

10.12.2021

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**ЯКВИНУС®**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Яквинус®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** Тофацитиниб

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

**Состав**

1 таблетка содержит:

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

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

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

**нефункциональная пленочная оболочка:** Опадрай Розовый 03К140024 8,000 мг (гипромеллоза (HPMC 2910) 4,800 мг; титана диоксид 2,488 мг; триацетин 0,640 мг; краситель железа оксид красный 0,072 мг).

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

\*Удаляется в процессе производства лекарственного препарата.

**Описание**

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

**Фармакотерапевтическая группа:** селективные иммунодепрессанты

**Код АТХ: L04AA29**

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакодинамика***

#### Механизм действия

Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназ обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. По результатам исследования киназ тофацитиниб ингибирует янус-киназы 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- $\gamma$ . При более высокой экспозиции препарата ингибирование передачи сигнала янус-киназы-2 приводит к ингибированию передачи сигнала эритропоэтина.

#### Фармакодинамические эффекты

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

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

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

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

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

Аналогичные изменения наблюдались у пациентов с псориазом.

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

### ***Фармакокинетика***

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

### ***Абсорбция и распределение***

Тофацитиниб хорошо всасывается, а его биодоступность составляет 74%.

В клинических исследованиях тофацитиниб применяли вне зависимости от приема пищи.

Связывание тофацитиниба с белками плазмы крови составляет приблизительно 40%.

Тофацитиниб преимущественно связывается с альбумином и не связывается с α1-кислым гликопротеином. Тофацитиниб в равной степени распределяется между эритроцитами и плазмой крови.

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

#### *Метаболизм и выведение*

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

Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что тофацитиниб является субстратом для белка множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR), но не для белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP), полипептидного переносчика органических анионов 1B1 и 1B3 (OATP), или переносчиков органических катионов 1 и 2 типа (OCT), и в клинически значимых концентрациях не является ингибитором MDR1, OAT P1B1/1B3, OCT2, переносчиков органических анионов 1 и 3 типа (OAT) или белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP).

#### *Фармакокинетика у пациентов с ревматоидным артритом*

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

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

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

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

Отмечена почти линейная взаимосвязь между массой тела и объемом распределения, что приводит к достижению более высокой  $C_{max}$  и более низкой минимальной концентрации ( $C_{min}$ ) в плазме крови у пациентов с меньшей массой тела. Однако это различие не

рассматривается как клинически значимое. Межиндивидуальная вариабельность (% коэффициент изменчивости) показателя AUC для тофацитиниба составляет около 27 %.

#### *Фармакокинетика у пациентов с активным псориатическим артритом*

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с активным псориатическим артритом показал, что системное воздействие (AUC) тофацитиниба при экстремальных значениях массы тела [(61 кг, 109 кг) (10-й и 90-й процентиль в наборе данных популяции пациентов)] было аналогично таковому у пациентов с массой тела 83,3 кг. У пожилых пациентов в возрасте 80 лет, согласно оценкам, значение AUC было на 10 % выше, чем у пациентов со средним возрастом 50 лет. У женщин значение AUC, по оценкам, была на 5 % ниже, чем у мужчин. Имеющиеся данные также показали, что какие-либо существенные различия в значениях AUC тофацитиниба между пациентами европеоидной, негроидной и монголоидной рас отсутствуют. Межиндивидуальная вариабельность (% коэффициент изменчивости) показателя AUC для тофацитиниба составляет около 32 %.

#### *Фармакокинетика у пациентов с псориазом*

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что у пациентов с псориазом клиренс тофацитиниба (26,7 л/ч) приблизительно на 45 % выше, чем у пациентов с ревматоидным артритом (18,4 л/ч). Это соответствует тому, что AUC тофацитиниба у пациентов с псориазом приблизительно на 30 % ниже, чем у пациентов с ревматоидным артритом. Межиндивидуальная вариабельность (% коэффициент изменчивости) показателя AUC составляет около 28 %. Масса тела не влияет на клиренс тофацитиниба, в то время как объем распределения повышается при увеличении массы тела. Это приводит к тому, что у пациентов с более низкой массой тела средняя равновесная концентрация тофацитиниба соответствует таковой у пациентов с более высокой массой тела, максимальная концентрация тофацитиниба выше, а минимальная концентрация, ниже, чем у пациентов с более высокой массой тела. Однако такое различие не рассматривается как клинически значимое. Не было отмечено различий в экспозиции тофацитиниба при оценке почечной функции (т.е. клиренса креатинина) у пациентов различного возраста, массы тела, пола, расы, этнической принадлежности и тяжести основного заболевания.

