

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

ЯКВИНУС

таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Российская Федерация

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «___» 17 12 21 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и псориазом, были серьезные инфекции. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций при язвенном колите были нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта и инфекции.	Побочное действие Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и псориазом, были серьезные инфекции. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций при язвенном колите были нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта и инфекции.

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 2

<u>Ревматоидный артрит</u> У пациентов с ревматоидным артритом самые частые нежелательные реакции на протяжении первых 3 месяцев контролируемых клинических исследований (с развитием более чем у 2% пациентов, получавших монотерапию препаратом Яквинус или его комбинацию с БПВП), включали головную боль, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, артериальную гипертензию, тошноту и диарею. Отмена терапии в течение первых 3 месяцев в связи с любой нежелательной реакцией на протяжении двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований или исследований с метотрексатом в качестве препарата контроля, потребовалась в 3,8 % случаев для пациентов из группы препарата Яквинус и 3,2 % для пациентов из группы плацебо. Самыми частыми нежелательными реакциями, которые привели к отмене препарата Яквинус, были инфекции. Самые частые инфекции, приводящие к отмене терапии, включали опоясывающий герпес и пневмонию. Информация по безопасности получена на основании специального промежуточного анализа одного крупного (N = 4362) текущего рандомизированного пострегистрационного исследования безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, с хотя бы	<u>Ревматоидный артрит</u> У пациентов с ревматоидным артритом самые частые нежелательные реакции на протяжении первых 3 месяцев контролируемых клинических исследований (с развитием более чем у 2 % пациентов, получавших монотерапию препаратом Яквинус или его комбинацию с БПВП), включали головную боль, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, артериальную гипертензию, тошноту и диарею. Отмена терапии в течение первых 3 месяцев в связи с любой нежелательной реакцией на протяжении двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований или исследований с метотрексатом в качестве препарата контроля, потребовалась в 3,8 % случаев для пациентов из группы препарата Яквинус и 3,2 % для пациентов из группы плацебо. Самыми частыми нежелательными реакциями, которые привели к отмене препарата Яквинус, были инфекции. Самые частые инфекции, приводящие к отмене терапии, включали опоясывающий герпес и пневмонию. Информация по безопасности получена на основании одного крупного (N = 4362) рандомизированного пострегистрационного исследования безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, с хотя бы одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска
--	---

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 3

одним фактором сердечно-сосудистого риска (факторы сердечно-сосудистого риска определяются как: курение, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца, наличие в анамнезе реваскуляризации, шунтирования коронарных артерий, инфаркта миокарда, остановки сердца, нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома и наличие экстра артикулярных осложнений, связанных с РА, например, узелки, синдром Шегрена, хроническая анемия, обострение заболеваний дыхательной системы), и получавших стабильную фоновую дозу метотрексата. Пациенты были рандомизированы в открытом режиме и получали тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, или ингибитор ФНО (из ингибиторов ФНО применялся или этанерцепт 50 мг 1 раз в неделю или адалимумаб 40 мг, применяемый один раз в две недели) в соотношении 1:1:1. Первичными конечными точками считались подтвержденные злокачественные новообразования (исключая НМРК) и подтвержденные существенные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (MACE). Кумулятивная заболеваемость и статистическая оценка конечных точек маскированы. Дизайн исследования основан на подсчете количества	(факторы сердечно-сосудистого риска определяются как: курение, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца, наличие в анамнезе реваскуляризации, шунтирования коронарных артерий, инфаркта миокарда, остановки сердца, нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома и наличие экстра артикулярных осложнений, связанных с РА, например, узелки, синдром Шегрена, хроническая анемия, обострение заболеваний дыхательной системы), и получавших стабильную фоновую дозу метотрексата. Пациенты были рандомизированы в открытом режиме и получали тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в сутки, тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, или ингибитор ФНО (из ингибиторов ФНО применялся или этанерцепт 50 мг 1 раз в неделю или адалимумаб 40 мг, применяемый один раз в две недели) в соотношении 1:1:1. Первичными конечными точками считались подтвержденные злокачественные новообразования (исключая НМРК) и подтвержденные существенные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (MACE). Кумулятивная заболеваемость и статистическая оценка конечных точек маскированы. Дизайн исследования основан на подсчете количества случившихся событий и также, требует,
---	---

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 4

случившихся событий и также, требует, чтобы по меньшей мере, 1500 пациентов закончили наблюдение в течение 3 лет. Лечение тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки было прекращено, и пациентов переключали на лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки из-за полученной информации о дозозависимом повышении частоты развития легочной эмболии. <u>Псориатический артрит</u> При активном псориатическом артрите наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в течение первых 12 недель в плацебо-контролируемых клинических исследованиях (возникающими у ≥ 2 % пациентов, получавших препарат Яквинус, с частотой не менее чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо) были бронхит, диарея, диспепсия, повышенная утомляемость, головная боль, назофарингит, фарингит. Процент пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций в течение первых 12 недель двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования составил 3,2 % для пациентов, принимающих Яквинус и 2,5 % для пациентов, принимающих плацебо. Наиболее распространенной инфекцией, которая приводила к прекращению терапии, был синусит. Общий профиль безопасности,	чтобы по меньшей мере, 1500 пациентов закончили наблюдение в течение 3 лет. Лечение тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки было прекращено, и пациентов переключали на лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки из-за полученной информации о дозозависимом повышении частоты развития легочной эмболии. <u>Псориатический артрит</u> При активном псориатическом артрите наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в течение первых 12 недель в плацебо-контролируемых клинических исследованиях (возникающими у ≥ 2 % пациентов, получавших препарат Яквинус, с частотой не менее чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо) были бронхит, диарея, диспепсия, повышенная утомляемость, головная боль, назофарингит, фарингит. Процент пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций в течение первых 12 недель двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования составил 3,2 % для пациентов, принимающих Яквинус и 2,5 % для пациентов, принимающих плацебо. Наиболее распространенной инфекцией, которая приводила к прекращению терапии, был синусит. Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активным
--	---

