

Яквинус[®] / Ксельжанс[®] (тофацитиниб)

БРОШЮРА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Данная брошюра предназначена для специалистов здравоохранения и содержит рекомендации в отношении порядка назначения лекарственного препарата тофацитиниб, включая оценку индивидуальных характеристик пациента и факторов риска, которые необходимо учитывать при назначении препарата, указаний по мониторингу лабораторных показателей, предупреждений и мер предосторожности, консультированию пациентов, а также в отношении порядка предоставления информации о выявленных нежелательных явлениях.

Руководство по дозированию, применению, мониторингу и управлению рисками

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Ревматоидный артрит

Применение препарата Яквинус[®] в комбинации с метотрексатом (МТ) показано для лечения умеренного или тяжелого активного ревматоидного артрита (РА) у взрослых пациентов, у которых наблюдался неадекватный ответ или непереносимость одного или более базисных противоревматических препаратов.

Яквинус[®] может назначаться в качестве монотерапии в случае непереносимости МТ или когда лечение МТ нецелесообразно.

Псориатический артрит

Применение препарата Яквинус[®] в комбинации с МТ показан для лечения активного псориатического артрита (ПсА) у взрослых пациентов, у которых наблюдался неадекватный ответ или непереносимость терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или с их непереносимостью.

Анкилозирующий спондилоартрит

Применение препарата Яквинус[®] показано для лечения взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС), у которых наблюдался неадекватный ответ на традиционную терапию.

Язвенный колит

Применение препарата Яквинус[®] показано для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с неадекватным ответом, потерей ответа или непереносимостью стандартной терапии либо биологических препаратов.

Ювенильный идиопатический артрит

Применение препарата Яквинус® / Ксельжанс® показано для лечения активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (пЮИА) (полиартрита с положительным [RF+] или отрицательным [RF-] ревматоидным фактором и распространенного олигоартрита), а также ювенильного псориатического артрита (юПсА) у пациентов в возрасте от 2-х лет, у которых наблюдался неадекватный ответ на предшествующую терапию БПВП.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Ревматоидный артрит и псориатический артрит

Рекомендуемая доза при РА и ПсА составляет 5 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой. Данную дозу не следует превышать.

Лекарственная форма с модифицированным высвобождением (РА и ПсА)

При РА и ПсА рекомендуемая доза составляет 11 мг один раз в сутки в таблетках с модифицированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, которую не следует превышать. Пациенты, получавшие Яквинус® 5 мг два раза в сутки, в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, могут быть переведены на Яквинус® 11 мг один раз в сутки в таблетках с модифицированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, на следующий день после приема последней дозы препарата Яквинус® 5 мг. Установлена фармакокинетическая эквивалентность препарата Яквинус® 11 мг при приеме один раз в сутки и препарата Яквинус® 5 мг при приеме два раза в сутки.

Анкилозирующий спондилит

Рекомендуемой дозой тофацитиниба является 5 мг два раза в сутки. Для лекарственной формы таблетки 11 мг с модифицированным высвобождением, рекомендуемой дозой является 1 таблетка в сутки.

Язвенный колит

Индукционная терапия ЯК (с 0 по 8 неделю с продлением до 16 недели, при необходимости)

Рекомендуемой дозой при ЯК является 10 мг в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, применяемые внутрь два раза в сутки в рамках индукционной терапии в течение 8 недель. У пациентов, у которых не удалось достичь адекватного терапевтического эффекта к 8 неделе, индукционная терапия в дозе 10 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, может быть продлена на дополнительные 8 недель (до общей продолжительности 16 недель) с последующим приемом поддерживающей дозы 5 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой. У любого пациента, у которого к 16 неделе не наблюдаются признаки терапевтического ответа, индукционную терапию препаратом Яквинус® следует прекратить.

Поддерживающая терапия ЯК (постиндукционный период)

Рекомендуемой дозой для поддерживающей терапии является 5 мг тофацитиниба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, принимаемых внутрь два раза в сутки.

Не рекомендуется применение тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, для поддерживающей терапии у пациентов с ЯК, у которых имеются известные факторы риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), серьезных сердечно-сосудистых заболеваний и новообразований, за исключением случаев, когда не существует подходящего альтернативного лечения.

Применение тофацитиниба внутрь в дозе 10 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, может рассматриваться у пациентов с ЯК в отсутствие повышенного риска развития ВТЭ, серьезных сердечно-сосудистых заболеваний и новообразований в случаях, если у больного наблюдается снижение ответа на тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, и отсутствие ответа на альтернативные варианты лечения язвенного колита, например, терапию ингибиторами фактора некроза опухоли (ингибиторами ФНО). Тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в качестве поддерживающей терапии должен применяться в течение как можно более короткого периода времени. Следует использовать наименьшую эффективную дозу, необходимую для поддержания ответа.

