



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109012
Телефон: (499) 578 02 20; (499) 578 06 70; (495) 698 45 38
www.roszdravnadzor.gov.ru

25.02.2025 № 01И-159/25

На № _____ от _____

Об информационных материалах
по безопасности лекарственного
препарата Яквинус® (тофацитиниб)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств информационные материалы для специалистов системы здравоохранения и пациентов, разработанные ООО «Пфайзер Инновации» в качестве дополнительных мер минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата Яквинус® (МНН Тофацитиниб).

- Приложение:
1. Брошюра для медицинских специалистов на 18 л. в 1 экз.
 2. Важная информация для врача перед назначением препарата на 10 л. в 1 экз.
 3. Памятка для пациента на 1 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова

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/мм³);
 - Низким абсолютным числом нейтрофилов (<1000 клеток/мм³ у взрослых пациентов и <1200 клеток/мм³ 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)	<p>Следует уменьшить дозу или прервать терапию.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Если АЧЛ выше 750, возобновите терапию согласно клинической целесообразности.</p>
		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)	<p>При стойком снижении в этом диапазоне следует уменьшить дозу или прервать терапию.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Если АЧН выше 1000 клеток/мм³, возобновите терапию согласно клинической целесообразности.</p>
		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 (JAK) 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

Фиалиал 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.

Яквинус® / Ксельжанс® (тофацитиниб)

**ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧА ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА
ЯКВИНУС®**

Пациент:

Дата:

Лечение тофацитинибом пациентов с ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом (ПсА), анкилозирующим спондилоартритом (АС), язвенным колитом (ЯК) или полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом (пЮИА) должно начинаться и контролироваться врачом-специалистом, имеющим опыт диагностики и лечения соответствующих заболеваний.

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

У взрослых пациентов, принимающих тофацитиниб, наблюдались серьезные явления венозной тромбоэмболии (ВТЭ), включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), в некоторых случаях с летальным исходом, а также возникновение тромбоза глубоких вен (ТГВ). В клиническом исследовании тофацитиниба наблюдалось дозозависимое повышение риска ВТЭ по сравнению с применением ингибиторов ФНО.

У взрослых пациентов, получавших терапию тофацитинибом в рамках клинических исследований, наблюдалось возникновение серьезных инфекций, ВТЭ (ТГВ и ТЭЛА), сердечно-сосудистых заболеваний (за исключением инфаркта миокарда (ИМ)), ИМ, опоясывающего герпеса, туберкулеза (ТБ) и других оппортунистических инфекций, злокачественных новообразований (в том числе лимфомы и рака легкого), летального исхода, перфорации органов желудочно-кишечного тракта, интерстициальных болезней легких, а также отклонений лабораторных показателей.

Тофацитиниб может быть использован только в том случае, если нет других альтернативных методов лечения для:

- Пациентов в возрасте 65 лет или старше;
- Пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или с другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, курящими в настоящее время или которые курили в прошлом);
- Пациентов с факторами риска развития злокачественных новообразований (например, злокачественная опухоль или злокачественное новообразование в анамнезе).

С целью раннего выявления перечисленных рисков пациенты должны находиться под тщательным наблюдением лечащего врача на предмет любых из признаков и симптомов, а также отклонений лабораторных показателей.

Данный перечень контрольных вопросов перед началом лечения предназначен в качестве напоминания о рисках, связанных с терапией тофацитинибом, и о рекомендуемых к выполнению действий перед первым приемом тофацитиниба.