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 5

наблюдаемый у пациентов с активным псориатическим артритом, проходивших лечение препаратом Яквинус, соответствует профилю безопасности у пациентов с ревматоидным артритом. <i>Анкилозирующий спондилоартрит</i> Применение препарата Яквинус 5 мг два раза в сутки изучался у пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 (исследование АС-I) и в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании диапазона доз фазы 2 (Исследование АС-II). В исследование АС-I были включены пациенты, у которых был неадекватный ответ как минимум на 2 НПВП. Исследование АС-I включало в себя 16-недельный период двойного слепого лечения, в течение которого пациенты получали препарат Яквинус в дозе 5 мг или плацебо два раза в сутки, и 32-недельный открытый период лечения, в течение которого все пациенты получали препарат Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки. В исследование АС-II были включены пациенты с неадекватным ответом как минимум на 2 НПВП. Это клиническое исследование включало в себя 12-недельный период двойного слепого лечения, в течение которого пациенты получали препарат Яквинус в дозах 2 мг, 5	псориатическим артритом, проходивших лечение препаратом Яквинус, соответствует профилю безопасности у пациентов с ревматоидным артритом. <i>Анкилозирующий спондилоартрит</i> Применение препарата Яквинус 5 мг два раза в сутки изучался у пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 (исследование АС-I) и в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании диапазона доз фазы 2 (Исследование АС-II). В исследование АС-I были включены пациенты, у которых был неадекватный ответ как минимум на 2 НПВП. Исследование АС-I включало в себя 16-недельный период двойного слепого лечения, в течение которого пациенты получали препарат Яквинус в дозе 5 мг или плацебо два раза в сутки, и 32-недельный открытый период лечения, в течение которого все пациенты получали препарат Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки. В исследование АС-II были включены пациенты с неадекватным ответом как минимум на 2 НПВП. Это клиническое исследование включало в себя 12-недельный период двойного слепого лечения, в течение которого пациенты получали препарат Яквинус в дозах 2 мг, 5 мг, 10 мг или плацебо два раза в сутки. Это
---	--

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 6

мг, 10 мг или плацебо два раза в сутки. Это исследование также включало 4-недельный период дальнейшего наблюдения. В популяции безопасности комбинированных клинических исследований фазы 2 и фазы 3 в общей сложности 420 пациентов получали препарат Яквинус в дозах 2 мг, 5 мг или 10 мг два раза в сутки. Из них 316 пациентов получали препарат Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки в течение до 48 недель. Среди этих 316 пациентов 253 получали лечение в течение 6 месяцев или дольше, а из этих 253 пациентов 108 получали лечение в течение 12 месяцев или дольше. В комбинированном двойном слепом плацебо-контролируемом периоде исследования 185 пациентов были рандомизированы и получали лечение препаратом Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, а 187 были рандомизированы и получали плацебо в течение срока до 16 недель. Допускалось сопутствующее лечение стабильными дозами БПВП, НПВП или кортикостероидов (≤ 10 мг / день). В исследуемую популяцию, состоящую из 420 пациентов, рандомизированных и получавших препарат Яквинус, вошли 13 (3,1%) пациентов в возрасте 65 лет и старше и 18 (4,3%) пациентов с сахарным диабетом на исходном уровне. <u>Бляшечный псориаз</u> У пациентов с псориазом наиболее частыми	исследование также включало 4-недельный период дальнейшего наблюдения. В популяции безопасности комбинированных клинических исследований фазы 2 и фазы 3 в общей сложности 420 пациентов получали препарат Яквинус в дозах 2 мг, 5 мг или 10 мг два раза в сутки. Из них 316 пациентов получали препарат Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки в течение до 48 недель. Среди этих 316 пациентов 253 получали лечение в течение 6 месяцев или дольше, а из этих 253 пациентов 108 получали лечение в течение 12 месяцев или дольше. В комбинированном двойном слепом плацебо-контролируемом периоде исследования 185 пациентов были рандомизированы и получали лечение препаратом Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, а 187 были рандомизированы и получали плацебо в течение срока до 16 недель. Допускалось сопутствующее лечение стабильными дозами БПВП, НПВП или кортикостероидов (≤ 10 мг / день). В исследуемую популяцию, состоящую из 420 пациентов, рандомизированных и получавших препарат Яквинус, вошли 13 (3,1 %) пациентов в возрасте 65 лет и старше и 18 (4,3 %) пациентов с сахарным диабетом на исходном уровне. <u>Бляшечный псориаз</u> У пациентов с псориазом наиболее частыми нежелательными реакциями на протяжении первых 12-16 недель (с развитием более чем
---	---

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 7

нежелательными реакциями на протяжении первых 12-16 недель (с развитием более чем у 2 % пациентов, получающих терапию препаратом Яквинус и как минимум на 1 % выше, чем наблюдалось у пациентов, получающих плацебо) на фоне применения тофацитиниба были диарея, инфекции верхних дыхательных путей, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации холестерина в плазме крови, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия и головная боль. Количество пациентов, у которых терапию препаратом Яквинус необходимо было отменить вследствие развития побочных реакций в течение первых 12-16 недель терапии в клинических исследованиях составляло 3 % по сравнению с 4 % пациентов, получающих плацебо. Наиболее частыми инфекциями, приводящими к отмене терапии, были пневмония, инфекции мочевого тракта и опоясывающий герпес. <u>Язвенный колит</u> Нежелательные явления, которые развивались не менее, чем у 2% пациентов, получавших Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки, с частотой не менее, чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо в исследованиях индукционной терапии (исследования OCTAVE Induction-I, OCTAVE Induction-II и OCTAVE SUSTAIN) представляли собой повышение уровня креатинфосфокиназы в	у 2 % пациентов, получающих терапию препаратом Яквинус и как минимум на 1 % выше, чем наблюдалось у пациентов, получающих плацебо) на фоне применения тофацитиниба были диарея, инфекции верхних дыхательных путей, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации холестерина в плазме крови, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия и головная боль. Количество пациентов, у которых терапию препаратом Яквинус необходимо было отменить вследствие развития побочных реакций в течение первых 12-16 недель терапии в клинических исследованиях составляло 3 % по сравнению с 4 % пациентов, получающих плацебо. Наиболее частыми инфекциями, приводящими к отмене терапии, были пневмония, инфекции мочевого тракта и опоясывающий герпес. <u>Язвенный колит</u> Нежелательные явления, которые развивались не менее, чем у 2 % пациентов, получавших Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки, с частотой не менее, чем на 1 % превышающей частоту у пациентов, получавших плацебо в исследованиях индукционной терапии (исследования OCTAVE Induction-I, OCTAVE Induction-II и OCTAVE SUSTAIN) представляли собой повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, назофарингит, пирексию и головную боль.
---	---

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 8

крови, назофарингит, пирексию и головную боль. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции, наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией было ухудшение язвенного колита. В контролируемых клинических исследованиях язвенного колита был зарегистрирован 1 случай рака груди у пациента, получавшего плацебо, случаи образования солидных злокачественных новообразований или лимфом у пациентов, получавших Яквинус, отсутствовали. В долгосрочном расширенном исследовании у пациентов с язвенным колитом, получавших Яквинус, были обнаружены злокачественные новообразования, включая солидные злокачественные новообразования и лимфомы. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии наиболее частая причина прекращения исследования заключалась в ухудшении язвенного колита. За исключением прекращения приема препарата по причине ухудшения язвенного колита доля пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций, составила менее 5 % в любой из групп, принимавшей Яквинус	В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции, наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией было ухудшение язвенного колита. В контролируемых клинических исследованиях язвенного колита был зарегистрирован 1 случай рака груди у пациента, получавшего плацебо, случаи образования солидных злокачественных новообразований или лимфом у пациентов, получавших Яквинус, отсутствовали. В долгосрочном расширенном исследовании у пациентов с язвенным колитом, получавших Яквинус, были обнаружены злокачественные новообразования, включая солидные злокачественные новообразования и лимфомы. В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии наиболее частая причина прекращения исследования заключалась в ухудшении язвенного колита. За исключением прекращения приема препарата по причине ухудшения язвенного колита доля пациентов, прекративших лечение из-за каких-либо нежелательных реакций, составила менее 5 % в любой из групп, принимавшей Яквинус или плацебо в этих исследованиях. Общий профиль безопасности,
---	--

