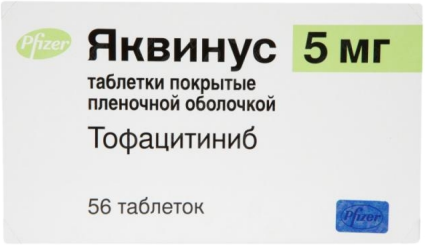
Инструкция по применению
Яквинус Таблетки 5мг 56 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки покрытые оболочкой
Страна: Германия
Производитель: Пфайзер
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Тофацитиниб
Количество в упаковке: 56
Дозировка действующего вещества: 5 мг
Срок годности: 24.0

Действующее вещество

Тофацитиниб

Состав

1 таблетка содержит: Активное вещество: тофацитиниба цитрат 8.078 мг, что соответствует содержанию тофацитиниба 5 мг.Вспомогательные вещества: 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).

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой

Фармакокинетика

Всасывание и распределениеПрофиль фармакокинетики тофацитиниба характеризуется быстрым всасыванием (Cmax достигается в течение 0.5-1 ч), быстрым выведением (T1/2 около 3 ч) и пропорциональным дозе увеличением системной экспозиции. Css 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 Cmax 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 α1-кислым гликопротеином.В равной степени распределяется между эритроцитами и плазмой крови.Метаболизм и выведениеВыведение 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 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). Фармакологическая активность связана с неметаболизированным тофацитинибом.Фармакокинетика у пациентов с ревматоидным артритомБыло 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 Vd, что приводит к достижению более высокой Cmax и более низкой Cmin 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 в особых клинических случаяхУ 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 не изучались. Исследований фармакокинетики, безопасности и эффективности тофацитиниба у детей не проводили.

Показания

- умеренный или тяжелый активный ревматоидный артрит у взрослых с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Способ применения и дозы

Внутрь вне зависимости от приема пищи.Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими БПВП.Рекомендованная 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.Коррекция дозы в связи с лабораторными отклонениямиМожет потребоваться коррекция дозы или прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая нейтропению и анемию (таблицы 1 и 2).Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000/мкл и/или с уровнем гемоглобина менее 90 г/л.Особые категории пациентовПациентам с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести не требуется коррекция дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг 2 раза/сут.Не следует применять Яквинус у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг 2 раза/сут у пациентов с умеренным нарушением функции печени.У пациентов пожилого возраста 65 лет и старше коррекция дозы не требуется.У пациентов, получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг 2 раза/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 2 раза/сут.Одновременное применение препарата Яквинус и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 может приводить к снижению или утрате клинической эффективности.

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;- следует избегать одновременного применения препарата Яквинус 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;- детский и подростковый 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.Способность тофацитиниба проникать в грудное молоко у человека не изучена. Следует прекратить грудное вскармливание в период терапии препаратом Яквинус.

Побочные действия

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом, были серьезные инфекции.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 инфекции верхних дыхательных путей, головную боль, назофарингит и диарею.Отмена терапии в связи с любой нежелательной реакцией на протяжении двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, потребовалась в 6.8% случаев для пациентов из группы препарата Яквинус и 3.7% 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.Определение частоты побочных реакций: очень

часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥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.Инфекции и паразитарные инвазии: очень часто - назофарингит; часто - пневмония, опоясывающий герпес, бронхит, грипп, синусит, инфекции мочевыводящих путей, фарингит; нечастое - сепсис, бактериальная пневмония, пневмококковая пневмония, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, вирусный гастроэнтерит, вирусная инфекция, простой герпес; редко - туберкулез ЦНС, энцефалит, некротизирующий фасциит, криптококковый менингит, диссеминированный туберкулез, уросепсис, пневмония, вызванная Pneumocystis jiroveci, стафилококковая бактериемия, туберкулез, бактериальный артрит, атипичная инфекция, вызванная микобактериями, инфекция, вызванная комплексом Mycobacterium avium, цитомегаловирусная инфекция, бактериемия.Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - повышение АД.Со стороны пищеварительной системы: часто - боль в животе, рвота, гастрит, диарея, тошнота, диспепсия; нечасто - стеатоз печени.Со стороны обмена веществ: часто - гиперлипидемия, дислипидемия; нечасто - дегидратация.Со стороны нервной системы: часто - головная боль, бессонница; нечасто - парестезия.Со стороны костно-мышечной системы: часто - боль в мышцах и костях, артралгии; нечасто - тендинит, отек суставов, мышечное напряжение.Со стороны системы гемостаза: часто - лейкопения, анемия; нечасто - нейтропения.Со стороны дыхательной системы: часто - одышка, кашель; нечасто - застойные явления в придаточных пазухах носа.Со стороны кожных покровов: часто - сыпь; нечасто - эритема, кожный зуд.Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто - рак кожи, не связанный с меланомой.Лабораторные и инструментальные показатели: часто - повышение активности ферментов печени, КФК, повышение концентрации ЛПНП, холестерина крови (в клинических исследованиях впервые отмечались после первого месяца терапии и в дальнейшем оставались стабильными), повышение массы тела; нечасто - повышение активности трансаминаз, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение концентрации ГГТП, нарушение функциональных проб печени. Прочие: часто - лихорадка, утомляемость, периферические отеки.