Перед назначением тофацитиниба пациентам проверьте следующие показатели:

<p>➤ Есть ли у пациента какие-либо признаки нарушения функции печени (класс А, В, С по Чайлд-Пью)? Обратите внимание на следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тяжелая степень нарушения функции печени (класс С по Чайлд-Пью) ⇒ не рекомендуется принимать тофацитиниб; • Умеренная степень нарушения функции печени (класс В по Чайлд-Пью): <ul style="list-style-type: none"> ○ Ревматоидный артрит (РА), Псориазический артрит (ПсА) и Анкилозирующий спондилоартрит (АС) ⇒ прием дозы тофацитиниба следует снизить до 5 мг один раз в сутки; ○ Язвенный колит (ЯК) ⇒ если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 5 мг два раза в сутки, прием дозы препарата следует снизить до 5 мг один раз в сутки. Если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 10 мг два раза в сутки, дозу препарата необходимо снизить до 5 мг два раза в сутки ○ Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА) ⇒ в случаях, если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 5 мг два раза в сутки, дозу тофацитиниба следует снизить до 5 мг или до эквивалентной ей дозы, рассчитанной по массе тела один раз в сутки. • Легкая степень нарушения функции печени (класс А по Чайлд-Пью) ⇒ коррекции дозы препарата не требуется; 	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>
<p>➤ Есть ли у пациента какие-либо признаки нарушения функции почек (на основании клиренса креатинина)?</p> <p>Обратите внимание на следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тяжелая степень нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин): <ul style="list-style-type: none"> ○ При РА, ПсА и АС ⇒ дозу тофацитиниба следует снизить до 5 мг один раз в сутки; ○ При ЯК ⇒ если рекомендуемой дозой при нормальной функции почек является 5 мг два раза в сутки, дозу препарата следует снизить до 5 мг один раз в сутки. Если рекомендуемой дозой при нормальной функции почек является 10 мг два раза в сутки, дозу препарата необходимо 	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>

<p>снизить до 5 мг два раза в сутки. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек должны продолжать получать сниженную дозу препарата даже после гемодиализа;</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ При пЮИА ⇒ если рекомендуемая доза при нормальной функции почек составляет 5 мг два раза в сутки, дозу тофацитиниба следует снизить до 5 мг или до эквивалентной ей дозы, рассчитанной по массе тела один раз в сутки. <p>• Легкая степень (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) или умеренная степень нарушения функции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) ⇒ коррекции дозы препарата не требуется;</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Пациентка в настоящее время беременна? ➤ Пациентка планирует беременность? <p>Сообщили ли Вы пациентам женского пола о том, что:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Применение тофацитиниба противопоказано во время беременности? • Женщины с репродуктивным потенциалом должны использовать эффективные средства контрацепции во время терапии тофацитинибом и по меньшей мере 4 недели после приема последней дозы препарата? 	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p> <p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p> <p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p> <p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Кормит ли пациентка грудью? ➤ Планирует ли пациентка грудное вскармливание? <p>• Сообщили ли Вы пациентам женского пола о том, что применение тофацитиниба во время грудного вскармливания противопоказано?</p>	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p> <p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p> <p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Сообщили ли Вы, что если пациент в настоящее время принимает какие-либо биологические препараты или сильные иммунодепрессанты, то следует избегать лечения тофацитинибом? <p>Обратите внимание на следующее: Следует избегать прием тофацитиниба в сочетании с биологическими препаратами, такими как антагонисты ФНО, антагонисты интерлейкина (IL)-1R, антагонисты IL-6R, моноклональные антитела к CD20, антагонисты IL-17, антагонисты IL-12/IL-23, антиинтегрины, селективные модуляторы костимуляции, а также с высокоактивными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, циклоспорин, 6-меркаптопурин и такролимус, из-за возможного усиления иммуносупрессии и увеличения риска развития инфекции.</p>	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Пациент старше 65 лет? <p>Если да: Рассмотрели ли Вы альтернативные варианты лечения, учитывая повышенный риск возникновения серьезных инфекций, ИМ, злокачественных новообразований и случаев летальных исходов? Обратите внимание на следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пациентам старше 65 лет тофацитиниб следует назначать только, если нет других подходящих альтернативных вариантов лечения. 	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p> <p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Пациент старше 65 лет, является курильщиком в настоящее время или курил в прошлом, или имеет в анамнезе атеросклеротические 	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>

