

ТОФАЦИТИНИБ

Производители

ООО НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА ПОЛИСАН,
ПФАЙЗЕР МЭНЮФЭКЧУРИНГ ДОЙЧЛЕНД ГМБХ

Форма выпуска, состав и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и "JKI 5" - на другой; ядро таблетки белого или почти белого цвета.

1 таб.

тофацитиниба цитрат

8.078 мг,

что соответствует содержанию тофацитиниба

5 мг

[PRING] целлюлоза микрокристаллическая - 122.615 мг, лактозы моногидрат - 61.307 мг, кроскармеллоза натрия - 6 мг, магния стеарат - 2 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый - 6 мг (гипромеллоза - 2.4 мг, титана диоксид - 1.5 мг, лактозы моногидрат - 1.26 мг, макрогол - 0.48 мг, триацетин - 0.36 мг).

14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и "JKI 10" на другой; на поперечном разрезе видны два слоя, ядро таблетки белого или почти белого цвета.

1 таб.

тофацитиниба цитрат

16.155 мг,

что соответствует содержанию тофацитиниба

10 мг

[PRING] целлюлоза микрокристаллическая - 245.23 мг, лактозы моногидрат - 122.615 мг, кроскармеллоза натрия - 12 мг, магния стеарат - 4 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай голубой - 12 мг (гипромеллоза - 4.8 мг, титана диоксид - 2.724 мг, лактозы моногидрат - 2.52 мг, макрогол - 0.96 мг, триацетин - 0.72 мг, алюминиевый лак на основе индигокармина - 0.24 мг, алюминиевый лак на основе красителя бриллиантового голубого - 0.036 мг).

14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Фармакологическое действие

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 - тирозинкиназу-2. В тех клетках, где янус-киназы передают сигнал парами, тофацитиниб предпочтительно ингибирует передачу сигнала гетеродимерных рецепторов, связанных с янус-киназой-3 и/или янус-киназой-1, обладая функциональной селективностью в отношении рецепторов, которые передают сигналы через пары янус-киназы-2.

Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Эти цитокины выполняют интегрирующую роль в процессах активации лимфоцитов, их пролиферации, функционирования и торможения передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа. Кроме того, ингибирование янус-киназы-1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИФН- γ . При более высокой экспозиции препарата ингибирование передачи сигнала янус-киназы-2 приводит к ингибированию передачи сигнала эритропоэтина.

Фармакодинамические эффекты

Лечение препаратом Яквинус сопровождается дозозависимым снижением циркулирующих натуральных киллеров CD16/56+. Расчетное максимальное снижение достигается по прошествии около 8-10 недель после начала терапии. Описанные изменения обычно разрешаются спустя 2-6 недель после окончания терапии. Лечение препаратом Яквинус сопровождалось дозозависимым повышением количества В-клеток. Изменения количества циркулирующих Т-лимфоцитов и их субпопуляций были незначительными и непостоянными. Клиническое значение этих изменений неизвестно. Изменение общего сывороточного уровня IgG, М и А на протяжении 6-месячного периода лечения пациентов с ревматоидным артритом было небольшим, независимым от дозы и сходным с таковым при применении плацебо.

После лечения препаратом Яквинус пациентов с ревматоидным артритом отмечалось быстрое снижение сывороточного С-реактивного белка (С-РБ), что сохранялось на протяжении всего периода лечения. Изменения уровня С-РБ, отмеченные при лечении препаратом Яквинус, не проходили в течение 2 недель после отмены терапии, что свидетельствует о большей продолжительности фармакодинамической активности по сравнению с $T_{1/2}$.

Аналогичные изменения наблюдались у пациентов с псориазом.

Аналогичные изменения в Т-клетках, В-клетках и С-РБ в сыворотке крови наблюдались у пациентов с активным псориатическим артритом, однако

обратимость не оценивали. Сумму сывороточных иммуноглобулинов не оценивали у пациентов с активным псориатическим артритом.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

Профиль фармакокинетики тофацитиниба характеризуется быстрым всасыванием (C_{max} достигается в течение 0.5-1 ч), быстрым выведением ($T_{1/2}$ около 3 ч) и пропорциональным дозе увеличением системной экспозиции. C_{ss} достигается в течение 24-48 ч с незначительным накоплением после приема 2 раза/сут.