У пациентов, у которых наблюдался ответ на лечение препаратом Яквинус[®], терапия кортикостероидами может быть уменьшена и/или отменена в соответствии с методами лечения.

Возобновление терапии при ЯК

Если терапия прерывается, можно рассматривать вопрос о возобновлении лечения препаратом Яквинус[®]. В случае предшествующего ответа может рассматриваться повторная индукционная терапия препаратом Яквинус[®] 10 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой. Во время клинических исследований было выявлено, что период перерыва в лечении возможен на интервал до 1 года. Эффективность может быть восстановлена при 8-недельной терапии в дозе 10 мг в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, два раза в сутки.

Полиартикулярный ЮИА и ювенильный ПсА (пациенты в возрасте 2 лет и старше)

Тофацитиниб может назначаться в комбинации с метотрексатом (МТ) или в качестве монотерапии при непереносимости МТ или нецелесообразности дальнейшей терапии МТ.

Рекомендуемая доза для пациентов в возрасте 2 лет и старше зависит от массы тела:

Таблица 1: Доза тофацитиниба для пациентов с пЮИА и юПсА в возрасте двух лет и старше

Масса тела (кг)	Режим дозирования
10 - < 20	3,2 мг (3,2 мл раствора для приема внутрь) два раза в сутки
20 - < 40	4 мг (4 мл раствора для приема внутрь) два раза в сутки

≥ 40	5 мг (5 мл раствора для приема внутрь или 5 мг в таблетках, покрытых пленочной оболочкой) два раза в сутки
-----------	--

Пациенты с массой тела ≥ 40 кг, получающие раствор для приема тофацитиниба внутрь в дозе 5 мл два раза в сутки, могут быть переведены на прием тофацитиниба 5 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой. Пациенты с массой тела < 40 кг не могут быть переведены с применения тофацитиниба в виде раствора для приема внутрь.

Лечение препаратом Яквинус® больных РА, ювенильным ПсА, АС, ЯК и пЮИА должно начинаться и контролироваться лечащим врачом, имеющим опыт диагностики и лечения соответствующих заболеваний.

Следует избегать применения препарата Яквинус® в сочетании с биологическими препаратами и сильными иммунодепрессантами из-за возможности усиления иммуносупрессии и увеличения риска развития инфекций.

Прекращение приема при АС

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клиническое улучшение при АС проявляется в течение 16 недель после начала лечения тофацитинибом. Следует пересмотреть вопрос о продолжении терапии у пациента, у которого не наблюдается терапевтического улучшения в течение данного периода времени.

Рекомендации по применению

Противопоказания к применению

- Повышенная чувствительность к действующему(-им) веществу(-ам) или к любому из вспомогательных компонентов, перечисленных в Общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП).
- Активный туберкулез (ТБ) или другие серьезные инфекции, например сепсис или оппортунистические инфекции.
- Тяжелая степень нарушения функции печени.
- Беременность и лактация.

Применение у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

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

Учитывая повышенный риск развития серьезных инфекций, возникновения инфаркта миокарда и злокачественных новообразований при применении препарата Яквинус® у пациентов старше 65 лет, Яквинус® следует назначать только тогда, когда нет подходящих

альтернативных методов лечения.

Пациенты с нарушением функции почек

- Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) или средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) не требуется.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин): если рекомендованной дозой при нормальной функции почек является 5 мг два раза в сутки или 11 мг один раз в сутки в таблетках с модифицированным высвобождением (показаны при РА), дозу препарата следует снизить до 5 мг один раз в сутки. У больных ЯК и рекомендованной в условиях нормальной функции почек дозе 10 мг два раза в сутки, доза препарата должна быть снижена до 5 мг два раза в сутки. Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек должны продолжать получать сниженную дозу препарата даже после гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени

- У пациентов с легкой степенью нарушения функции печени коррекции дозы препарата не требуется (класс А по Чайлд-Пью).
- Умеренная степень нарушения функции печени (класс В по Чайлд-Пью): если рекомендованной дозой при нормальной функции печени является 5 мг два раза в сутки или 11 мг один раз в сутки в таблетках с модифицированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, (показаны при РА), дозу препарата следует снизить до 5 мг один раз в сутки. У пациентов с ЯК и рекомендованной в условиях нормальной функции печени дозе 10 мг два раза в сутки, дозу препарата необходимо снизить до 5 мг два раза в сутки. Яквинус® не следует использовать у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени (класс С по Чайлд-Пью).