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 9

или плацебо в этих исследованиях.	наблюдаемый у пациентов с язвенным колитом, проходивших лечение препаратом Яквинус, соответствует профилю безопасности при всех показаниях препарата Яквинус.
Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с язвенным колитом, проходивших лечение препаратом Яквинус, соответствует профилю безопасности при всех показаниях препарата Яквинус.	наблюдаемый у пациентов с язвенным колитом, проходивших лечение препаратом Яквинус, соответствует профилю безопасности при всех показаниях препарата Яквинус.
<i>Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит</i>	<i>Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит</i>
Следующие данные по безопасности были основаны на двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 (исследование рсЛИА-I) с участием 225 пациентов с пЮИА (56 пациентов мужского пола и 169 пациентов женского пола) в возрасте от 2 до 18 лет, получавших Яквинус в дозе по 5 мг или эквивалентную дозу, рассчитанную на основании массы тела пациента, два раза в сутки с или без сопутствующей терапии метотрексатом.	Следующие данные по безопасности были основаны на двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 (исследование рсЛИА-I) с участием 225 пациентов с пЮИА (56 пациентов мужского пола и 169 пациентов женского пола) в возрасте от 2 до 18 лет, получавших Яквинус в дозе по 5 мг или эквивалентную дозу, рассчитанную на основании массы тела пациента, два раза в сутки с или без сопутствующей терапии метотрексатом.
Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:	Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:
Очень частые $\geq 10\%$	Очень частые $\geq 10\%$
Частые $\geq 1\% \text{ и } < 10\%$	Частые $\geq 1\% \text{ и } < 10\%$
Нечастые $\geq 0,1\% \text{ и } < 1\%$	Нечастые $\geq 0,1\% \text{ и } < 1\%$
Редкие $\geq 0,01\% \text{ и } < 0,1\%$	Редкие $\geq 0,01\% \text{ и } < 0,1\%$
Очень редкие $< 0,01\%$	Очень редкие $< 0,01\%$
Нет сведений невозможно определить на основе имеющихся	Нет сведений невозможно определить на основе имеющихся данных
	В каждой частотной группе нежелательные

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 10

данных В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности. Инфекционные и паразитарные заболевания: частые - пневмония, опоясывающий герпес, бронхит, грипп, синусит, инфекции мочевого тракта, назофарингит, фарингит; нечастые - туберкулез (в том числе диссеминированный туберкулез), дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, вирусная инфекция, простой герпес, вирусный гастроэнтерит; редкие - сепсис, туберкулез центральной нервной системы (ЦНС)^а, энцефалит^а, некротизирующий фасциит^а, криптококковый менингит^а, диссеминированный туберкулез, уросепсис^а, пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jiroveci</i>, пневмококковая пневмония^а, бактериальная пневмония, стафилококковая бактериемия^а, атипичная инфекция, вызванная микобактериями^а, инфекция, вызванная комплексом <i>Mycobacterium avium</i>^а, цитомегаловирусная инфекция, бактериемия^а, бактериальный артрит^б. Среди пациентов, принимавших Яквинус, частота серьезных инфекций была выше у лиц старше 65 лет, чем у лиц младше 65 лет. Со стороны сердечно-сосудистой системы: частые - повышение артериального давления; нечастые – венозная тромбоэмболия^д.	реакции представлены в порядке снижения серьезности. Инфекционные и паразитарные заболевания: частые - пневмония, опоясывающий герпес, бронхит, грипп, синусит, инфекции мочевого тракта, назофарингит, фарингит; нечастые - туберкулез (в том числе диссеминированный туберкулез), дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, вирусная инфекция, простой герпес, вирусный гастроэнтерит; редкие - сепсис, туберкулез центральной нервной системы (ЦНС)^а, энцефалит^а, некротизирующий фасциит^а, криптококковый менингит^а, диссеминированный туберкулез, уросепсис^а, пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jiroveci</i>, пневмококковая пневмония^а, бактериальная пневмония, стафилококковая бактериемия^а, атипичная инфекция, вызванная микобактериями^а, инфекция, вызванная комплексом <i>Mycobacterium avium</i>^а, цитомегаловирусная инфекция, бактериемия^а, бактериальный артрит^б. Среди пациентов, принимавших Яквинус, частота серьезных инфекций была выше у лиц старше 65 лет, чем у лиц младше 65 лет. Со стороны сердечно-сосудистой системы: частые - повышение артериального давления; нечастые – венозная тромбоэмболия^д. Со стороны пищеварительной системы: частые - боль в животе, рвота, гастрит,
--	--

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 11

Со стороны пищеварительной системы: частые - боль в животе, рвота, гастрит, диарея, тошнота, диспепсия. Со стороны обмена веществ: частые - гиперлипидемия; нечастые - дислипидемия, дегидратация. Со стороны нервной системы: частые - головная боль; нечастые - парестезия. Психические расстройства: нечастые - бессонница. Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: частые - артралгии; нечастые - боль в мышцах и костях, тендинит, отек суставов, мышечное напряжение. Со стороны крови и лимфатической системы: частые - анемия; нечастые - лейкопения, нейтропения, лимфопения. Подтвержденные случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³ сопровождались увеличением частоты подвергавшихся лечению и серьезных инфекций. Не выявлено какой-либо четкой зависимости между нейтропенией и возникновением серьезных инфекций. Со стороны иммунной системы: нечастые – гиперчувствительность^Г Со стороны дыхательной системы: частые - кашель; нечастые - одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа. Со стороны кожных покровов: частые - сыпь; нечастые - кожный зуд, эритема. Со стороны печени и желчевыводящих	диарея, тошнота, диспепсия. Со стороны обмена веществ: частые - гиперлипидемия; нечастые - дислипидемия, дегидратация. Со стороны нервной системы: частые - головная боль; нечастые - парестезия. Психические расстройства: нечастые - бессонница. Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: частые - артралгии; нечастые - боль в мышцах и костях, тендинит, отек суставов, мышечное напряжение. Со стороны крови и лимфатической системы: частые - анемия; нечастые - лейкопения, нейтропения, лимфопения. Подтвержденные случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³ сопровождались увеличением частоты подвергавшихся лечению и серьезных инфекций. Не выявлено какой-либо четкой зависимости между нейтропенией и возникновением серьезных инфекций. Со стороны иммунной системы: нечастые – гиперчувствительность^Г Со стороны дыхательной системы: частые - кашель; нечастые - одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа. Со стороны кожных покровов: частые - сыпь; нечастые - кожный зуд, эритема. Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечастые - жировой гепатоз. Доброкачественные, злокачественные и
---	--

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 12

путей: нечастые - жировой гепатоз.