<p>сердечно-сосудистые заболевания или другие сердечно-сосудистые факторы риска?</p> <p>Если да: Для этого пациента существуют какие-либо другие подходящие альтернативные методы лечения? Обратите внимание на следующее: Учитывая повышенный риск возникновения серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (включая ИМ), тофацитиниб следует назначать только, если нет подходящих альтернативных методов лечения.</p>	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>
<p>➤ Обсудили ли Вы с пациентом, как распознать симптомы ИМ и необходимость своевременного обращения за медицинской помощью в случае их возникновения?</p> <p>Обратите внимание на следующее: Пациент должен знать о необходимости обращения за медицинской помощью в случае возникновения у него внезапной сильной боли или стеснения в грудной клетке (которые могут отдавать в руку, челюсть, шею и спину), нехватки воздуха, холодного пота, чувства тошноты или внезапного головокружения.</p>	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>
<p>➤ Пациент старше 65 лет, является курильщиком в настоящее время или курил в прошлом, или имеет другие факторы риска развития злокачественных новообразований (например, существующие в настоящее время или имеющиеся в анамнезе злокачественные новообразования, отличные от успешно вылеченного немеланомного рака кожи (НМРК)?</p> <p>Если да: Существуют ли для этого пациента какие-либо другие подходящие альтернативные методы лечения? Обратите внимание на следующее: В связи с повышенным риском возникновения новообразований, тофацитиниб следует назначать только, если нет подходящих альтернативных методов лечения.</p>	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p> <p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>
<p>➤ Есть ли у пациента какие-либо факторы риска возникновения ВТЭ?</p> <p>Обратите внимание на следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> • У пациентов с известными факторами риска ВТЭ тофацитиниб следует применять с осторожностью, независимо от показаний к применению и дозировки. • Обратитесь к Брошюре для медицинских работников для получения информации о факторах риска возникновения ВТЭ; <p>Пациентам с РА с известными факторами риска ВТЭ рассмотрите возможность тестирования на уровень D-димер (маркер тромбообразования и фибринолиза) примерно через 12 месяцев после начала лечения. Если результат теста на D-димер составляет $\geq 2 \times$ ВГН (верхняя граница нормы), убедитесь, что терапевтическая польза продолжения лечения тофацитинибом превышает риск.</p>	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>
<p>➤ Обсудили ли Вы с пациентом, как распознать симптомы ВТЭ и необходимость своевременного обращения за медицинской помощью в случае их возникновения?</p> <p>Обратите внимание на следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пациент должен знать о необходимости обращения за медицинской помощью в случае внезапного возникновения одышки или затрудненного дыхания, боли в грудной клетке или боли в верхней части спины, отека ног или рук, боли или болезненной чувствительности в ноге, покраснения или изменения цвета кожи 	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>