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность препарата Яквинус® у детей младше 2 лет с пЮИА и юПсА не установлена. Данные отсутствуют.

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей младше 18 лет с другими показаниями к применению (например, язвенный колит) не установлена. Данные отсутствуют.

Только у пациентов детского возраста: данные свидетельствуют о том, что терапевтическое улучшение проявляется в течение 18 недель после начала лечения тофацитинибом. Следует пересмотреть продолжение терапии у пациента, у которого не наблюдается терапевтического улучшения в течение этого периода времени.

Беременность и грудное вскармливание

- Применение препарата Яквинус® во время беременности противопоказано.

- Применение препарата Яквинус® во время грудного вскармливания противопоказано.

Женщины с репродуктивным потенциалом

- Женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время лечения препаратом Яквинус® и по меньшей мере 4 недели после приема последней дозы препарата.

Перед назначением препарата Яквинус® / Ксельжанс®

Обсудите с пациентом возможные риски, используя **памятку для пациента и перечень контрольных вопросов** перед началом лечения препаратом Яквинус® / Ксельжанс® (дополнительную информацию см. в приложенном перечне контрольных вопросов).

- Тофацитиниб следует применять только в случае отсутствия других альтернативных методов лечения у пациентов в возрасте 65 лет и старше;
- У пациентов, с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, курение в настоящее время или в прошлом);
- У пациентов, с факторами риска развития злокачественных новообразований (например, наличие злокачественной опухоли в настоящее время или злокачественное новообразование в анамнезе).

- Принимая во внимание повышенный риск развития серьезных инфекций, инфаркта миокарда, злокачественных новообразований и летального исхода у пациентов старше 65 лет при применении тофацитиниба, препарат следует назначать только в случае отсутствия других доступных подходящих альтернативных методов лечения.
- Требуется соблюдать осторожность при применении у пациентов с факторами риска ВТЭ.
- Тщательно оцените риски и пользу лечения препаратом Яквинус® / Ксельжанс® у пациентов с наиболее высоким риском развития серьезных инфекций, включая пациентов:
 - с рецидивирующими инфекциями,
 - с туберкулезом (ТБ) в анамнезе,
 - имеющих в анамнезе серьезные или оппортунистические инфекции,
 - которые проживали или путешествовали в районах эндемичных по ТБ или микозам,
 - с сопутствующими заболеваниями, которые могут предрасполагать к развитию инфекций, например, сахарный диабет.
- Оцените вероятность и проведите обследование пациента на наличие латентной или активной ТБ-инфекции. Пациентам с латентным ТБ перед назначением препарата Яквинус® / Ксельжанс® следует провести стандартную противотуберкулезную терапию.
- Все пациенты, особенно с пЮИА и юПсА, должны быть привиты по возрасту необходимыми вакцинами в соответствии с локальными рекомендациями по иммунизации. В клинических исследованиях при применении препарата

Яквинус® / Ксельжанс® наблюдались случаи реактивации вирусной и герпес-вирусной инфекции (например, опоясывающий герпес). Риск возникновения опоясывающего герпеса, вероятно, выше у пациентов из Японии и Кореи, получающих Яквинус® / Ксельжанс®.

- Должен быть выполнен скрининг в отношении вирусных гепатитов в соответствии с клиническими рекомендациями.
- Оцените факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, в том числе в возрасте старше 65 лет, пациентов, которые курят или курили в прошлом, у пациентов с ишемической болезнью сердца и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.
 - Назначайте тофацитиниб только в том случае, если нет подходящих альтернативных методов лечения.
- Оцените факторы риска развития злокачественных новообразований у пациентов, в том числе в возрасте старше 65 лет, пациентов, которые курят или курили в прошлом, имеют другие факторы риска возникновения злокачественных новообразований (например, злокачественное новообразование в настоящее время или в анамнезе, кроме успешно вылеченного немеланомного рака кожи).
 - Назначайте тофацитиниб только в том случае, если нет других подходящих альтернативных методов лечения.
- Проверьте лабораторные показатели пациента, в том числе лимфоциты, нейтрофилы, гемоглобин, липиды и ферменты печени. Не рекомендуется начинать лечение у пациентов с:
 - Низким абсолютным числом лимфоцитов (<750 клеток/ мм^3);
 - Низким абсолютным числом нейтрофилов (<1000 клеток/ мм^3 у взрослых пациентов и <1200 клеток/ мм^3 у пациентов детского возраста);
 - Низким уровнем гемоглобина (<9 г/дл у взрослых пациентов и <10 г/дл у пациентов детского возраста).