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

Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях: частые - повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), КФК, холестерина крови (в клинических исследованиях впервые отмечались после первого месяца терапии и в дальнейшем оставались стабильными), повышение массы тела; *нечастые* - повышение активности ферментов печени, повышение активности трансаминаз, повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушение функциональных проб печени, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). При повышении активности печеночных ферментов снижение дозы сопутствующего БПВП, отмена или снижение дозы препарата Яквинус приводила к уменьшению или нормализации данного параметра.

Общие нарушения и реакции в месте введения: частые - лихорадка, утомляемость, периферические отеки.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: нечастые - растяжение связок, растяжение мышц.

^а Нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы только в открытых, долгосрочных, дополнительных исследованиях; поэтому

неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечастые - рак кожи, не связанный с меланомой^В.

Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях: частые - повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), КФК, холестерина крови (в клинических исследованиях впервые отмечались после первого месяца терапии и в дальнейшем оставались стабильными), повышение массы тела; *нечастые* - повышение активности ферментов печени, повышение активности трансаминаз, повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушение функциональных проб печени, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). При повышении активности печеночных ферментов снижение дозы сопутствующего БПВП, отмена или снижение дозы препарата Яквинус приводила к уменьшению или нормализации данного параметра.

Общие нарушения и реакции в месте введения: частые - лихорадка, утомляемость, периферические отеки.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: нечастые - растяжение связок, растяжение мышц.

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

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 13

была оценена частота этих нежелательных лекарственных реакций в ходе рандомизированных исследований фазы 3. ^б Частоту бактериальных артритов определяли по комбинированной частоте для предпочтительного термина бактериального и инфекционного артритов. ^в Рак кожи, не связанный с меланомой, был установлен в качестве нежелательной лекарственной реакции в 2013 г.; Рак кожи, не связанный с меланомой, не является предпочтительным термином: частота определяется путем комбинирования частот для предпочтительных терминов базальноклеточный рак и плоскоклеточный рак кожи. ^г Данные спонтанных сообщений (наблюдались такие реакции, как ангионевротический отек и крапивница). Некоторые реакции наблюдались также в рамках клинических исследований. ^д Венозная тромбоэмболия включает в себя легочную эмболию и тромбоэмболию глубоких вен.	рандомизированных исследований фазы 3. ^б Частоту бактериальных артритов определяли по комбинированной частоте для предпочтительного термина бактериального и инфекционного артритов. ^в Рак кожи, не связанный с меланомой, был установлен в качестве нежелательной лекарственной реакции в 2013 г.; Рак кожи, не связанный с меланомой, не является предпочтительным термином: частота определяется путем комбинирования частот для предпочтительных терминов базальноклеточный рак и плоскоклеточный рак кожи. ^г Данные спонтанных сообщений (наблюдались такие реакции, как ангионевротический отек и крапивница). Некоторые реакции наблюдались также в рамках клинических исследований. ^д Венозная тромбоэмболия включает в себя легочную эмболию и тромбоэмболию глубоких вен.
Особые указания <i>Комбинированное применение с другими противоревматическими средствами</i> Применение препарата Яквинус не изучалось и его применения следует избегать у пациентов с ревматоидным артритом в комбинации с биологическими	Особые указания <i>Комбинированное применение с другими противоревматическими средствами</i> Применение препарата Яквинус не изучалось и его применения следует избегать у пациентов с ревматоидным артритом в комбинации с биологическими

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 14

базисными противоревматическими препаратами (БПРП), такими как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкина (ИЛ)-1R, антагонисты ИЛ-6R, моноклональные антитела к CD20, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты, например азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции. При применении препарата Яквинус в комбинации с МТТ наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений, чем при применении препарата Яквинус в виде монотерапии. Применение препарата Яквинус не изучалось и его применения следует избегать у пациентов пЮИА в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПРП), такими как антагонисты ИЛ-6R, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивными иммунодепрессантами, например азатиоприн и циклоспорин, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции. Применение препарата Яквинус не изучалось и его применения следует избегать у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом в комбинации с биологическими базисными	базисными противоревматическими препаратами (БПРП), такими как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкина (ИЛ)-1R, антагонисты ИЛ-6R, моноклональные антитела к CD20, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты, например азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции. При применении препарата Яквинус в комбинации с МТТ наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений, чем при применении препарата Яквинус в виде монотерапии. Применение препарата Яквинус не изучалось и его применения следует избегать у пациентов пЮИА в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами (БПРП), такими как антагонисты ИЛ-6R, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивными иммунодепрессантами, например азатиоприн и циклоспорин, поскольку существует риск усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции. Применение препарата Яквинус не изучалось и его применения следует избегать у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом в комбинации с биологическими базисными
---	---

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 15

противоревматическими препаратами (БПРП) или высокоактивными иммунодепрессантами, например азатиоприн и циклоспорин. <i>Общие инфекции</i> Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми на фоне применения тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом, были инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит (4,1 % и 3,4 %, соответственно). Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми в течение первых 12-16 недель терапии тофацитинибом пациентов с псориазом, были назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит в 7 % и 8 % случаев при применении 5 мг и 10 мг тофацитиниба два раза в сутки, соответственно и инфекции верхних дыхательных путей в 4 % и 5 % случаев при применении 5 мг и 10 мг тофацитиниба два раза в сутки, соответственно). <i>Серьезные инфекции</i> У пациентов, 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	противоревматическими препаратами (БПРП) или высокоактивными иммунодепрессантами, например азатиоприн и циклоспорин. <i>Общие инфекции</i> Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми на фоне применения тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом, были инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит (4,1 % и 3,4 %, соответственно). Наиболее частыми инфекциями, отмечаемыми в течение первых 12-16 недель терапии тофацитинибом пациентов с псориазом, были назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит в 7 % и 8 % случаев при применении 5 мг и 10 мг тофацитиниба два раза в сутки, соответственно и инфекции верхних дыхательных путей в 4 % и 5 % случаев при применении 5 мг и 10 мг тофацитиниба два раза в сутки, соответственно). <i>Серьезные инфекции</i> У пациентов, 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, инфекцию
--	--