Тофацитиниб хорошо всасывается, его биодоступность составляет 74%. Применение тофацитиниба с пищей, богатой жирами, не сопровождалось изменениями AUC, тогда как C_{max} в плазме крови снижается на 32%. 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 α_1 -кислым гликопротеином.

В равной степени распределяется между эритроцитами и плазмой крови.

Метаболизм и выведение

Выведение тофацитиниба примерно на 70% осуществляется посредством метаболизма в печени и на 30% - экскрецией почками в виде неизмененного тофацитиниба. Метаболизм тофацитиниба преимущественно опосредуется изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP2C19. В исследовании меченого 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 обнаруживаются у животных, оказывают $\leq 10\%$ потенциальное ингибирование JAK1/3. Фармакологическая активность связана с неметаболизированным тофацитинибом.

Фармакокинетика у пациентов с ревматоидным артритом

Было установлено, 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 (<5%) AUC тофацитиниба у пациентов европеоидной, негроидной и азиатской расы.

Отмечена почти линейная взаимосвязь между массой тела и V_d , что приводит к достижению более высокой C_{max} и более низкой C_{min} в плазме крови у пациентов с меньшей массой тела. Однако это различие не рассматривается как клинически значимое. Межиндивидуальная вариабельность (% коэффициент вариабельности) 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.

Изменчивость у разных пациентов (процентный коэффициент вариации) значений AUC для препарата Яквинус, по оценкам, составляет около 32%.

Фармакокинетика у пациентов с псориазом

Было установлено, 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 AUC составляет приблизительно 28%.

Масса тела не влияет на клиренс тофацитиниба, в то время как V_d повышается при увеличении массы тела. Это приводит к тому, что у пациентов с более низкой массой тела средняя C_{ss} тофацитиниба соответствует таковой у пациентов с более высокой массой тела, C_{max} тофацитиниба выше, а C_{min} ниже, чем у пациентов с более высокой массой тела. Однако такое различие не учитывается как клинически значимое.

Не было отмечено различий в экспозиции тофацитиниба при оценке почечной функции (КК) 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 у женщин было на 15% выше, чем у мужчин, а также воздействие у пациентов азиатской расы было на 7.3% выше, чем у пациентов других рас.

Наблюдалась зависимость между массой тела и V_d , приводящая к более высокой C_{max} и более низкой C_{min} концентрации у пациентов с меньшей массой тела. Тем не менее, это различие не считается клинически значимым.

По оценкам, вариабельность значений AUC тофацитиниба между пациентами с язвенным колитом (коэффициент вариации в %) составляет приблизительно 23% и 25% при приеме препарата в дозе 5 мг 2 раза/сут и в дозе 10 мг 2 раза/сут соответственно.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности вклад диализа в общий клиренс тофацитиниба относительно небольшой.

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 или пациенты с положительными серологическими пробами HBV или HCV не изучались.

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

Показания

- умеренный или тяжелый активный ревматоидный артрит у взрослых пациентов с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП);
- активный псориатический артрит у взрослых пациентов с неадекватным ответом на один или несколько БПВП;
- хронический бляшечный псориаз умеренной или тяжелой степени выраженности у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия;
- индукционная и поддерживающая терапия у взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна, 6-меркаптопурина или ингибиторов ФНО.

Режим дозирования

Препарат принимают внутрь вне зависимости от приема пищи.

Ревматоидный артрит

Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими БПВП.

Рекомендуемая доза составляет 5 мг 2 раза/сут. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг 2 раза/сут, в зависимости от клинического ответа на терапию.

Псориаз

Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг 2 раза/сут в комбинации со стандартными синтетическими БМАРП (ссБМАРП).

Бляшечный псориаз

Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг 2 раза/сут.