Пациентам, получающим терапию препаратом Яквинус® / Ксельжанс®, должна быть выдана памятка для пациента.

Врачам, назначающим препарат, будет предоставлено достаточное количество памяток для выдачи пациентам (через каналы поставок местного офиса Пфайзер в стране). Дополнительные копии можно скачать с веб-сайта для медицинских работников (дополнительную информацию см. в разделе «Информирование о рисках»).

Пациентам следует рекомендовать держать данную памятку при себе в течение не менее 2 месяцев после приема последней дозы препарата Яквинус® / Ксельжанс®.

Контроль лабораторных показателей:

Лабораторные показатели	Регулярный мониторинг	Значение лабораторного показателя	Рекомендуемые действия
Лимфоциты	Исходно,	750 и более клеток/ мм^3	Продолжить применение той же дозы

Лабораторные показатели	Регулярный мониторинг	Значение лабораторного показателя	Рекомендуемые действия
(АЧЛ)	затем каждые 3 месяца	В диапазоне от 500 до 750 клеток/мм ³ (подтверждено результатами повторного исследования)	Следует уменьшить дозу или прервать терапию. У пациентов, получающих Яквинус® в дозе 5 мг два раза в сутки или 11 мг один раз в сутки в таблетках с модифицированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, применение препарата следует приостановить. У пациентов с ЯК, получающих Яквинус® в дозе 10 мг два раза в сутки, необходимо снизить дозу препарата Яквинус® до 5 мг два раза в сутки. Если АЧЛ выше 750, возобновите терапию согласно клинической целесообразности.
		Менее 500 клеток/мм ³ (подтверждено результатами повторного исследования)	Следует прекратить применение.
Лабораторные показатели	Регулярный мониторинг	Значение лабораторного показателя	Рекомендуемые действия
Нейтрофилы (АЧН)	Исходно, через 4-8 недель лечения, затем каждые 3 месяца	АЧН более 1000 клеток/мм ³	Продолжить применение той же дозы
		АЧН 500–1000 клеток/мм ³ (подтверждено результатами повторного исследования)	При стойком снижении в этом диапазоне следует уменьшить дозу или прервать терапию. У пациентов, получающих Яквинус® в дозе 5 мг два раза в сутки или 11 мг один раз в сутки в таблетках с модифицированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, применение препарата следует прекратить. У пациентов с ЯК, получающих Яквинус® в дозе 10 мг два раза в сутки, необходимо снизить дозу препарата Яквинус® до 5 мг два раза в сутки. Если АЧН выше 1000 клеток/мм ³ , возобновите терапию согласно клинической целесообразности.
		АЧН менее 500 клеток/мм ³ (подтверждено результатами повторного исследования)	Следует прекратить применение
Гемоглобин	Исходно, через 4-8 недель	Снижение не более чем на 2 г/дл или уровень не менее 9,0 г/дл	Продолжить применение той же дозы

	лечения, затем каждые 3 месяца	Снижение более чем на 2 г/дл или уровень менее 8,0 г/дл (подтверждено повторным лабораторным анализом)	Прервать применение до нормализации уровня гемоглобина
Липиды	Через 8 недель после начала терапии	НП	Ведение в соответствии с клиническими рекомендациями по коррекции гиперлипидемии
Ферменты печени	Рутинный мониторинг	НП	С целью установления возможных случаев лекарственного поражения печени после начала лечения рекомендован регулярный контроль показателей функции печени и своевременное обследование в отношении причин повышения активности ферментов печени

АЧЛ= абсолютное число лимфоцитов; АЧН=абсолютное число нейтрофилов; НП=не применимо

Особые указания и меры предосторожности

Применение в сочетании с другими лекарственными препаратами

Комбинированное применение препарата Яквинус® не изучалось, и следует избегать его использования у пациентов в сочетании с биологическими препаратами, такими как антагонисты ФНО, антагонисты IL-1R, антагонисты IL-6R, моноклональные антитела к CD20, антагонисты IL-17, антагонисты IL-12/IL-23, антиинтегрины и селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также сильными иммунодепрессантами, например, азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин и такролимус, из-за возможного усиления иммуносупрессии и увеличения риска развития инфекции.

В клинических исследованиях РА отмечалась более высокая частота нежелательных явлений при применении комбинации препарата Яквинус® с МТ по сравнению с монотерапией препаратом Яквинус®.