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 16

подкожной клетчатки, опоясывающий герпес, инфекцию мочевых путей, дивертикулит и аппендицит. Из числа оппортунистических инфекций при применении препарата Яквинус отмечены случаи развития туберкулеза и других микобактериальных инфекций, криптококкоза, гистоплазмоза, кандидоза пищевода, опоясывающего лишая с поражением различных дерматомов, цитомегаловирусной инфекции, ВК-вирусной инфекции и листериоза. У некоторых пациентов с ревматоидным артритом отмечали диссеминированные заболевания чаще всего при одновременном применении иммуномодуляторов – метотрексата или глюкокортикостероидов, которые сами по себе и в дополнение к основному заболеванию ревматоидному артриту могут predispose к развитию инфекций. Также возможно развитие и иных серьезных инфекций, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, кокцидиомикоза). 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,	мочевыводящих путей, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес, бронхит, септический шок, дивертикулит, гастроэнтерит, аппендицит и сепсис. Из числа оппортунистических инфекций при применении препарата Яквинус отмечены случаи развития туберкулеза и других микобактериальных инфекций, криптококкоза, гистоплазмоза, кандидоза пищевода, опоясывающего лишая с поражением различных дерматомов, цитомегаловирусной инфекции, ВК-вирусной инфекции и листериоза. У некоторых пациентов с ревматоидным артритом отмечали диссеминированные заболевания чаще всего при одновременном применении иммуномодуляторов – метотрексата или глюкокортикостероидов, которые сами по себе и в дополнение к основному заболеванию ревматоидному артриту могут predispose к развитию инфекций. Также возможно развитие и иных серьезных инфекций, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, кокцидиомикоза). В одном крупном рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших тофацитиниб, по
---	--

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 17

у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу или микозам, а также у пациентов с предрасположенностью к развитию инфекции. Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии препаратом Яквинус. Яквинус следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис, до тех пор, пока не будет установлен контроль над состоянием пациента. При развитии новой инфекции на фоне применения препарата Яквинус пациент подлежит быстрому и полному диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, страдающим иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение. Поскольку пожилые пациенты и пациенты с сахарным диабетом обычно характеризуются более высокой частотой развития инфекций, в подобных случаях также следует соблюдать осторожность. Также рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с хроническими заболеваниями легких, так как они могут быть более подвержены инфекциям. В клинических исследованиях и во время пострегистрационного применения	сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось дозозависимое увеличение числа серьезных инфекций. Некоторые из этих серьезных инфекций привели к смертельному исходу. В исследовании также сообщалось об оппортунистических инфекциях. Яквинус не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Перед применением препарата Яквинус следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией, после контакта с больным туберкулезом наличием тяжелой или оппортунистической инфекции в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу или микозам, а также у пациентов с предрасположенностью к развитию инфекции. Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии препаратом Яквинус. Яквинус следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис, до тех пор, пока не будет установлен контроль над состоянием пациента. При развитии новой инфекции на фоне применения препарата Яквинус пациент подлежит быстрому и полному диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, страдающим
---	---

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 18

препарата сообщалось о случаях развития интерстициального заболевания легких (в некоторых случаях с летальным исходом) у пациентов, получающих терапию препаратом Яквинус, ингибитором янус-киназ. Тем не менее, роль ингибирования янус-киназы неизвестна. Риск инфекции может повышаться при увеличении степени тяжести лимфопении. В этом случае при оценке индивидуального риска развития инфекции следует принимать во внимание количество лимфоцитов. Условия отмены препарата и критерии контроля лимфопении описаны в разделе «Способ применения и дозы». <i>Туберкулез</i> Перед применением препарата Яквинус следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с туберкулезом в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу. Перед применением препарата Яквинус следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями. Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии препаратом Яквинус подлежат стандартной антимикобактериальной терапии. Перед началом терапии препаратом Яквинус у пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, при	иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение. Поскольку пожилые пациенты и пациенты с сахарным диабетом обычно характеризуются более высокой частотой развития инфекций, в подобных случаях также следует соблюдать осторожность. Также рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с хроническими заболеваниями легких, так как они могут быть более подвержены инфекциям. В клинических исследованиях и во время пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития интерстициального заболевания легких (в некоторых случаях с летальным исходом) у пациентов, получающих терапию препаратом Яквинус, ингибитором янус-киназ. Тем не менее, роль ингибирования янус-киназы неизвестна. Риск инфекции может повышаться при увеличении степени тяжести лимфопении. В этом случае при оценке индивидуального риска развития инфекции следует принимать во внимание количество лимфоцитов. Условия отмены препарата и критерии контроля лимфопении описаны в разделе «Способ применения и дозы». <i>Туберкулез</i> Перед применением препарата Яквинус следует оценить соотношение риск/польза
--	---

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 19

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. <i>Реактивация вирусных инфекций</i> Реактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях препарата Яквинус. В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших терапию препаратом Яквинус. Влияние препарата Яквинус на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатиты В и С исключили из клинических исследований. Перед началом терапии препаратом Яквинус	от терапии у пациентов с туберкулезом в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу. Перед применением препарата Яквинус следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями. Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии препаратом Яквинус подлежат стандартной антимикобактериальной терапии. Перед началом терапии препаратом Яквинус у пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, при отсутствии подтверждения адекватного курса противотуберкулезной терапии, а также у пациентов с отрицательным результатом исследования на латентный туберкулез, но наличием факторов риска туберкулезной инфекции, следует провести соответствующую противотуберкулезную терапию. При принятии решения относительно необходимости проведения противотуберкулезной терапии у каждого конкретного пациента рекомендуется проконсультироваться с фтизиатром. Пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития признаков туберкулеза, включая пациентов с отрицательным результатом теста на латентный туберкулез до начала терапии. <i>Реактивация вирусных инфекций</i>
---	--

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 20

следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита. В клинических исследованиях препарата Яквинус у представителей японской и корейской национальностей отмечаются более частые случаи развития опоясывающего герпеса, чем у представителей других национальностей. Частота появления опоясывающего герпеса может увеличиться у пациентов с длительным анамнезом ревматоидного артрита, которые ранее получали два и более биологических БПВП; у пациентов с АЧН менее 1000 клеток/мм³. <i>Венозная тромбоэмболия</i> Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) наблюдалась у пациентов, принимавших препарат Яквинус в клинических исследованиях и пострегистрационных отчетах. В одном крупном текущем рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, с хотя бы одним сердечно-сосудистым фактором риска, пациенты получали лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки или ингибитором ФНО. В данном исследовании наблюдалось дозозависимое повышение частоты развития легочной эмболии (ЛЭ) у пациентов, которые получали терапию тофацитинибом в сравнении с терапией ингибиторами ФНО (см. раздел «Побочное	Реактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях препарата Яквинус. В одном крупном рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдалось увеличение случаев опоясывающего герпеса по сравнению с ингибитором ФНО. В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших терапию препаратом Яквинус. Влияние препарата Яквинус на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатиты В и С исключили из клинических исследований. Перед началом терапии препаратом Яквинус следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита. В клинических исследованиях препарата Яквинус у представителей японской и корейской национальностей отмечаются более частые случаи развития опоясывающего герпеса, чем у представителей других национальностей. Частота появления опоясывающего герпеса
--	---