<p>ног или рук во время терапии препаратом Яквинус®</p> <ul style="list-style-type: none"> Пациенты с признаками и симптомами ВТЭ должны быть своевременно обследованы, и прием тофацитиниба следует прекратить у пациентов с подозрением на ВТЭ, независимо от дозировки или показаний к применению 	
<p>➤ Есть ли у пациента какие-либо активные инфекции, включая локальные инфекции?</p> <p>Обратите внимание на следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> Не следует начинать лечение тофацитинибом пациентов с активным ТБ, серьезными инфекциями, например, сепсисом, или с оппортунистическими инфекциями. Перед началом терапии тофацитинибом следует рассмотреть риски и пользу лечения у пациентов: <ul style="list-style-type: none"> с рецидивирующими инфекциями, после контакта с пациентом с диагнозом туберкулез (ТБ) в анамнезе имеющих в анамнезе серьезные или оппортунистические инфекции которые жили или посещали районы эндемичные по ТБ или микозам с сопутствующими заболеваниями, которые могут предрасполагать к развитию инфекций (например, имеющих в анамнезе хронические заболевания легких) 	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
<p>➤ Оценена ли у пациента вероятность наличия латентного или активного ТБ и проведены ли необходимые исследования?</p> <p>Обратите внимание на следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> Перед и в соответствии с необходимыми рекомендациями во время применения тофацитиниба пациентам должна проводиться оценка вероятности и исследования на наличие латентного и активного ТБ Перед применением тофацитиниба пациентам с латентным ТБ следует провести стандартную антимикобактериальную терапию Противотуберкулезную терапию следует рассматривать для пациентов с латентным или активным ТБ в соответствии с необходимыми рекомендациями 	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
<p>➤ Проинформировали ли Вы пациентов, принимающих тофацитиниб, что при приеме препарата наблюдались случаи реактивации вирусных инфекций?</p> <p>Обратите внимание на следующее:</p> <p>Получающие тофацитиниб пациенты, имеющие японское или корейское происхождение, либо пациенты с длительно текущим РА, которые ранее получали лечение двумя и более биологическими БПВП (базисными противовоспалительными препаратами.), либо пациенты с абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) менее 1000 клеток/мм³, либо пациенты, получающие дозу препарата 10 мг два раза в сутки, могут быть подвержены повышенному риску возникновения опоясывающего герпеса.</p>	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
<p>➤ Имеется ли у пациента в анамнезе дивертикулит?</p> <p>Обратите внимание на следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> Тофацитиниб следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов желудочно-кишечного тракта (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе, у пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами и / или нестероидными противовоспалительными средствами [НПВС]) 	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
<p>➤ Наблюдается ли у пациента повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы</p>	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>

<p>(АСТ)?</p> <p>Обратите внимание на следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> У пациентов с повышением АЛТ или АСТ следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о начале терапии тофацитинибом После начала лечения рекомендуется регулярный контроль показателей функции печени и незамедлительное установление возможных причин повышения уровня ферментов печени для выявления потенциальных случаев лекарственного поражения печени. 	
<p>➤ Была ли проведена необходимая вакцинация у пациента в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации?</p> <p>Обратите внимание на следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> Рекомендуется, чтобы до начала применения тофацитиниба все пациенты, особенно пациенты с полиартикулярным ЮИА (пЮИА) и юПсА, были привиты по возрасту всеми вакцинами в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с терапией тофацитинибом. При принятии решения об использовании живых вакцин перед лечением 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 РА, которые ранее получали терапию двумя или более биологическими 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 анализа на наличие антител к ВВО. Вакцинацию живыми вакцинами следует проводить не менее чем за 2 недели, а предпочтительнее за 4 недели до начала терапии тофацитинибом либо в соответствии с действующими рекомендациями по вакцинации при применении иммуномодулирующих лекарственных средств, таких как тофацитиниб. 	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
Обсуждение с пациентами	
Обсудили ли Вы с пациентом пользу и риск терапии тофацитинибом?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
Вы выдали карточку-памятку пациенту?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
Вы обсудили с пациентом, как пользоваться карточкой-памяткой?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>

Яквинус® / Ксельжанс® (тофацитиниб)

**ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧА ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ
ЯКВИНУС®**

Пациент:

Дата:

У взрослых пациентов, принимающих тофацитиниб, наблюдались серьезные явления венозной тромбоэмболии (ВТЭ), включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), в некоторых случаях с летальным исходом, а также возникновением тромбозов глубоких вен (ТГВ). В клиническом исследовании тофацитиниба наблюдалось дозозависимое повышение риска ВТЭ по сравнению с применением ингибиторов ФНО.

В рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с Ревматоидным артритом (РА) в возрасте 50 лет и старше, имеющих, по крайней мере, один дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдалось увеличение частоты возникновения инфаркта миокарда (ИМ) и злокачественных новообразований (за исключением немеланомного рака кожи (НМРК)), в частности рака легких и лимфомы, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО.

У взрослых пациентов, получавших терапию тофацитинибом в рамках клинических исследований, наблюдалось возникновение серьезных инфекций, ВТЭ (ТГВ и ТЭЛА), сердечно-сосудистых заболеваний (за исключением инфаркта миокарда (ИМ)), ИМ, опоясывающего герпеса, туберкулеза (ТБ) и других оппортунистических инфекций, злокачественных новообразований (в том числе лимфомы и рака легкого), летального исхода, перфорации органов желудочно-кишечного тракта, интерстициальных болезней легких, а также отклонение лабораторных показателей.