Язвенный колит

Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом составляет 10 мг 2 раза/сут для индукционной терапии в течение не менее 8 недель и 5 мг 2 раза/сут для поддерживающей терапии.

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

Для рефрактерных пациентов, таких как пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию ингибитором ФНО, следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения с применением дозы 10 мг 2 раза/сут.

Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Яквинус в дозе 5 мг 2 раза/сут, он может быть достигнут с помощью приема препарата Яквинус в дозе 10 мг 2 раза/сут.

Коррекция дозы в связи с лабораторными отклонениями

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

Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000/мкл и/или с уровнем гемоглобина менее 90 г/л. Не рекомендуется начинать терапию препаратом у пациентов с количеством лимфоцитов менее 500/мкл.

Таблица 1. Коррекция дозы при лимфопении

Сниженное число лимфоцитов

Результат анализа (клеток/мкл)

Рекомендации

Число лимфоцитов ≥ 500

Без изменений

Число лимфоцитов < 500 (подтверждено повторным анализом)

Прекращение лечения

Таблица 2. Коррекция дозы при нейтропении

Низкое значение АЧН

Лабораторное значение
(клеток/мкл)

Рекомендации

АЧН > 1000

Доза остается на прежнем уровне.

АЧН 500-1000

При стойком снижении в этом диапазоне, следует снизить дозу или отменить прием до достижения АЧН более 1000 клеток/мкл.

Для пациентов, получающих Яквинус в дозе 5 мг 2 раза/сут, приостановить прием препарата. При АЧН более 1000 возобновить прием препарата Яквинус в дозе 5 мг 2 раза/сут. Для пациентов, получающих Яквинус в дозе 10 мг 2 раза/сут, уменьшить дозу препарата до 5 мг 2 раза/сут.

При АЧН более 1000 увеличить дозу препарата Яквинус до 10 мг 2 раза/сут, основываясь на клиническом ответе на лечение.

АЧН < 500

(подтверждено при
повторной оценке)

Отменить терапию.

Таблица 3. Коррекция дозы при анемии

Низкий уровень гемоглобина

Лабораторное значение (г/л)

Рекомендации

≥ 90 и снижение менее чем на 20 г/л

Доза остается на прежнем уровне.

<80 или снижение на 20 г/л и более
(подтверждено при повторной оценке)

Следует прекратить применение препарата Яквинус до нормализации уровня гемоглобина.

Особые категории пациентов

Нарушение функции почек

Для показаний с максимальной рекомендуемой дозой препарата Яквинус 5 мг 2 раза/сут у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг 2 раза/сут. 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 5 мг 1 раз/сут у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе).

Псориатический артрит

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг 1 раз/сут для пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе).

Бляшечный псориаз

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг 2 раза/сут (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе).

Язвенный колит

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (включая, но не ограничиваясь, пациентов, находящихся на гемодиализе) рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг 2 раза/сут, если при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 10 мг 2 раза/сут; рекомендуемая доза составляет 5 мг 1 раз/сут, если бы при нормальной почечной функции пациенту было бы назначено 5 мг 2 раза/сут.

Нарушение функции печени

Для показаний с максимальной рекомендуемой дозой препарата Яквинус 5 мг 2 раза/сут у пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени рекомендуемая доза составляет 5 мг 1 раз/сут. Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Не следует применять Яквинус у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг 1 раз/сут у пациентов с нарушением функции печени средней степени.

Псориаз

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Яквинус не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг 1 раз/сут у пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени.

Бляшечный псориаз

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Яквинус не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг 2 раза/сут.

Язвенный колит

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Яквинус не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг 2 раза/сут, если при нормальной функции печени назначают 10 мг 2 раза/сут; рекомендуемая доза составляет 5 мг 1 раз/сут, если при нормальной функции печени назначают 5 мг 2 раза/сут.

Одновременное применение с ингибиторами CYP3A4 и CYP2C19

Для показаний с максимальной рекомендуемой дозой препарата Яквинус 5 мг 2 раза/сут у пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг 1 раз/сут. Конкретные рекомендации для каждого показания представлены ниже.