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 21

действие». Многие случаи ЛЭ были серьезными и некоторые случаи имели летальный исход. Случаи ЛЭ в этом исследовании были зарегистрированы чаще у пациентов, принимающих тофацитиниб, по сравнению с другими исследованиями тофацитиниба (см. раздел «Побочное действие»). Случаи тромбоза глубоких вен (ТГВ) наблюдались во всех трех группах пациентов данного исследования (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбозмболических явлений до начала лечения и периодически во время лечения. Необходимо применять препарат Яквинус с осторожностью у пациентов, имеющих факторы риска (см. раздел «Способ применения»). Необходимо безотлагательно проводить оценку пациентов с признаками и симптомами ВТЭ и отменить тофацитиниб у пациентов с подозреваемым ВТЭ, вне зависимости от применяемой дозы или показания. <i>Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания (за исключением рака кожи, не относящиеся к меланоме (РКНМ))</i> Перед началом терапии пациентов с существующим злокачественным новообразованием или данными о злокачественном новообразовании в анамнезе, кроме излеченного	может увеличиться у пациентов с длительным анамнезом ревматоидного артрита, которые ранее получали два и более биологических БПВП; у пациентов с АЧН менее 1000 клеток/мм³. <i>Венозная тромбозмболия</i> Венозная тромбозмболия (ВТЭ) наблюдалась у пациентов, принимавших препарат Яквинус в клинических исследованиях и пострегистрационных отчетах. В одном крупном рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, с хотя бы одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска, пациенты получали лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки, тофацитинибом в дозе 10 мг два раза в сутки или ингибитором ФНО. В данном исследовании наблюдалось дозозависимое повышение частоты развития легочной эмболии (ЛЭ) у пациентов, которые получали терапию тофацитинибом в сравнении с терапией ингибиторами ФНО (см. раздел «Побочное действие»). Многие случаи ЛЭ были серьезными и некоторые случаи имели летальный исход. Случаи ЛЭ в этом исследовании были зарегистрированы чаще у пациентов, принимающих тофацитиниб, по сравнению с другими исследованиями тофацитиниба (см. раздел «Побочное действие»). Случаи тромбоза глубоких вен (ТГВ) наблюдались во всех трех группах
---	--

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 22

немеланомного рака кожи (НМРК), или при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Яквинус у пациентов со злокачественным новообразованием следует учитывать риски и преимущества лечения препаратом Яквинус. Существует возможность, что Яквинус влияет на защиту организма от злокачественных новообразований. <i>Анкилозирующий спондилоартрит</i> В комбинированной популяции безопасности, состоящей из 1 плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 и 1 плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 3 среди пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом у 420 пациентов, получавших препарат Яквинус до 48 недель (233 пациенто-лет наблюдения), не были выявлены злокачественные новообразования, за исключением рака кожи, не относящегося к меланоме (РКНМ). У пациентов, получавших лечение препаратом Яквинус, были зарегистрированы случаи лимфомы. Несмотря на то, что у пациентов с ревматоидным артритом, особенно с высокоактивной формой заболевания, и у пациентов с псориазом может наблюдаться более высокий риск (в несколько раз выше) развития лимфомы по сравнению с общей популяцией, роль препарата Яквинус, если таковая имеется, в развитии лимфомы не	пациентов данного исследования (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбозных явлений до начала лечения и периодически во время лечения. Необходимо применять препарат Яквинус с осторожностью у пожилых пациентов и у пациентов, имеющих другие факторы риска (см. раздел «Способ применения»). Необходимо безотлагательно проводить оценку пациентов с признаками и симптомами ВТЭ и отменить тофацитиниб у пациентов с подозреваемым ВТЭ, вне зависимости от применяемой дозы или показания. <i>Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)</i> В одном крупном рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний пациенты получали тофацитиниб 5 мг два раза в день, тофацитиниб 10 мг два раза в день или ингибитор ФНО. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE), включая инфаркт миокарда, наблюдались во всех трех группах лечения в этом исследовании. У пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО наблюдалось увеличение числа
--	---

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 23

установлена. В клинических исследованиях и пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая (но не ограничиваясь) рак легких, рак груди, меланомы, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы. Влияние терапии препаратом Яквинус на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно. <i>Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)</i> Сообщалось о случаях развития РКНМ у пациентов, получающих терапию тофацитинибом. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи. Тофацитиниб в дозировке 10 мг два раза в день противопоказан пациентам с высоким риском легочной эмболии (см. раздел «Противопоказания»). Дополнительными факторами риска, которые следует учитывать при определении риска развития ЛЭ у пациента, являются пожилой возраст, ожирение, курение и иммобилизация. <i>Случаи перфорации органов ЖКТ</i> В клинических исследованиях описаны случаи перфорации органов ЖКТ, хотя роль ингибирования янус-киназы при этих явлениях неизвестна. Такие случаи в основном были описаны как перфорация дивертикула, перитонит, абсцесс в	нефатальных инфарктов миокарда. MACE, включая, инфаркт миокарда, чаще встречались у пожилых пациентов и пациентов, которые курят в настоящее время или в прошлом. Следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов, пациентов, которые курят в настоящее время или в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. <i>Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания (за исключением рака кожи, не относящиеся к меланоме (РКНМ))</i> Перед началом терапии пациентов с существующим злокачественным новообразованием или данными о злокачественном новообразовании в анамнезе, кроме излеченного немеланомного рака кожи (НМРК), или при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Яквинус у пациентов со злокачественным новообразованием следует учитывать риски и преимущества лечения препаратом Яквинус. Существует возможность, что Яквинус влияет на защиту организма от злокачественных новообразований. <i>Анкилозирующий спондилоартрит</i> В комбинированной популяции безопасности, состоящей из 1 плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 и 1 плацебо-контролируемого клинического
--	--

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 24

брюшной полости и аппендицит. Все пациенты с ревматоидным артритом, у которых развилась перфорация органов ЖКТ, получали сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или глюкокортикоидами. Относительный вклад сопутствующей терапии и применения препарата Яквинус при развитии перфорации органов ЖКТ неизвестен. Частота развития таких осложнений у пациентов с псориазом, согласно данным клинических исследований, составляет 0,09 случаев/100 пациенто-лет. Яквинус следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ. В клинических исследованиях анкилозирующего спондилоартрита не было выявлено случаев перфорации органов ЖКТ среди 420 пациентов, получавших препарат Яквинус в течение до 48 недель (233 пациенто-лет наблюдения). <i>Риск сердечно-сосудистых заболеваний</i> Пациенты с ревматоидным артритом подвержены повышенному риску возникновения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, и у таких пациентов следует контролировать факторы	исследования фазы 3 среди пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом у 420 пациентов, получавших препарат Яквинус до 48 недель (233 пациенто-лет наблюдения), не были выявлены злокачественные новообразования, за исключением рака кожи, не относящегося к меланоме (РКНМ). У пациентов, получавших лечение препаратом Яквинус, были зарегистрированы случаи лимфомы и у пациентов, получавших препарат Яквинус в большом рандомизированном исследовании PASS, у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на то, что у пациентов с ревматоидным артритом, особенно с высокоактивной формой заболевания, и у пациентов с псориазом может наблюдаться более высокий риск (в несколько раз выше) развития лимфомы по сравнению с общей популяцией, роль препарата Яквинус, если таковая имеется, в развитии лимфомы не установлена. Рак легких наблюдался у пациентов, получавших препарат Яквинус. Рак легких также наблюдался у пациентов, получавших препарат Яквинус, в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний; увеличение случаев рака
--	---