#### *Фармакокинетика у пациентов с активным язвенным колитом*

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов с язвенным колитом не выявил клинически значимых изменений уровня воздействия тофацитиниба (AUC) в зависимости от возраста, массы тела, пола и расовой принадлежности. Воздействие препарата у женщин было на 15 % выше, чем у мужчин, а также воздействие препарата у пациентов азиатской расы было на 7,3 % выше, чем у пациентов других рас. Наблюдалась зависимость между массой тела и объемом распределения, приводящая к более высокой концентрации ( $C_{max}$ ) и

более низкой ( $C_{\min}$ ) концентрации у пациентов с меньшей массой тела. Тем не менее, это различие не рассматривается как клинически значимое. Межиндивидуальная вариабельность (% коэффициент изменчивости) показателя AUC тофацитиниба между пациентами с язвенным колитом составляет приблизительно 23 % и 25 % при приеме препарата в дозе 5 мг два раза в сутки и в дозе 10 мг два раза в сутки, соответственно.

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением функции почек показатели AUC оказались выше на 37 %, 43 % и 123 %, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности вклад диализа в общий клиренс тофацитиниба относительно небольшой.

#### *Нарушение функции печени*

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

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

#### *Детский возраст*

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

### **Показания к применению**

#### *Ревматоидный артрит*

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

#### *Псориатический артрит*

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

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата;

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

### **С осторожностью**

Препарат Яквинус® следует применять с осторожностью:

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

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

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

Женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время терапии препаратом Яквинус® и в течение по меньшей мере 4 недель после приема последней дозы препарата.

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

### **Способ применения и дозы**

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

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

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

### **Способ применения**

Внутри вне зависимости от приема пищи.

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

#### *Ревматоидный артрит*

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

Рекомендуемая доза составляет 11 мг один раз в сутки.

Установлена фармакокинетическая эквивалентность (AUC и C<sub>max</sub>) препарата Яквинус® 11 мг при приеме один раз в сутки и препарата Яквинус® 5 мг при приеме два раза в сутки.

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

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

#### *Псориатический артрит*

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



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

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

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

Коррекция дозы в связи с лабораторными отклонениями

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

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

Таблица 1: Низкое абсолютное количество лимфоцитов

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

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

Таблица 2: Низкое абсолютное количество нейтрофилов

<b>Низкое абсолютное количество нейтрофилов (АКН) (см. раздел «Особые указания»)</b>	
<b>Лабораторный показатель (клеток/мм<sup>3</sup>)</b>	<b>Рекомендации</b>
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

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

#### Особые категории пациентов

##### *Нарушение функции почек*

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

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

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

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

#### *Ревматоидный артрит*

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

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

#### *Псориазический артрит*

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

#### *Нарушение функции печени*

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

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

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

#### *Ревматоидный артрит*

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

#### *Псориазический артрит*

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

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

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

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

Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

#### *Ревматоидный артрит*

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

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

#### *Псориатический артрит*

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

### *Одновременное применение с индукторами цитохрома P450 (CYP3A4)*

Одновременное применение препарата Яквинус® и мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина) может приводить к снижению или утрате клинической эффективности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременное применение препарата Яквинус® и мощных индукторов изофермента CYP3A4 не рекомендуется.

### *Пожилые пациенты (≥ 65 лет)*

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

### *Детский возраст*

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

## **Побочное действие**

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

### Ревматоидный артрит

У пациентов с ревматоидным артритом самые частые нежелательные реакции на протяжении первых 3 месяцев контролируемых клинических исследований (с развитием более чем у 2% пациентов, получавших монотерапию препаратом Яквинус® или его комбинацию с БПВП), включали головную боль, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, артериальную гипертензию, тошноту и диарею.

Отмена терапии в течение первых 3 месяцев в связи с любой нежелательной реакцией на протяжении двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований или исследований с метотрексатом в качестве препарата контроля, потребовалась в 3,8 % случаев для пациентов из группы препарата Яквинус® и 3,2 % для пациентов из группы плацебо. Самыми частыми нежелательными реакциями, которые привели к отмене препарата Яквинус®, были инфекции. Самые частые инфекции, приводящие к отмене терапии, включали опоясывающий герпес и пневмонию. Псориатический артрит

При активном псориатическом артрите наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в течение первых 12 недель в плацебо-контролируемых клинических исследованиях (возникающими у ≥ 2 % пациентов, получавших препарат Яквинус®, с частотой не менее чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо) были бронхит, диарея, диспепсия, повышенная утомляемость, головная боль, назофарингит, фарингит.

Процент пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций в течение первых 12 недель двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования составил 3,2 % для пациентов, принимающих Яквинус® и 2,5 % для пациентов, принимающих плацебо. Наиболее распространенной инфекцией, которая приводила к прекращению терапии, был синусит.

Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активным псориатическим артритом, проходивших лечение препаратом Яквинус®, соответствует профилю безопасности у пациентов с ревматоидным артритом.

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

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

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

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

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

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

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

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

**Психические расстройства:** нечастые - бессонница.

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

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

**Со стороны иммунной системы:** нечастые – гиперчувствительность<sup>Г</sup>

**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<sup>В</sup>.

**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.

- <sup>a</sup> 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.
- <sup>б</sup> Частоту бактериальных артритов определяли по комбинированной частоте для предпочтительного термина бактериального и инфекционного артритов.
- <sup>в</sup> 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.
- <sup>г</sup> Данные спонтанных сообщений (наблюдались такие реакции, как ангионевротический отек и крапивница). Некоторые реакции наблюдались также в рамках клинических исследований.

## **Передозировка**

Опыт передозировки при применении препарата Яквинус® отсутствует.

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

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

## **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

### *Взаимодействия, влияющие на применение препарата Яквинус®*

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



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

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

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

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

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

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

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

*Взаимодействия, при которых Яквинус® влияет на фармакокинетику других препаратов*

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

Данные *in vitro* показывают, что тофацитиниб не ингибирует активность основного человеческого фермента, метаболизирующего лекарственные средства, уридин 5-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УГТ) [УГТ1A1, УГТ1A4, УГТ1A6, УГТ1A9 и УГТ2B7], в концентрациях, в 250 раз превышающих равновесную  $C_{max}$  общего тофацитиниба, возникающую при применении 5 мг и 10 мг два раза в день тофацитиниба у

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

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

Одновременное применение с тофацитинибом не оказывало влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов, левоноргестрела и этинилэстрадиола 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 (ОСТ2) у здоровых добровольцев.

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

## **Пациенты детского возраста**

Исследования проводились только у взрослых.

## **Особые указания**

### *Серьезные инфекции*

У пациентов, получающих иммуномодуляторы, включая биологические препараты и Яквинус®, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями. Наиболее частые серьезные инфекции, о которых сообщалось при применении препарата Яквинус®, включали пневмонию, инфекцию мочевыводящих путей, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес, бронхит, септический шок, дивертикулит, гастроэнтерит, аппендицит и сепсис. Среди оппортунистических инфекций сообщалось о случаях развития туберкулеза и других

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

В одном крупном рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось дозозависимое увеличение числа серьезных инфекций. Некоторые из этих серьезных инфекций привели к смертельному исходу. В исследовании также сообщалось об оппортунистических инфекциях.

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

Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии препаратом Яквинус®. Яквинус® следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис. При развитии новой инфекции на фоне применения препарата Яквинус® пациент подлежит быстрому и полному диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, 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<sup>®</sup>, ингибитором янус-киназы. Тем не менее, роль ингибирования янус-киназы неизвестна.

Риск инфекции может повышаться при увеличении степени тяжести лимфопении. В этом случае при оценке индивидуального риска развития инфекции следует принимать во внимание количество лимфоцитов. Условия отмены препарата и критерии контроля лимфопении описаны в разделе «Способ применения и дозы».

### *Туберкулез*

Перед применением препарата Яквинус<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> подлежат стандартной антимикобактериальной терапии.

Перед началом терапии препаратом Яквинус<sup>®</sup> у пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, при отсутствии подтверждения адекватного курса противотуберкулезной терапии, а также у пациентов с отрицательным результатом исследования на латентный туберкулез, но наличием факторов риска туберкулезной инфекции, следует провести соответствующую противотуберкулезную терапию. При принятии решения относительно необходимости проведения противотуберкулезной терапии у каждого конкретного пациента рекомендуется проконсультироваться с фтизиатром.

Пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития признаков туберкулеза, включая пациентов с отрицательным результатом теста на латентный туберкулез до начала терапии.

### *Реактивация вирусных инфекций*

Реактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях препарата Яквинус<sup>®</sup>. В одном крупном рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдалось увеличение случаев опоясывающего герпеса по сравнению с ингибитором ФНО. В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов,

получавших терапию препаратом Яквинус®. Влияние препарата Яквинус® на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатиты В и С исключили из клинических исследований. Перед началом терапии препаратом Яквинус® следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита.

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

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

Перед началом терапии пациентов с существующим злокачественным новообразованием или данными о злокачественном новообразовании в анамнезе, кроме излеченного немеланомного рака кожи (НМРК), или при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Яквинус® у пациентов со злокачественным новообразованием следует учитывать риски и преимущества лечения препаратом Яквинус®. Существует возможность, что Яквинус® влияет на защиту организма от злокачественных новообразований.