Ревматоидный артрит

У пациентов, получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол), доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг 1 раз/сут. 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 5 мг 1 раз/сут.

Псориаз

Для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол), рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг 2 раза/сут. Для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг 1 раз/сут.

Бляшечный псориаз

Доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг 2 раза/сут для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол). Для пациентов, получающих один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг 2 раза/сут.

Язвенный колит

Для пациентов, получающих сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) или один или более сопутствующих препаратов, что приводит в обоих случаях к умеренному ингибированию CYP3A4 и сильному ингибированию CYP2C19 (например, флуконазол), дозу препарата Яквинус следует уменьшить до 5 мг 2 раза/сут, если пациент принимает 10 мг 2 раза/сут. Если пациент принимает препарат в дозе 5 мг 2 раза/сут, дозу следует уменьшить до 5 мг 1 раз/сут.

Одновременное применение с индукторами CYP3A4

Одновременное применение препарата Яквинус и мощных индукторов CYP3A4 (например, рифампицина) может приводить к снижению или утрате клинической эффективности, поэтому такая комбинация препаратов не рекомендуется.

Бляшечный псориаз у пациентов японской и корейской национальностей

У пациентов данной категории повышен риск развития опоясывающего герпеса. Следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 5 мг 2 раза/сут.

Пациенты пожилого возраста (≥65 лет)

Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется.

Побочное действие

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и псориазом, были серьезные инфекции.

В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций при язвенном колите были нарушения со стороны ЖКТ и инфекции.

Ревматоидный артрит

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

Отмена терапии в течение первых 3 месяцев в связи с любой нежелательной реакцией на протяжении двойных слепых плацебо-контролируемых исследований или исследований с метотрексатом в качестве препарата контроля, потребовалась в 3.8% случаев для 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, получавших лечение препаратом Яквинус, соответствует профилю безопасности у пациентов с ревматоидным артритом.

Бляшечный псориаз

У пациентов с псориазом наиболее частыми нежелательными реакциями на протяжении первых 12-16 недель (с развитием более чем у 2% пациентов, получающих терапию препаратом Яквинус, и как минимум на 1% выше, чем наблюдалось у пациентов, получающих плацебо) на фоне применения тофацитиниба были диарея, инфекции верхних дыхательных путей, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации холестерина в плазме крови, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия и головная боль.

Количество пациентов, у которых терапию препаратом Яквинус необходимо было отменить вследствие развития побочных реакций в течение первых 12-16 недель терапии, в клинических исследованиях составляло 3% по сравнению с 4% пациентов, получающих плацебо.

Наиболее частыми инфекциями, приводящими к отмене терапии, были пневмония, инфекции мочевого тракта и опоясывающий герпес.

Язвенный колит

Нежелательные реакции, которые отмечались у $\geq 2\%$ пациентов, получавших Яквинус в дозе 10 мг 2 раза/сут, с частотой не менее чем на 1% превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо, в исследованиях индукционной терапии (исследования OCTAVE Induction-I, OCTAVE Induction-II и OCTAVE SUSTAIN) представляли собой повышение уровня КФК 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 ЖКТ 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 злокачественные новообразования и лимфомы.

В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии наиболее частая причина прекращения исследования заключалась в ухудшении язвенного колита. За исключением прекращения 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 определялась следующим образом: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечасто ($\geq 0.1\%$ и $< 1\%$), редко ($\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$), очень редко ($< 0.01\%$), нет сведений (невозможно определить на основе имеющихся данных). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - пневмония, опоясывающий герпес, бронхит, грипп, синусит, инфекции мочевого тракта, назофарингит, фарингит; нечасто - туберкулез (в т.ч. диссеминированный туберкулез), дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, вирусная инфекция, простой герпес, вирусный гастроэнтерит; редко - сепсис, туберкулез ЦНС^а, энцефалит^а, некротизирующий фасциит^а, криптококковый менингит^а, диссеминированный туберкулез, уросепсис^а, пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, пневмококковая пневмония^а, бактериальная пневмония, стафилококковая бактериемия^а, атипичная инфекция, вызванная микобактериями^а, инфекция, вызванная комплексом *Mycobacterium avium*^а, цитомегаловирусная инфекция, бактериемия^а, бактериальный артрит^б. Среди пациентов, принимавших Яквинус, частота серьезных инфекций была выше у лиц старше 65 лет, чем у лиц младше 65 лет.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: часто - боль в животе, рвота, гастрит, диарея, тошнота, диспепсия; нечасто - жировой гепатоз.