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 25

риска (например, артериальную гипертензию и гиперлипидемию) в рамках обычного стандартного лечения. <i>Ферменты печени</i> При лечении препаратом Яквинус у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения уровней печеночных ферментов. Следует с вниманием подходить к вопросу о начале лечения препаратом Яквинус у пациентов с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), особенно при начале применения препарата в комбинации с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как метотрексат. После начала лечения для выявления потенциальных случаев лекарственного поражения печени рекомендуется осуществлять на постоянной основе контроль биохимических показателей функции печени и быстро устанавливать возможные причины повышения уровней печеночных ферментов. Если подозревается лекарственное поражение печени, лечение препаратом Яквинус следует приостановить до исключения этого диагноза. <i>Гиперчувствительность</i> У пациентов, принимающих препарат Яквинус, наблюдались такие реакции гиперчувствительности как ангионевротический отек и крапивница. Некоторые случаи оценивались как	легких наблюдалось у пациентов, получавших препарат Яквинус 10 мг два раза в день по сравнению с ингибитором ФНО. Из 30 случаев рака легких, зарегистрированных в исследовании у пациентов, принимавших тофацитиниб, все, кроме 2, были у пациентов, которые курили в настоящее время или в прошлом. Пациенты с ревматоидным артритом могут подвергаться более высокому риску развития рака легких, чем общая популяция. В клинических исследованиях и пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая (но не ограничиваясь), рак груди, меланомы, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы. Влияние терапии препаратом Яквинус на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов пожилого возраста, пациентов, которые курят или курили в прошлом, а также пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований. В большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось увеличение злокачественных
--	---

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 26

серьезные. Большинство реакций возникало у пациентов с множественной аллергией в анамнезе. В случае возникновения серьезной реакции гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить применение тофацитиниба до выявления потенциальной причины или причин. <i>Лабораторные показатели</i> Лимфоциты: случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³ были связаны с увеличением частоты серьезных инфекций, которые потребовали терапии. Не рекомендуется начинать терапию препаратом Яквинус у пациентов с низким числом лимфоцитов (т. е. менее 500 клеток/мм³). Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³, лечение препаратом Яквинус не рекомендуется. Уровень лимфоцитов необходимо контролировать на исходном уровне и затем каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»). Нейтрофилы: лечение препаратом Яквинус сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (< 2000 клеток/мм³) по сравнению с плацебо. Начинать лечение препаратом Яквинус пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН менее 1000 клеток/мм³) не рекомендуется. У пациентов, получающих препарат Яквинус в дозировке 10 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500-	новообразований (за исключением РКНМ) у пациентов, получавших препарат Яквинус, по сравнению с ингибитором ФНО. Злокачественные новообразования (за исключением РКНМ) чаще встречались у пожилых пациентов и у пациентов, которые курили в настоящее время или в прошлом. <i>Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)</i> Сообщалось о случаях развития РКНМ у пациентов, получающих терапию тофацитинибом. РКНМ также были зарегистрированы в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В этом исследовании у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с ингибитором ФНО, наблюдалось увеличение общего количества РКНМ, включая плоскоклеточный рак кожи. Поскольку частота РКНМ выше у пожилых людей и у пациентов с анамнезом РКНМ, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи. Тофацитиниб в дозировке 10 мг два раза в день противопоказан пациентам с высоким риском легочной эмболии (см. раздел «Противопоказания»). Дополнительными
---	---

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 27

1000 клеток/мм³ следует снизить дозу препарата Яквинус до 5 мг два раза в день до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм³. У пациентов, получающих препарат Яквинус в дозировке 5 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм³ следует прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм³. У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм³ лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать на исходном уровне и после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие»). Гемоглобин: не рекомендуется начинать терапию препаратом Яквинус у пациентов с низким уровнем гемоглобина (менее 9 г/дл). Лечение препаратом Яквинус следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл, либо при снижении уровня гемоглобина на 2 г/дл и более на фоне лечения. Гемоглобин следует контролировать на начальном этапе терапии, после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»). Липиды: лечение препаратом Яквинус сопровождается повышением уровня липидов крови — общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).	факторами риска, которые следует учитывать при определении риска развития ЛЭ у пациента, являются пожилой возраст, ожирение, курение и иммобилизация. <i>Случаи перфорации органов ЖКТ</i> В клинических исследованиях в том числе в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний описаны случаи перфорации органов ЖКТ. Роль ингибирования янус-киназы при этих явлениях неизвестна. Такие случаи в основном были описаны как перфорация дивертикула, перитонит, абсцесс в брюшной полости и аппендицит. Все пациенты с ревматоидным артритом, у которых развилась перфорация органов ЖКТ, получали сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или глюкокортикоидами. Относительный вклад сопутствующей терапии и применения препарата Яквинус при развитии перфорации органов ЖКТ неизвестен. Частота развития таких осложнений у пациентов с псориазом, согласно данным клинических исследований, составляет 0,09 случаев/100 пациенто-лет. Яквинус следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в
--	---

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 28

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. <i>Вакцинации</i> Информация по вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим Яквинус, до настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом Яквинус. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Яквинус все пациенты выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. Промежуток между вакцинацией живыми вакцинами и началом терапии тофацитинибом должен соответствовать имеющимся руководствам по вакцинации в отношении пациентов, получающих терапию иммуномодулирующими средствами. Согласно этим руководствам, если вводится живая вакцина от опоясывающего герпеса (herpes zoster), ее следует вводить только пациентам с документированным в анамнезе случаем заболевания ветряной оспой или пациентам, серопозитивным в	анамнезе). Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ. В клинических исследованиях анкилозирующего спондилоартрита не было выявлено случаев перфорации органов ЖКТ среди 420 пациентов, получавших препарат Яквинус в течение до 48 недель (233 пациенто-лет наблюдения). <i>Переломы</i> Переломы наблюдались у пациентов, получавших препарат Яквинус в клинических исследованиях и в пострегистрационный период. В контролируемых клинических исследованиях фазы 3 у пациентов с РА в течение периода от 0 до 3 месяцев частота переломов у пациентов, получавших препарат Яквинус 5 мг два раза в день, Яквинус 10 мг два раза в день и плацебо составляла 2,11, 2,56 и 4,43 пациентов с событиями на 100 PYs, соответственно. В большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний переломы наблюдались в группах лечения препаратом Яквинус и ингибиторами ФНО. Следует проявлять осторожность у пациентов с известными факторами риска переломов, таких как пожилые пациенты, пациенты женского пола и пациенты,
---	--