Применение у пациентов 65 лет и старше

Принимая во внимание повышенный риск развития серьезных инфекций, инфаркта миокарда, злокачественных новообразований и летального исхода при использовании препарата Яквинус® у пациентов 65 лет и старше, Яквинус® следует назначать в том случае, если нет других подходящих альтернативных методов лечения.

Венозные тромбозы (ВТЭ)

У взрослых пациентов, принимающих Яквинус®, наблюдались серьезные явления ВТЭ, включая тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), некоторые случаи с летальным исходом, а также тромбоз глубоких вен (ТГВ). В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, имеющими хотя бы один дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдался повышенный риск развития ВТЭ при применении препарата Яквинус® по сравнению с ингибиторами ФНО-а. Большинство этих событий были серьезными, и некоторые случаи ТЭЛА привели к летальным исходам.

Яквинус[®] следует применять с осторожностью у пациентов с известными факторами риска ВТЭ, независимо от показаний к применению и дозировки.

Факторы риска ВТЭ включают:

- ВТЭ в анамнезе,
- обширное хирургическое вмешательство,
- длительная иммобилизация,
- инфаркт миокарда (в течение последних 3 месяцев),
- сердечная недостаточность,
- применение комбинированных гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии,
- наследственные нарушения свертывания крови,
- злокачественные новообразования.

Также следует учитывать дополнительные факторы риска ВТЭ, такие как возраст, ожирение (ИМТ ≥ 30), сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение. Во время лечения тофацитинибом следует периодически проводить повторную оценку пациентов для анализа изменения риска ВТЭ.

Не рекомендуется применение препарата Яквинус[®] в дозе 10 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, для поддерживающей терапии у пациентов с ЯК, у которых имеются известные факторы риска ВТЭ, за исключением случаев, когда нет подходящего альтернативного метода лечения.

Пациенты должны быть проинформированы о возможных симптомах ВТЭ и о необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью в случае возникновения этих симптомов. Пациенты с признаками и симптомами ВТЭ должны быть своевременно обследованы, и прием препарата Яквинус[®] следует прекратить у пациентов с подозрением на ВТЭ, независимо от дозировки или показаний к применению.

Серьезные инфекции

У пациентов, получающих тофацитиниб, отмечены серьезные инфекции, а иногда инфекции с летальным исходом, вызванные бактериями, микобактериями, возбудителями инвазивных микозов, вирусами и другими оппортунистическими патогенами.

Наиболее частыми серьезными инфекциями, которые наблюдались при применении препарата Яквинус[®], были пневмония, опоясывающий герпес, инфекции мочевыводящих путей. Среди оппортунистических инфекций при применении препарата Яквинус[®] регистрировались ТБ и другие микобактериальные инфекции, криптококкоз, гистоплазмоз, кандидоз пищевода, мультидерматомный опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция, ВК-вирусные инфекции и листериоз. У некоторых пациентов чаще наблюдались диссеминированные, а не местные инфекции. Прием сопутствующих иммуномодулирующих препаратов, таких как МТ или кортикостероиды, в дополнение к ревматоидному артриту или псориатическому артриту, могут предрасполагать к развитию инфекций. Также могут возникать другие серьезные инфекции, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, кокцидиоидомикоз). Риск

оппортунистических инфекций был выше в регионах Азии.

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после лечения препаратом Яквинус®. Если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис, лечение Яквинусом® необходимо прекратить. У пациента, у которого при лечении препаратом Яквинус® развилась повторная инфекция, следует провести своевременное и полное диагностическое обследование, необходимое у иммунокомпрометированных больных, начать соответствующую противомикробную терапию с тщательным наблюдением за состоянием пациента.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Яквинус® у следующих групп пациентов:

- пожилые люди и пациенты с сахарным диабетом, учитывая дополнительный риск развития инфекций в данных группах.
- пациенты с хроническими заболеваниями легких в анамнезе, поскольку они могут быть более чувствительны к появлению инфекций.
- пациенты с лимфопенией.

У пациентов старше 65 лет Яквинус® следует использовать только в том случае, если нет других подходящих альтернативных методов лечения.

Туберкулез

Перед началом применения препарата Яквинус® у следующих групп пациентов следует учитывать риск и пользу терапии:

- имевшие контакт с больным ТБ
- проживавших или посещавших районы эндемичных по ТБ или микозам.

Пациенты должны быть обследованы и проанализированы на латентную или активную инфекцию до и во время применения препарата Яквинус® в соответствии с локальными рекомендациями.