Со стороны обмена веществ: часто - гиперлипидемия; нечасто - дислипидемия, дегидратация.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - парестезия.

Психические расстройства: нечасто - бессонница.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - артралгии; нечасто - боль в мышцах и костях, тендинит, отек суставов, мышечное напряжение.

Со стороны системы кроветворения: часто - анемия; нечасто - лейкопения, нейтропения, лимфопения. Подтвержденные случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мкл сопровождались увеличением частоты подвергавшихся лечению и серьезных инфекций. Не выявлено какой-либо четкой зависимости между нейтропенией и возникновением серьезных инфекций.

Со стороны иммунной системы: нечасто - гиперчувствительность^г.

Со стороны дыхательной системы: часто - кашель; нечасто - одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа.

Со стороны кожных покровов: часто - сыпь; нечасто - кожный зуд, эритема.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто - рак кожи, не связанный с меланомой^в.

Со стороны лабораторных и инструментальных исследований: часто - повышение концентрации ГГТ, КФК, холестерина крови (в клинических исследованиях впервые отмечались после первого месяца терапии и в дальнейшем оставались стабильными), увеличение массы тела; нечасто - повышение активности ферментов печени, повышение активности трансаминаз, повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушение функциональных проб печени, повышение концентрации ЛПНП. При повышении активности печеночных ферментов снижение дозы сопутствующего БПВП, отмена или снижение дозы препарата Яквинус приводила к уменьшению или нормализации данного параметра.

Прочие: часто - лихорадка, утомляемость, периферические отеки; нечасто - растяжение связок, растяжение мышц.

^а Нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы только в открытых, долгосрочных, дополнительных исследованиях; поэтому была оценена частота этих нежелательных лекарственных реакций в ходе рандомизированных исследований фазы 3.

^б Частоту бактериальных артритов определяли по комбинированной частоте для предпочтительного термина бактериального и инфекционного артритов.

^в Рак кожи, не связанный с меланомой, был установлен в качестве нежелательной лекарственной реакции в 2013 г. Рак кожи, не связанный с меланомой, не является предпочтительным термином: частота определяется путем комбинирования частот для предпочтительных терминов базальноклеточный рак и плоскоклеточный рак кожи.

^г Данные спонтанных сообщений (наблюдались такие реакции, как ангионевротический отек и крапивница). Некоторые реакции наблюдались также в рамках клинических исследований.

Противопоказания

- тяжелое нарушение функции печени;
- инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции);
- КК менее 40 мл/мин;
- одновременное применение живых вакцин;
- одновременное применение с биологическими препаратами, такими как, ингибиторы ФНО, антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, 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;

- тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные;
- беременность (безопасность и эффективность не исследовались);
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата.

С осторожностью: при повышенном риске перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе); у пациентов пожилого возраста в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний.

Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения препарата Яквинус у беременных женщин не проводились. Яквинус не следует принимать во время беременности.

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.

Способность тофацитиниба проникать в грудное молоко у человека не изучена. Следует прекратить грудное вскармливание в период терапии препаратом Яквинус.

Особые указания

Комбинированное применение с другими противоревматическими средствами

У пациентов с ревматоидным артритом применение препарата Яквинус в комбинации с БПРП, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты ИЛ-1R, антагонисты ИЛ-6R, моноклональные антитела к CD20, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты, например азатиоприн, циклоспорин и такролимус, не изучалось. Поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции, применение таких комбинаций следует избегать.

