам с документированным в анамнезе случаем заболевания ветряной оспой или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы. Вакцинацию следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими средствами, такими как тофацитиниб. *Пациенты с нарушением функции почек* Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется коррекции дозы. Доза препарата Яквинус® не должна превышать 11 мг один раз в сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек. Конкретные рекомендации по корректировке дозы для каждого показания см. в разделе «Способ	снижении уровня гемоглобина на 2 г/дл и более на фоне лечения. Гемоглобин следует контролировать на начальном этапе терапии, после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»). *Липиды* Лечение препаратом Яквинус® сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Повышение общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП также было зарегистрировано в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Оценку липидных параметров следует выполнять по прошествии около 4–8 недель после начала терапии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии препаратом Яквинус® позволяет достичь исходных показателей. *Вакцинации* Информация по вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим Яквинус®, до

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
(Входящий МЗ №4270000)

применения и дозы». В клинических исследованиях препарат Яквинус® не изучали у пациентов с исходными значениями клиренса креатинина (расчет производился по формуле Кокрофта-Голта) < 40 мл / мин (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»). *Пациенты с нарушением функции печени* Коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции печени легкой степени. Доза препарата Яквинус® не должна превышать 11 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Конкретные рекомендации по корректировке дозы для каждого показания см. в разделе «Способ применения и дозы». Препарат Яквинус® не следует использовать у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел «Способ применения и дозы»). В клинических исследованиях препарата Яквинус® не изучали у пациентов с тяжелым нарушением функции печени или у пациентов с положительной HBV или HCV серологией. *Сочетание с другими методами лечения* *Ревматоидный артрит* Тофацитиниб не был изучен, и следует избегать его применения у пациентов с РА в сочетании с биологическими БМАРП, такими как ингибиторы ФНО,	настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом Яквинус®. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Яквинус® все пациенты выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. Промежуток между вакцинацией живыми вакцинами и началом терапии тофацитинибом должен соответствовать имеющимся руководствам по вакцинации в отношении пациентов, получающих терапию иммуномодулирующими средствами. Согласно этим руководствам, если вводится живая вакцина от опоясывающего герпеса (herpes zoster), ее следует вводить только пациентам с документированным в анамнезе случаем заболевания ветряной оспой или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы. Вакцинацию следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими средствами, такими как тофацитиниб. *Пациенты с нарушением функции почек* Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется коррекции дозы. Доза препарата Яквинус® не должна превышать 11 мг один раз в сутки у пациентов с тяжелыми

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
(Входящий МЗ №4270000)

антагонисты интерлейкинов IL-1R, IL-6R, моноклональные анти-CD20 антитела, селективные ко-стимулирующие модуляторы, мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн и циклоспорин, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции. *Псориатический артрит* Тофацитиниб не был изучен, и следует избегать его применения у пациентов с активным псориатическим артритом в сочетании с биологическими БМАРП, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты IL-17 и антагонисты IL-12 / IL-23, и мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн и циклоспорин, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции. Использование препарата Яквинус® в сочетании с ингибиторами фосфодиэстеразы 4 не изучалось в клинических исследованиях тофацитиниба. *Анкилозирующий спондилоартрит* Применение препарата Яквинус® не изучалось и его применение не рекомендуется у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами	нарушениями функции почек. Конкретные рекомендации по корректировке дозы для каждого показания см. в разделе «Способ применения и дозы». В клинических исследованиях препарат Яквинус® не изучали у пациентов с исходными значениями клиренса креатинина (расчет производился по формуле Кокрофта-Голта) < 40 мл / мин (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»). *Пациенты с нарушением функции печени* Коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции печени легкой степени. Доза препарата Яквинус® не должна превышать 11 мг один раз в сутки у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Конкретные рекомендации по корректировке дозы для каждого показания см. в разделе «Способ применения и дозы». Препарат Яквинус® не следует использовать у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел «Способ применения и дозы»). В клинических исследованиях препарата Яквинус® не изучали у пациентов с тяжелым нарушением функции печени или у пациентов с положительной HBV или HCV серологией. *Сочетание с другими методами лечения* *Ревматоидный артрит* Тофацитиниб не был изучен, и следует

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.11.2019 № 24582
(Входящий МЗ №4270000)

(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.	избегать его применения у пациентов с РА в сочетании с биологическими БМАРП, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты интерлейкинов IL-1R, IL-6R, моноклональные анти-CD20 антитела, селективные ко-стимулирующие модуляторы, мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн и циклоспорин, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции. *Псориатический артрит* Тофацитиниб не был изучен, и следует избегать его применения у пациентов с активным псориатическим артритом в сочетании с биологическими БМАРП, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты IL-17 и антагонисты IL-12 / IL-23, и мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн и циклоспорин, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции. Использование препарата Яквинус® в сочетании с ингибиторами фосфодиэстеразы 4 не изучалось в клинических исследованиях тофацитиниба. *Анкилозирующий спондилоартрит* Применение препарата Яквинус® не изучалось и его применение не рекомендуется у пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
(Входящий МЗ №4270000)

	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.

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