Тофацитиниб может быть использован только в том случае, если нет других альтернативных методов лечения для:

- Пациентов в возрасте 65 лет или старше;
- Пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или с другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, которые курят в настоящее время или курили в прошлом);
- Пациенты с факторами риска развития злокачественных новообразований (например, злокачественная опухоль или злокачественное новообразование в анамнезе).

С целью раннего выявления перечисленных рисков пациенты должны находиться под тщательным наблюдением лечащего врача на предмет любых из признаков и симптомов, а также отклонений лабораторных показателей.

Данный перечень контрольных вопросов при проведении поддерживающей терапии предназначен в качестве напоминания о рисках, связанных с терапией тофацитинибом, и о рекомендуемых к выполнению действиях во время лечения тофацитинибом.

Во время лечения тофацитинибом проверяйте следующее при каждом визите пациента в клинику:

<p>➤ При ведении пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом (пЮИА), получающих тофацитиниб в течение 18 недель, и у которых не наблюдается клинического улучшения, Вы принимали во внимание следующее? Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клиническое улучшение появляется в течение 18 недель после начала лечения тофацитинибом. Следует тщательно пересмотреть продолжение терапии у пациента, у которого не наблюдается клинического улучшения в течение этого периода времени</p>	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
<p>➤ Пациентка в настоящее время беременна? ➤ Пациентка планирует беременность? Обратите внимание на следующее: Применение тофацитиниба противопоказано во время беременности Женщины с репродуктивным потенциалом должны использовать эффективные средства контрацепции во время терапии тофацитинибом и по меньшей мере 4 недели после приема последней дозы препарата</p>	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
<p>➤ Кормит ли пациентка грудью? ➤ Планирует ли пациентка грудное вскармливание? Обратите внимание на следующее: Применение тофацитиниба во время грудного вскармливания противопоказано</p>	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
<p>➤ Пациент старше 65 лет? Если да: Были ли рассмотрены альтернативные варианты лечения, учитывая повышенный риск возникновения серьезных инфекций, ИМ, злокачественных новообразований и летального исхода? Обратите внимание на следующее: Пациентам старше 65 лет лечение тофацитинибом следует назначать только, если нет других подходящих альтернативных вариантов лечения</p>	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
<p>➤ Пациент старше 65 лет, является курильщиком в настоящее время или курил в прошлом, или имеет другие факторы риска развития злокачественных новообразований (например, существующие в настоящее время или имеющиеся в анамнезе злокачественные новообразования, отличные от успешно вылеченного немеланомного рака кожи)? Если да: Для этого пациента существуют какие-либо другие подходящие варианты лечения?</p>	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>