При применении препарата Яквинус в комбинации с МТТ наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений, чем при применении препарата Яквинус в виде монотерапии.

Общие инфекции

Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми на фоне применения тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом, были инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит (4.1% и 3.4% соответственно).

Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми в течение первых 12-16 недель терапии тофацитинибом пациентов с псориазом, были назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит в 7% и 8% случаев при применении тофацитиниба в дозах 5 мг и 10 мг 2 раза/сут соответственно, инфекции верхних дыхательных путей в 4% и 5% случаев при применении тофацитиниба в дозах 5 мг и 10 мг 2 раза/сут соответственно).

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 возбудителями. Самые частые серьезные инфекции, отмеченные при применении препарата Яквинус, включают пневмонию, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес, инфекцию мочевых путей, дивертикулит и аппендицит. Из числа оппортунистических инфекций при применении препарата Яквинус отмечены случаи развития туберкулеза и других микобактериальных инфекций, криптококкоза, гистоплазмоза, кандидоза пищевода, опоясывающего лишая с поражением различных дерматозов, цитомегаловирусной инфекции, ВК-вирусной инфекции и листериоза. У некоторых пациентов с ревматоидным артритом отмечали диссеминированные заболевания, чаще всего при одновременном применении иммуномодуляторов - метотрексата или глюкокортикоидов, которые сами по себе и в дополнение к основному заболеванию (ревматоидному артриту) могут предрасполагать к развитию инфекций. Также возможно развитие и иных серьезных инфекций, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, кокцидиоидомикоза).

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, до тех пор, пока не будет установлен контроль над состоянием пациента. 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, т.к. 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-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.

Туберкулез

Перед применением препарата Яквинус следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с туберкулезом в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу.

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

Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии препаратом Яквинус подлежат стандартной антимикобактериальной терапии.

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

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

Реактивация вирусных инфекций

Реактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в

клинических исследованиях препарата Яквинус. В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших терапию препаратом Яквинус. Влияние препарата Яквинус на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатиты В и С исключили из клинических исследований. Перед началом терапии препаратом Яквинус следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита.

В клинических исследованиях препарата Яквинус у представителей японской и корейской национальностей отмечаются более частые случаи развития опоясывающего герпеса, чем у представителей других национальностей.

Частота появления опоясывающего герпеса может увеличиться у пациентов с длительным анамнезом ревматоидного артрита, которые ранее получали два и более биологических БПВП; у пациентов с АЧН менее 1000 клеток/мкл.

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания (за исключением рака кожи, не относящегося к меланоме (РКНМ))

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

У пациентов, получавших лечение препаратом Яквинус, были зарегистрированы случаи лимфомы. Несмотря на то, что у пациентов с ревматоидным артритом, особенно с высокоактивной формой заболевания, и у пациентов с псориазом может наблюдаться более высокий риск (в несколько раз выше) развития лимфомы по сравнению с общей популяцией, роль препарата Яквинус, если таковая имеется, в развитии лимфомы не установлена.

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

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

Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)

Сообщалось о случаях развития РКНМ у пациентов, получающих терапию тофацитинибом. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи.

Случаи перфорации органов ЖКТ

В клинических исследованиях описаны случаи перфорации органов ЖКТ, хотя роль ингибирования янус-киназы при этих явлениях неизвестна. Такие случаи в основном были описаны как перфорация дивертикула, перитонит, абсцесс в брюшной полости и аппендицит. Все пациенты с ревматоидным артритом, у которых развилась перфорация органов ЖКТ, получали сопутствующую терапию НПВС и/или ГКС. 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.

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.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний

Пациенты с ревматоидным артритом подвержены повышенному риску возникновения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, поэтому у таких пациентов следует контролировать факторы риска (например, артериальную гипертензию и гиперлипидемию) в рамках обычного стандартного лечения.