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 100 мг, свидетельствуют, что около 95% от введенной дозы выводится в течение 24 ч.

Взаимодействие с другими препаратами

Взаимодействие, влияющее на применение препарата ЯквинусПоскольку 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 Cmax тофацитиниба на 103% и 16% соответственно. Одновременное применение флуконазола (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4, а также мощного ингибитора изофермента CYP2C19) увеличивает AUC и Cmax 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 Cmax 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 Cmax тофацитиниба на 9%. Одновременное применение циклоспорина (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC тофацитиниба на 73% и снижает Cmax 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 препаратовИсследования in vitro показали, что тофацитиниб в концентрациях, даже более чем в 150 раз превышающих

Cssmax, которая достигается при применении в рекомендуемых терапевтических дозах, 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 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 этинилэстрадола у здоровых женщин.Одновременное применение тофацитиниба с метотрексатом в дозе 15-25 мг 1 раз/нед. снижало показатели AUC и Cmax метотрексата на 10% и 13% соответственно. Данные изменения фармакокинетики метотрексата не требовали коррекции дозы, либо подбора индивидуальных доз метотрексата.У пациентов с ревматоидным артритом клиренс тофацитиниба с течением времени не изменялся. Это свидетельствует о том, что тофацитиниб не влияет на активность изоферментов CYP у пациентов с ревматоидным артритом. Таким образом, маловероятно, что одновременное применение субстратов изоферментов CYP с тофацитинибом приведет к клинически значимому увеличению их метаболизма у пациентов с ревматоидным артритом.

Особые указания

Серьезные инфекцииУ пациентов с ревматоидным артритом, получающих иммуномодуляторы, включая биологические препараты и Яквинус, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями. Самые частые серьезные инфекции, отмеченные при применении препарата Яквинус, включают пневмонию, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес и инфекцию мочевых путей. Из числа оппортунистических инфекций при применении препарата Яквинус отмечены случаи развития туберкулеза и других микобактериальных инфекций, криптококкоза, кандидоза пищевода, опоясывающего лишая с поражением различных дерматомов, цитомегаловирусной инфекции, а также ВК-вирусной инфекции. У некоторых пациентов отмечали диссеминированные, заболевания, чаще всего при одновременном применении иммуномодуляторов - метотрексата или кортикостероидов, 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, гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза и листериоза).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 обычно характеризуются более высокой частотой развития инфекций, в подобных случаях также следует соблюдать осторожность.ТуберкулезПеред применением препарата Яквинус следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции.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.Частота развития туберкулеза при применении препарата Яквинус в рамках мировой программы клинической разработки составила 0.1-0.2%. Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии препаратом Яквинус подлежат стандартной антимикобактериальной терапии.Реактивация вирусных инфекцийРеактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях препарата 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.Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания (за исключением рака кожи, не относящегося к меланоме)Существует возможность, что Яквинус влияет на защиту организма от злокачественных новообразований. Влияние терапии препаратом Яквинус на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно, однако в клинических исследованиях данного препарата регистрировали случаи развития злокачественных новообразований.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 ЖКТВ клинических исследованиях пациентов с ревматоидным артритом 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 и аппендицит. Все пациенты, 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.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.Лабораторные показателиНейтрофилы: лечение препаратом Яквинус сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (< 2000/мкл) по сравнению с плацебо. Лечение препаратом Яквинус пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧП 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 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. 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. ВакцинацияИнформация по ответу на вакцинацию или 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.Пациенты с нарушением функции почекВ клинических исследованиях препарат Яквинус не изучали у пациентов с исходным КК < 40 мл/мин.Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмамиИсследования влияния препарата Яквинус на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами не проводились.

Условия хранения

Беречь от детей