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 29

отношении вируса ветряной оспы. Вакцинацию следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими средствами, такими как тофацитиниб. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> В клинических исследованиях препарат Яквинус не изучали у пациентов с исходным клиренсом креатинина менее 40 мл/мин (расчет производился по формуле Кокрофта-Голта) (см. раздел «Противопоказания»). <i>Пациенты пожилого возраста</i> Пациенты пожилого возраста, в целом, подвержены повышенному риску возникновения нежелательных явлений, которые имеют более тяжелую степень, поэтому при лечении пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность (см. раздел «Побочное действие»).	принимающие кортикостероиды. <i>Риск сердечно-сосудистых заболеваний</i> Пациенты с ревматоидным артритом подвержены повышенному риску возникновения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, и у таких пациентов следует контролировать факторы риска (например, артериальную гипертензию и гиперлипидемию) в рамках обычного стандартного лечения. <i>Ферменты печени</i> При лечении препаратом Яквинус у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения уровней печеночных ферментов. Следует с вниманием подходить к вопросу о начале лечения препаратом Яквинус у пациентов с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), особенно при начале применения препарата в комбинации с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как метотрексат. После начала лечения для выявления потенциальных случаев лекарственного поражения печени рекомендуется осуществлять на постоянной основе контроль биохимических показателей функции печени и быстро устанавливать возможные причины повышения уровней печеночных ферментов. Если подозревается лекарственное поражение печени, лечение препаратом Яквинус следует приостановить
--	---

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 30

	до исключения этого диагноза. <i>Гиперчувствительность</i> У пациентов, принимающих препарат Яквинус, наблюдались такие реакции гиперчувствительности как ангионевротический отек и крапивница. Некоторые случаи оценивались как серьезные. Большинство реакций возникало у пациентов с множественной аллергией в анамнезе. В случае возникновения серьезной реакции гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить применение тофацитиниба до выявления потенциальной причины или причин. <i>Лабораторные показатели</i> Лимфоциты: случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³ были связаны с увеличением частоты серьезных инфекций, которые потребовали терапии. Не рекомендуется начинать терапию препаратом Яквинус у пациентов с низким числом лимфоцитов (т. е. менее 500 клеток/мм³). Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³, лечение препаратом Яквинус не рекомендуется. Уровень лимфоцитов необходимо контролировать на исходном уровне и затем каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»). Нейтрофилы: лечение препаратом Яквинус сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (< 2000 клеток/мм³)
--	---

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 31

	по сравнению с плацебо. Начинать лечение препаратом Яквинус пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧН менее 1000 клеток/мм³) не рекомендуется. У пациентов, получающих препарат Яквинус в дозировке 10 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм³ следует снизить дозу препарата Яквинус до 5 мг два раза в день до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм³. У пациентов, получающих препарат Яквинус в дозировке 5 мг два раза в день, со стойким снижением АЧН до 500-1000 клеток/мм³ следует прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мм³. У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм³ лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать на исходном уровне и после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие»). Гемоглобин: не рекомендуется начинать терапию препаратом Яквинус у пациентов с низким уровнем гемоглобина (менее 9 г/дл). Лечение препаратом Яквинус следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл, либо при снижении уровня гемоглобина на 2 г/дл и более на фоне лечения. Гемоглобин следует контролировать на начальном этапе терапии, после 4–8 недель терапии, а затем
--	--

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 32

	каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»). Липиды: лечение препаратом Яквинус сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Повышение общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП также было зарегистрировано в большом рандомизированном исследовании PASS у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, по крайней мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. 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. <i>Вакцинации</i> Информация по вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим Яквинус, до настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом Яквинус. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Яквинус все пациенты выполнили необходимую
--	--

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 33

	иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. Промежуток между вакцинацией живыми вакцинами и началом терапии тофацитинибом должен соответствовать имеющимся руководствам по вакцинации в отношении пациентов, получающих терапию иммуномодулирующими средствами. Согласно этим руководствам, если вводится живая вакцина от опоясывающего герпеса (herpes zoster), ее следует вводить только пациентам с документированным в анамнезе случаем заболевания ветряной оспой или пациентам, серопозитивным в отношении вируса ветряной оспы. Вакцинацию следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими средствами, такими как тофацитиниб. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> В клинических исследованиях препарат Яквинус не изучали у пациентов с исходным клиренсом креатинина менее 40 мл/мин (расчет производился по формуле Кокрофта-Голта) (см. раздел «Противопоказания»). <i>Пациенты пожилого возраста</i> Пациенты пожилого возраста, в целом, подвержены повышенному риску возникновения нежелательных явлений, которые имеют более тяжелую степень, поэтому при лечении пациентов пожилого
--	--

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 34

	возраста следует соблюдать осторожность (см. раздел «Побочное действие»).
Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителя Пфайзер Инк., США 235 Ист 42-ая Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США <i>В случае осуществления полного производственного цикла в Германии, на заводе Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия.</i> Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»: 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: + 7 (495) 287-5000 Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067 <i>В случае осуществления полного производственного цикла в России, на заводе ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Российская Федерация (для дозировки 5 мг)</i> Претензии потребителей направлять по адресу: 1) ООО «Пфайзер Инновации» 123317 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: + 7 (495) 287-5000 Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067 2) ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Российская Федерация. 192102, г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, корп. 2, лит. А, Российская Федерация.	Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителя Пфайзер Инк., США 235 Ист 42-ая Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США <i>В случае осуществления полного производственного цикла в Германии, на заводе Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия.</i> Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»: 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: + 7 (495) 287-5000 Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067 <i>В случае осуществления полного производственного цикла в России, на заводе ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Российская Федерация (для дозировки 5 мг)</i> Претензии потребителей направлять по адресу: 1) ООО «Пфайзер Инновации» 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: + 7 (495) 287-5000 Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067 2) ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Российская Федерация. 192102, г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, корп. 2, лит. А, Российская Федерация.

Изменение № 1 к инструкции ЛП 002026-230721 С. 35

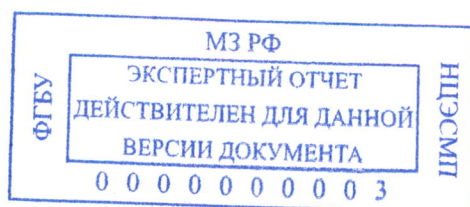
Телефон: (+7 812) 710-82-2

Телефон: (+7 812) 710-82-2

Руководитель отдела регистрации
ООО «Пфайзер Инновации»



Осипова С.А.



14 16 70