Ферменты печени

При лечении препаратом Яквинус у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения активности печеночных ферментов. Следует с вниманием подходить к вопросу о начале лечения препаратом Яквинус у пациентов с повышенной активностью АЛТ или АСТ, особенно при начале применения препарата в комбинации с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как метотрексат. После начала лечения для выявления потенциальных случаев лекарственного поражения печени рекомендуется осуществлять на постоянной основе контроль биохимических показателей функции печени и быстро устанавливать возможные причины повышения активности печеночных ферментов. Если подозревается лекарственное поражение печени, лечение препаратом Яквинус следует приостановить до исключения этого диагноза.

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 причин.

Лабораторные показатели

Лимфоциты: случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мкл 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/мкл). Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мкл, лечение препаратом Яквинус не рекомендуется. Уровень лимфоцитов необходимо контролировать на исходном уровне и затем каждые 3 месяца.

Нейтрофилы: лечение препаратом Яквинус сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (< 2000/мкл) по сравнению с плацебо. Начинать лечение препаратом Яквинус пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН менее 1000/мкл) не рекомендуется. У пациентов со стойким снижением АЧН до 500-1000/мкл следует снизить дозу препарата Яквинус или прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мкл. У пациентов с абсолютным числом нейтрофилов менее 500/мкл лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать перед началом терапии и после 4-8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца.

Гемоглобин: не рекомендуется начинать терапию препаратом Яквинус у пациентов с низким уровнем гемоглобина (менее 90 г/л). Лечение препаратом Яквинус следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина менее 80 г/л, либо при снижении уровня гемоглобина на 20 г/л и более на фоне лечения. Гемоглобин следует контролировать на начальном этапе терапии, после 4-8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца.

Липиды: лечение препаратом Яквинус сопровождается повышением уровня липидов крови - общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также холестерина ЛПВП. Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Оценка 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.

Вакцинация

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

В клинических исследованиях препарат Яквинус не изучали у пациентов с исходным КК <40 мл/мин (расчет по формуле Кокрофта-Голта).

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста, в целом, подвержены повышенному риску возникновения нежелательных явлений, которые имеют более тяжелую степень, поэтому при лечении пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

Передозировка

Опыт передозировки при применении препарата Яквинус отсутствует.

Лечение: проведение симптоматической и поддерживающей терапии. 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 100 мг, свидетельствуют, что около 95% введенной дозы выводится в течение 24 ч.

Лекарственное взаимодействие

Взаимодействие, влияющее 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 изофермента CYP3A4 (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. 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.

При одновременном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином) экспозиция тофацитиниба уменьшается. Одновременное применение рифампицина (мощного индуктора изофермента CYP3A4) снижает AUC и C_{max} тофацитиниба на 84% и 74% соответственно.

Вероятность влияния ингибиторов изофермента CYP2C19 или P-гликопротеина на фармакокинетику тофацитиниба мала.

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 не изучалось.

Одновременное применение с метотрексатом (15-25 мг метотрексата 1 раз в неделю) не оказывает влияния на фармакокинетику тофацитиниба.

Взаимодействие, при котором Яквинус влияет на фармакокинетику других препаратов

Исследования *in vitro* показали, что тофацитиниб в концентрациях, даже более чем в 80 раз превышающих C_{ss}^{max} общего тофацитиниба, которая достигается при применении тофацитиниба в дозах 5 мг и 10 мг 2 раза/сут у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, псориазом и язвенным колитом, существенно не ингибирует и не индуцирует активность основных препаратов, метаболизирующихся изоферментами CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Данные результаты были подтверждены исследованиями *in vitro* лекарственного взаимодействия, которые показали 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

УГТ2В7, в концентрациях, в 250 раз превышающих C_{ss}^{max} общего тофацитиниба, возникающую при применении тофацитиниба в дозах 5 мг и 10 мг 2 раза/сут 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 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 1 раз/нед. 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.

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. Сопутствующий прием препарата Яквинус не оказывал влияния на фармакокинетику метформина, свидетельствуя, что тофацитиниб не воздействует на переносчик органических катионов (OCT2) у здоровых добровольцев.

Условия и сроки хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности - 3 года. Не следует применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.