<p>Обратите внимание на следующее: Учитывая повышенный риск возникновения новообразований, тофацитиниб следует назначать только, если нет подходящих альтернативных методов лечения.</p>	
<p>Есть ли у пациента какие-либо факторы риска возникновения ВТЭ? Обратите внимание на следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> • У пациентов с известными факторами риска возникновения ВТЭ тофацитиниб следует применять с осторожностью, независимо от показаний к применению и дозировки. • Обратитесь к Брошюре для медицинских работников для получения информации о факторах риска возникновения ВТЭ. • Пациенты с признаками и симптомами ВТЭ должны быть своевременно обследованы, и прием тофацитиниба следует прекратить у пациентов с подозрением на ВТЭ, независимо от дозировки или показаний к применению. 	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
<p>➤ Пациентам с РА с известными факторами риска ВТЭ Вы назначили тестирование на уровень D-димер (маркер тромбообразования и фибринолизиса) примерно через 12 месяцев после начала лечения? ➤ Результат теста на D-димер составляет >2× ВГН (верхняя граница нормы)? Если да, то в таком случае терапевтическая польза продолжения лечения тофацитинибом превышает риск?</p>	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
<p>➤ При лечении пациентов с язвенным колитом (ЯК), у которых отмечена потеря ответа на поддерживающую терапию тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки, приняли ли Вы во внимание следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пациентам с ЯК, у которых отсутствует повышенный риск развития ВТЭ, значимых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (ЗССНЯ) и новообразований, тофацитиниб может быть рекомендован в дозе 10 мг два раза в сутки перорально, если у пациента нет ответа на лечение альтернативной терапией против язвенного колита, такой как лечение ингибитором фактора некроза опухолей (ингибитор ФНО). • Лечение тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки для поддержания терапии не рекомендовано у пациентов с ЯК, у которых известны наличие факторов риска возникновения ВТЭ, ЗССНЯ, новообразований, за исключением случаев, когда нет подходящих альтернативных методов лечения. 	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
<p>➤ Имеются ли у пациента какие-либо впервые возникшие признаки симптомов инфекции? Обратите внимание на следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Во время применения тофацитиниба у пациентов должна проводиться оценка вероятности и обследование на наличие латентной или активной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями. • При возникновении новой инфекции во время терапии, примите следующие рекомендуемые меры: <ul style="list-style-type: none"> • Прекратите лечение тофацитинибом • Проведите своевременное и полное диагностическое обследование, необходимое у иммунокомпрометированных пациентов • Начните необходимую антибактериальную терапию 	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>

<ul style="list-style-type: none"> Тщательно наблюдайте за состоянием пациента и количеством нейтрофилов. 	
<p>➤ Имеются ли у пациента какие-либо впервые возникшие признаки или симптомы нарушений со стороны брюшной полости? Обратите внимание на следующее: Пациенты с впервые возникшими признаками и симптомами нарушений со стороны брюшной полости должны быть своевременно обследованы с целью раннего выявления перфорации органов желудочно-кишечного тракта.</p>	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
<p>➤ Имеются ли у пациента какие-либо впервые возникшие или усугубившиеся признаки или симптомы интерстициальной болезни легких? Обратите внимание на следующее: Следует соблюдать осторожность при ведении пациентов с хроническими заболеваниями легких в анамнезе, так как они могут быть более склонны к развитию инфекций. У пациентов, получающих терапию тофацитинибом, регистрировались случаи интерстициальных заболеваний легких (некоторые из которых привели к летальному исходу).</p>	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
<p>➤ Проводился ли мониторинг уровня гемоглобина? Обратите внимание на следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> Если снижение не более (или равно) чем на 2 г/дл или уровень не менее 9,0 г/дл, следует продолжать применение этой же дозы. Если снижение более чем на 2 г/дл или уровень менее 8,0 г/дл (подтверждено повторным анализом) применение тофацитиниба должно быть приостановлено до нормализации уровня гемоглобина. Уровень гемоглобина следует контролировать на начальном этапе и после 4–8 недель лечения, а затем каждые 3 месяца. 	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>
<p>➤ Проводился ли мониторинг уровня ферментов печени? Обратите внимание на следующее: Для выявления потенциальных случаев лекарственного поражения печени рекомендован регулярный контроль показателей функции печени, позволяющий быстро устанавливать возможные причины повышения уровня ферментов печени. При подозрении на лекарственное поражение печени применение тофацитиниба должно быть приостановлено до исключения этого диагноза.</p>	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>

Торговые наименования препарата в странах ЕАЭС:

Яквинус[®] – Российская Федерация

Ксельжанс[®] – Республика Казахстан.

Яквинус® / Ксельжанс® (тофацитиниб)**ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА****ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА****Яквинус® / Ксельжанс® (тофацитиниб)**

Данная памятка содержит важную информацию о безопасности применения препарата **Яквинус® / Ксельжанс®**

Если эта информация Вам непонятна, обратитесь к Вашему лечащему врачу. Носите памятку с собой и показывайте ее любому врачу, принимающему участие в Вашем лечении. После прекращения лечения препаратом **Яквинус® / Ксельжанс®**, держите эту памятку при себе не менее 2-х месяцев после применения последней дозы препарата **Яквинус® / Ксельжанс®**.

