

## Яквинус



### Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#) [Апрель](#)  
[Госреестр](#) [Википедия](#)  
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

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

	<b>1 таб.</b>
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).

14 шт. - блистеры из алюминиевой фольги (4) - пачки картонные.

### Фармакологические свойства:

#### Фармакодинамика

Селективный иммунодепрессант. Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназ, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. По результатам исследования киназа тофацитиниб ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 и в меньшей степени - тирозин-киназу-2. В тех клетках, где янус-киназы передают сигнал парами, тофацитиниб предпочтительно ингибирует передачу сигнала гетеродимерных рецепторов, связанных с янус-киназой-3 и/или янус-киназой-1, обладая функциональной селективностью в отношении рецепторов, которые передают сигналы через пары янус-киназы-2. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Эти цитокины выполняют интегрирующую роль в процессах активации лимфоцитов, их пролиферации, функционирования и торможения передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа. Кроме того, ингибирование янус-киназы-1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных

провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$ . При более высокой экспозиции препарата ингибирование передачи сигнала янус-киназы-2 приводит к ингибированию передачи сигнала эритропоэтина.

#### *Фармакодинамические эффекты*

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 периодом полувыведения.

#### **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  $\alpha_1$ -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 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 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 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 не изучались.

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

## Показания к применению:

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

## Относится к болезням:

- [Артрит](#)
- [Артроз](#)
- [Ревматоидный артрит](#)

## 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.

## 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 отклонениями*

Может 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.

Таблица 1. Коррекция дозы при нейтропении

Низкий уровень 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. При увеличении АЧН более 1000 клеток/мкл возможно возобновление терапии в дозе 5 мг 2 раза/сут; в дальнейшем в зависимости от клинического ответа можно увеличить дозу до 10 мг 2 раза/сут.
АЧН <500 (подтверждено при повторной оценке)	Отменить терапию.

Таблица 2. 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*

**Пациентам 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.

**Побочное действие:**

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.

## **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.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:**

*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 150 раз превышающих  $C_{ss}^{max}$ , 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 P-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 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 и меры предосторожности:**

### *Серьезные инфекции*

У 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.

#### *Туберкулез*

Перед 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 инфекций*

Реактивация 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 ЖКТ*

В 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 показатели*

Нейтрофилы: лечение препаратом Яквинус сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (< 2000/мкл) по сравнению с плацебо. 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 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.

**Вакцинация**

Информация 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 почек**

В клинических исследованиях препарат Яквинус не изучали у пациентов с исходным КК < 40 мл/мин.

**Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами**

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

**При нарушениях функции почек**

Пациентам с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести не требуется коррекции дозы. Доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг два раза в день у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

**При нарушениях функции печени**

Не следует применять Яквинус у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг два раза в день у пациентов с умеренным нарушением функции печени.

**Применение в пожилом возрасте**

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

**Применение в детском возрасте**

Противопоказано детям до 18 лет.

**Условия хранения:**

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

**Срок годности:**

2 года.

**Условия отпуска в аптеке:**

По рецепту.

**Источник:** <http://drugs.thead.ru/Yakvinus>