Реактивация вирусных инфекций

В клинических исследованиях препарата Яквинус® наблюдались случаи реактивации вирусных инфекций и вируса герпеса (например, опоясывающий герпес). Среди пациентов, получавших Яквинус®, частота возникновения опоясывающего герпеса увеличивается у следующих категориях пациентов:

- пациенты японской и корейской национальности;
- пациенты с абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) менее 1000 клеток/мм³.
- пациенты с длительно текущим РА, ранее получавшие два или более биологических БПВП.
- пациенты с ЯК, получавшие препарат в дозе 10 мг два раза в сутки в таблетках, покрытых пленочной оболочкой.

Значимые сердечно-сосудистые нежелательные явления (включая инфаркт миокарда)

У взрослых пациентов, применявших Яквинус[®], наблюдались значимые сердечно-сосудистые нежелательные явления (ЗССНЯ).

В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов РА в возрасте 50 лет и старше, по меньшей мере с одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска, при применении препарата Яквинус[®] наблюдалась повышенная частота возникновения инфаркта миокарда по сравнению с ингибиторами ФНО-а.

У пациентов 65 лет и старше, которые курят или курили в прошлом, а также у пациентов с ишемической болезнью сердца в анамнезе и с другими факторами сердечно-сосудистого риска, тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения.

Пациентам необходимо объяснить, как распознавать возможные симптомы возникновения ИМ, и в случае выявления таковых незамедлительно обратиться за медицинской помощью.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания

Тофацитиниб может неблагоприятно влиять на механизмы защиты организма от злокачественных новообразований.

В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по меньшей мере с одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО-а наблюдалось увеличение частоты возникновения злокачественных новообразований, в частности немеланомного рака кожи (НМРК), рака легкого и лимфомы.

Возникновение НМРК, рака легкого и лимфомы у пациентов, получавших тофацитиниб, также наблюдались в других клинических исследованиях и в пострегистрационном применении.

В клинических исследованиях и в пострегистрационном применении отмечались другие злокачественные новообразования, такие как рак молочной железы, меланома, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы.

У пациентов 65 лет и старше, которые курят или курили в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска возникновения злокачественных новообразований (например, наличие злокачественного новообразования в настоящее время или в анамнезе, кроме успешно вылеченного немеланомного рака кожи) тофацитиниб следует применять только в случае отсутствия подходящих альтернативных методов лечения.

Пациентам с повышенным риском рака кожи рекомендуется периодическое обследование кожи.

Интерстициальные заболевания легких

У пациентов с РА, получавших Яквинус[®] в клинических исследованиях и пострегистрационном применении, сообщалось о случаях интерстициальных заболеваний легких (некоторые из которых привели к летальному исходу), хотя роль ингибирования янус-киназ (ЯК) в развитии этих событий не известна. Известно, что пациенты с РА,

проживающие в Азии, имеют более высокий риск развития интерстициальных заболеваний легких, поэтому следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов.

Перфорация органов желудочно-кишечного тракта

В клинических исследованиях регистрировались случаи перфорации органов желудочно-кишечного тракта, хотя роль ингибирования янус-киназ в возникновении данных событий не известна.

Яквинус[®] следует применять с осторожностью у пациентов, которые могут иметь повышенный риск развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта (например, пациенты с дивертикулитом в анамнезе, пациенты, одновременно принимающие кортикостероиды и/или нестероидные противовоспалительные препараты). Пациенты с новыми появившимися признаками и симптомами со стороны органов брюшной полости должны быть безотлагательно обследованы с целью раннего выявления перфорации органов желудочно-кишечного тракта.

Вакцинация

- Рекомендуется перед началом терапии препаратом Яквинус[®], чтобы все пациенты, особенно с пЮИА и юПСА, были привиты по возрасту необходимыми вакцинами в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации.
- Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с терапией препаратом Яквинус[®]. При решении об использовании живых вакцин перед лечением препаратом Яквинус[®] необходимо учитывать имеющуюся иммуносупрессию у конкретного пациента.
- В соответствии с рекомендациями по вакцинации следует рассмотреть вопрос о профилактической вакцинации против опоясывающего герпеса. Особое внимание следует уделять пациентам с длительно текущим ревматоидным артритом, которые ранее получали два или более биологических БПВП. Если вводится живая вакцина против опоясывающего герпеса, ее следует вводить только пациентам с известным анамнезом в отношении ветряной оспы или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы (ВВО). Если наличие ветряной оспы в анамнезе считается сомнительным или ненадежным, рекомендовано проведение анализ на наличие антител к ВВО.
- Вакцинация живыми вакцинами должна быть проведена по меньшей мере за 2 недели, а предпочтительнее за 4 недели до начала терапии препаратом Яквинус[®] либо в соответствии с действующими рекомендациями по вакцинации при применении иммуномодулирующих лекарственных средств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О НАЗНАЧЕНИИ ПРЕПАРАТА ЯКВИНУС[®] / Ксельжанс[®] СМОТРИТЕ В ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Консультирование пациентов

Для Вас важно обсудить риски, связанные с применением препарата Яквинус® / Ксельжанс®, с Вашими пациентами и, в соответствующих случаях, с лицами, осуществляющими уход за ними.