Дополнительную информацию см. в листке-вкладыше препарата **Яквинус® / Ксельжанс®**. Применяйте препарат **Яквинус® / Ксельжанс®** только в соответствии с рекомендациями, представленными в листке-вкладыше.

Сообщите своему лечащему врачу обо всех препаратах, которые Вы принимаете, недавно принимали или планируете начать принимать, в том числе о рецептурных и безрецептурных препаратах, витаминах и растительных добавках. При совместном применении препарата **Яквинус® / Ксельжанс®** с другими препаратами, включая метотрексат, может увеличиваться риск развития нежелательных реакций, иммуносупрессий и инфекций.

При приеме препарата **Яквинус® / Ксельжанс®** может возрастать риск развития инфекций, и некоторых видов злокачественных новообразований (включая рак легкого, лимфому и немеланомный рак кожи)

ФИО пациента	
ФИО лечащего врача	
Телефон лечащего врача	
Дата начала терапии препаратом Яквинус® / Ксельжанс®	

Пациенты в возрасте 65 лет и старше могут быть подвержены повышенному риску развития инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний и развитию некоторых видов злокачественных новообразований. Ваш лечащий врач может принять решение, что препарат **Яквинус® / Ксельжанс®** Вам не подходит.

Во время лечения препаратом **Яквинус® / Ксельжанс® немедленно сообщите своему лечащему врачу, если у Вас:**

- Внезапно возникла одышка или затрудненное дыхание, боль в грудной клетке или боль в верхней части спины, появился отек ног или рук, боль или болезненные ощущения в ногах либо покраснение или изменение цвета кожи ног или рук, так как это может быть признаками образования тромба в легких или венах.
 - Возникли такие симптомы инфекции, как жар, длительный кашель, потеря массы тела либо повышенная усталость.
 - Возникли любые симптомы опоясывающего герпеса, например, болезненная кожная сыпь или волдыри.
 - Был тесный контакт с больным туберкулезом.
 - Появилась сильная боль или чувство давления в грудной клетке (которые могут распространяться в руки, челюсть, шею или спину), чувство нехватки воздуха, холодный пот, чувство тошноты или внезапное головокружение.
 - Увеличились какие-либо лимфатические узлы на шее, в подмышечных впадинах или в паху; возникло постоянное чувство усталости; жар; ночная потливость; длительный или нарастающий кашель; затрудненное дыхание; охриплость голоса или свистящее дыхание; либо необъяснимая потеря веса.
 - Отмечается рост какого-либо нового образования на коже или какие-либо изменения имеющихся родинок или пятен.
 - Возникли симптомы интерстициальных заболеваний легких, такие как одышка.
 - Возникли признаки и симптомы со стороны брюшной полости, такие как боль в желудке, боль в области живота, кровь в кале или какие-либо изменения в работе кишечника с повышением температуры.
 - Пожелтела кожа, появилась тошнота или рвота.
- Во время лечения препаратом **Яквинус® / Ксельжанс®** сообщите своему лечащему врачу, если Вы:**
- Планируете вакцинироваться. Во время лечения препаратом **Яквинус® / Ксельжанс®** Вам не следует получать некоторые типы вакцин.
 - Забеременели или планируете беременность.
 - **Яквинус® / Ксельжанс®** нельзя использовать во время беременности. Женщины детородного возраста следует использовать эффективные средства контрацепции во время лечения препаратом **Яквинус® / Ксельжанс®** и по меньшей мере в течение 4-х недель после приема последней дозы препарата.
 - Женщинам не следует кормить грудью во время лечения препаратом **Яквинус® / Ксельжанс®**.

Если Вы наблюдаете у себя развитие нежелательных реакций, сообщите об этом своему лечащему врачу, фармацевту или другому медицинскому работнику.