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

Рак легких наблюдался у пациентов, получавших препарат Яквинус®. Рак легких также наблюдался у пациентов, получавших препарат Яквинус®, в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний; увеличение случаев рака легких наблюдалось у пациентов, получавших препарат Яквинус® 10 мг два раза в день по сравнению с ингибитором ФНО. Из 30 случаев рака легких, зарегистрированных в исследовании у пациентов, принимавших тофацитиниб, все, кроме 2, были у пациентов, которые курили в настоящее время или в прошлом. Пациенты с ревматоидным артритом могут подвергаться более высокому риску развития рака легких, чем общая популяция.

В клинических исследованиях и пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая (но не ограничиваясь), рак груди, меланома, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы.

Влияние терапии препаратом Яквинус® на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов пожилого возраста, пациентов, которые курят или курили в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований.

В большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось увеличение злокачественных новообразований (за исключением РКНМ) у пациентов, получавших препарат Яквинус®, по сравнению с ингибитором ФНО. Злокачественные новообразования (за исключением РКНМ) чаще встречались у пожилых пациентов и у пациентов, которые курили в настоящее время или в прошлом.

#### *Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)*

Сообщалось о случаях развития РКНМ у пациентов, получающих терапию тофацитинибом. РКНМ также были зарегистрированы в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В этом исследовании у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО, наблюдалось увеличение общего количества РКНМ, включая плоскоклеточный рак кожи. Поскольку частота РКНМ выше у пожилых людей и у пациентов с анамнезом РКНМ, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи.

#### *Легочная эмболия*

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]  $\geq$  30). Многие из этих событий ТЭЛА были серьезными, а некоторые привели к смерти. Эти события ТЭЛА были зарегистрированы чаще у пациентов, принимающих препарат

Яквинус® 10 мг два раза в день, по сравнению с другими исследованиями программы тофацитиниба. Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбэмболических 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 (МАСЕ), 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. МАСЕ, 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-кишечного тракта у пациентов с ревматоидным артритом по данным всех клинических исследований (фазы 1, фазы 2, фазы 3 и долгосрочного расширенного исследования) для всех групп лечения, при применении всех доз составила 0,11 случаев/ 100 пациенто-лет при терапии тофацитинибом. Все пациенты с ревматоидным артритом, у которых развилась перфорация органов ЖКТ, получали сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или глюкокортикоидами.

Относительный вклад сопутствующей терапии и применения препарата Яквинус® при развитии перфорации органов ЖКТ неизвестен.

Частота развития таких осложнений у пациентов с псориазом, согласно данным клинических исследований, составляет 0,09 случаев/100 пациенто-лет.

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

Яквинус® следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ.

#### *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 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<sup>3</sup> 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<sup>3</sup>). Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>, 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<sup>3</sup>) по сравнению с плацебо. Начинать лечение препаратом Яквинус® пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН менее 1000 клеток/мм<sup>3</sup>) не рекомендуется. У пациентов, получающих препарат Яквинус® в дозировке 10 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм<sup>3</sup> следует снизить дозу препарата Яквинус® до 5 мг два раза в день до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм<sup>3</sup>. 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<sup>3</sup> следует прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм<sup>3</sup>. У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм<sup>3</sup> лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать на исходном уровне и после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие»).

#### Гемоглобин

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

#### Липиды

Лечение препаратом Яквинус® сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Повышение общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП также было зарегистрировано в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска

сердечно-сосудистых заболеваний. Оценку липидных параметров следует выполнять по прошествии около 4–8 недель после начала терапии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии препаратом Яквинус® позволяет достичь исходных показателей.

### *Вакцинации*

Информация по вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим Яквинус®, до настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом Яквинус®. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Яквинус® все пациенты выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. Промежуток между вакцинацией живыми вакцинами и началом терапии тофацитинибом должен соответствовать имеющимся руководствам по вакцинации в отношении пациентов, получающих терапию иммуномодулирующими средствами. Согласно этим руководствам, если вводится живая вакцина от опоясывающего герпеса (herpes zoster), ее следует вводить только пациентам с документированным в анамнезе случаем заболевания ветряной оспой или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы. Вакцинацию следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими средствами, такими как тофацитиниб.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

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

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

### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

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

*Сочетание с другими методами лечения*

*Ревматоидный артрит*

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

*Псориатический артрит*

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

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

*Общие данные*

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

***Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами***

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

**Форма выпуска**

По 7 таблеток в блистере из алюминиевой фольги.

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

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения**

Пфайзер Инк., США

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

**Производитель**

*Производитель:*

Пфайзер Фармасьютикалз ЭлЭлСи, США

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

*Выпускающий контроль качества:*

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Адрес: Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия.

**Претензии потребителя направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»:**

123112, Москва, Пресненская наб., д. 10

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00/287-50-67