Памятка для пациента была разработана, чтобы помочь пациентам понять риски, которые могут возникнуть на фоне терапии препаратом Яквинус® / Ксельжанс®, и для напоминания им о необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью, в случае возникновения у них каких-либо перечисленных признаков и симптомов.

Врачу важно:

- выдавать памятки каждому пациенту, которому назначен Яквинус® / Ксельжанс®;
- напоминать пациентам об использовании памятки для пациента;
- обсудить возможные риски с каждым пациентом и убедиться в понимании пациентом возникновения потенциальных рисков во время лечения;
- убедиться, что пациенты носят с собой памятки для пациента, особенно при посещении врачей и/или отделений неотложной помощи.

Вы должны напоминать пациентам о необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью, если у них возникнут какие-либо из следующих признаков и симптомов.

- Внезапно возникшая одышка или затрудненное дыхание, боль в грудной клетке или боль в верхней части спины, отек ног или рук, боль или болезненная чувствительность в ногах, покраснение или изменение цвета кожи ног или рук на фоне приема препарата Яквинус® / Ксельжанс®, так как это может быть признаками появления тромба в легких или венах.
- Симптомы аллергических реакций, таких как чувство стеснения в грудной клетке, свистящее дыхание, сильное головокружение или чувство дурноты, отек губ, языка или горла, зуд или кожная сыпь при приеме препарата Яквинус® / Ксельжанс® или вскоре после приема препарата Яквинус® / Ксельжанс®.
- Симптомы инфекции, такие как жар, длительный кашель, потеря веса или чрезмерная утомляемость (усталость).
- Симптомы опоясывающего герпеса, например, болезненная кожная сыпь или волдыри.
- Был тесный контакт с больным туберкулезом.
- Появление сильной боли или стеснения в грудной клетке (которые могут отдавать в руки, челюсть, шею и спину), чувство нехватки воздуха, холодный пот, чувство дурноты или внезапное головокружение, так как эти признаки могут свидетельствовать о сердечном приступе.
- Рост какого-либо нового образования на коже или какие-либо изменения имеющихся

родинки или пятен.

- Симптомы интерстициальных заболеваний легких, таких как одышка.
- Симптомы со стороны органов брюшной полости, такие как боль в области желудка, боль в животе, появление крови в кале или какие-либо изменения в функциях кишечника, сопровождающиеся жаром.
- Пожелтение кожи, тошнота или рвота.

Вы должны напоминать пациентам о необходимости обращения за медицинской консультацией в следующих случаях:

- планирование вакцинации. Во время лечения препаратом Яквинус[®] / Ксельжанс[®] пациентам не следует получать определенные типы вакцин.
- беременность или планируемая беременность.

Чтобы заказать дополнительные экземпляры памятки для пациента, позвоните по телефону или запросите по электронной почте представителя держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»
123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287-50-00
Эл.почта: Russia@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан
Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4
Тел.: +7 (727) 250 09 16
Электронная почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

Сообщение о нежелательных реакциях

Если Вам стало известно о развитии нежелательных реакций сообщите об этом в государственный уполномоченный орган Вашей страны через национальную систему отчетности стран Евразийского экономического союза по контактам ниже:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1.
Тел.: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан:

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских

изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")
Тел.: +7 (7172) 235-135
Электронная почта: farm@dari.kz

План управления рисками

Система управления рисками, описанная в плане управления рисками представляет собой комплекс действий и мер по фармаконадзору в соответствии с требованиями • РЕШЕНИЯ № 87 от 03 ноября 2016 г. «ПРАВИЛА НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ФАРМАКОНАДЗОРА (GVP) ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА» с учетом изменений и дополнений принятых Решением Совета ЕЭК от 19.05.2022 N81 и вступившим в силу с 06.12.2022 для обеспечения того, чтобы польза от лекарственного средства превышала риски его применения.

План управления рисками для препарата Яквинус® создан:

- Для выявления, характеристики, предупреждения и минимизации рисков, связанных с применением препарата Яквинус® включая оценку эффективности перечисленных действий и мер.

Информирование о рисках

Чтобы сообщить об определенных рисках, связанных с препаратом Яквинус®, компанией Пфайзер разработан подробный план информирования о рисках, описанных в общей характеристике лекарственного препарата, включая следующие положения:

- памятка для пациента;
- брошюра для медицинских работников;
- перечень контрольных вопросов для врача перед началом лечения;
- перечень контрольных вопросов для врача при проведении поддерживающей терапии.

Два перечня контрольных вопросов: перед началом лечения и при проведении поддерживающей терапии, разработаны для использования Вами до и во время лечения препаратом Яквинус® / Ксельжанс®. Они созданы для того, чтобы напомнить о рисках, связанных с применением препарата Яквинус® / Ксельжанс® и исследованиях, рекомендуемых к выполнению до и во время терапии препаратом Яквинус® / Ксельжанс®.

Веб-сайт для медицинских специалистов, содержащий информацию по препарату Яквинус® (тофацитиниб): pfizerprofi.ru и на портале Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/monitpringlp> (для Российской Федерации).

Данный лекарственный препарат является объектом дополнительного мониторинга. Это

позволит быстро идентифицировать новую информацию о безопасности. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Все образовательные материалы, включая памятку для пациента и Перечень контрольных вопросов перед началом лечения/во время поддерживающей терапии доступны на веб-сайте pfizerprofi.ru и на портале Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/monitpringlp> (для Российской Федерации).

Текущая оценка рисков РА

Чтобы продолжать оценку рисков, связанную с применением препарата Яквинус® / Ксельжанс® при лечении Ревматоидного артрита (РА), компания Пфайзер взяла на себя обязательство изучения рисков на основании 4 ведущихся Европейских регистров по РА, включающих один регистр в Великобритании (BSRBR), один регистр в Германии (RABBIT), один в Швеции (ARTIS) и один в Испании (BIOBADASER):

- BSRBR: <https://bsrbr.org/>
- RABBIT – Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie: <https://biologika-register.de>
- ARTIS: <https://srq.nu/en/artis-health-professional>
- BIOBADASER: <https://biobadaser.ser.es/default.aspx>

Целью данных исследований, основанных на данных регистрах, является сбор дополнительных сведений о безопасности в условиях клинической практики в отношении применения препарата Яквинус® / Ксельжанс® у пациентов с ревматоидным артритом.

ЯК

Чтобы продолжать оценку рисков, связанную с применением препарата Яквинус® при лечении ЯК, компания Пфайзер взяла на себя обязательство участия в проспективном неинтервенционном исследовании с активным наблюдением с использованием данных Европейских регистров по ЯК, в том числе одного в Швеции (Шведский национальный регистр качества помощи при воспалительных заболеваниях кишечника [SWIBREG] и одного общеевропейского регистра (Объединенные регистры клинической оценки и исследований [UR-CARE])).

Цель данного исследования состоит в обеспечении более глубокого понимания и характеристики профиля безопасности препарата Яквинус® в условиях клинической практики при применении у пациентов с ЯК. Оно будет включать субанализ профиля безопасности у пациентов, получающих поддерживающую терапию препаратом Яквинус® в дозе 10 мг два раза в сутки.

- SWIBREG <http://www.swibreg.se/>
- UR-CARE
<https://www.ecco-ibd.eu/science/ur-care.html>

ЮИА

Чтобы продолжать оценку рисков, связанную с применением препарата Яквинус® при лечении ЮИА, компания Пфайзер взяла на себя обязательство изучения рисков на основании 4 ведущихся Европейских регистров, включающих два регистра в Германии (Немецкий регистр биологических препаратов в детской ревматологии или ViKeR и Регистр длительного наблюдения за лечением ювенильного артрита метотрексатом/биологическими препаратами или JuMBO), один регистр в Швеции (Шведский клинический регистр пЮИА) и один в Великобритании (Регистр биологических препаратов при пЮИА).

Целью данных исследований, основанных на приведенных выше регистрах, является сбор дополнительных лонгитюдных сведений о безопасности в условиях клинической практики в отношении применения препарата Яквинус® у пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и ювенильным псориатическим артритом.

- ViKeR
<http://www.biker-register.de/>
- Регистр биологических препаратов при пЮИА Великобритании
<https://sites.manchester.ac.uk/bcrdbspar/>

Если у вас есть какие-либо вопросы, просим обращаться в Отдел медицинской информации компании ООО «Пфайзер Инновации» по телефону: +7 495 287 5000, MedInfo.Russia@Pfizer.com или www.pfizermedinfo.ru.

Торговые наименования препарата в странах ЕАЭС:

Яквинус® – Российская Федерация;

Ксельжанс® – Республика Казахстан.