ЛП-№(005239)-(РГ-RU) от 12.10.2026

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тофацитиниб.

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг тофацитиниба (в виде цитрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг тофацитиниба (в виде цитрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-красного цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР показан к применению по следующим показаниям:

Ревматоидный артрит

Тофацитиниб в комбинации с метотрексатом (МТ) показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом (РА) с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) или с их непереносимостью. Тофацитиниб можно применять в виде монотерапии в случае непереносимости МТ или в случаях, когда лечение МТ нецелесообразно (см. разделы 4.4 и 4.5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Псориатический артрит

Тофацитиниб в комбинации с МТ показан для лечения взрослых пациентов с активным псориатическим артритом (ПсА) с неадекватным ответом на один или несколько БПВП или с их непереносимостью.

Анкилозирующий спондилоартрит

Тофацитиниб показан для лечения взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС) с неадекватным ответом на традиционную терапию.

Язвенный колит

Тофацитиниб показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с неадекватным ответом, потерей ответа или непереносимостью стандартной терапии или биологических средств.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Тофацитиниб показан для лечения активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (пЮИА) (полиартрит с положительным [RF+] или отрицательным [RF–] ревматоидным фактором и распространенный олигоартрит) и ювенильного ПсА у пациентов в возрасте 2 лет и старше с неадекватным ответом на предыдущую терапию БПВП.

Тофацитиниб может назначаться в комбинации с МТ или в виде монотерапии в случае непереносимости МТ или в тех случаях, когда продолжение лечения с применением МТ нецелесообразно.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 у госпитализированных взрослых пациентов с легким/среднетяжелым течением и факторами риска тяжелого течения при наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ1-2, но не получающих инвазивную или неинвазивную вентиляцию или экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно назначаться и контролироваться врачами-специалистами, имеющими опыт диагностики и лечения заболеваний, при которых показано применение тофацитиниба.

Режим дозирования

Ревматоидный артрит и псориатический артрит

Рекомендуемая доза составляет 5 мг 2 раза в сутки, эту дозу не следует превышать. При применении в комбинации с МТ коррекция дозы препарата не требуется.

Информацию о переходе с применения таблеток тофацитиниба, покрытых пленочной оболочкой, на тофацитиниб в таблетках с модифицированным высвобождением см. в таблице 1.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Таблица 1. Переход с применения тофацитиниба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, на тофацитиниб в таблетках с модифицированным высвобождением

Переход с применения тофацитиниба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, по 5 мг на тофацитиниб в таблетках с модифицированным высвобождением по 11 мг[a]	Переходить с приема тофацитиниба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, по 5 мг 2 раза в сутки на прием тофацитиниба в таблетках с модифицированным высвобождением по 11 мг 1 раз в сутки и обратно можно на следующий день после приема последней дозы любой из таблеток

[a] См. раздел 5.2 для сравнения фармакокинетики лекарственной формы с модифицированным высвобождением и лекарственной формы, покрытой пленочной оболочкой.

Анкилозирующий спондилоартрит

Рекомендуемая доза составляет 5 мг 2 раза в сутки.

Язвенный колит

Индукционная терапия

Рекомендуемая доза препарата составляет 10 мг 2 раза в сутки для индукционной терапии в течение 8 недель.

Пациенты, которые к неделе 8 не достигли достаточного терапевтического эффекта, могут продолжать прием препарата в индукционном режиме (10 мг 2 раза в сутки) еще 8 недель (то есть всего в течение 16 недель), после чего перейти на прием препарата в дозе 5 мг 2 раза в сутки в качестве поддерживающей терапии. Индукционную терапию тофацитинибом прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта к неделе 16.

Поддерживающая терапия

Рекомендуемая доза тофацитиниба для поддерживающей терапии составляет 5 мг 2 раза в сутки перорально.

Применение тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в сутки в качестве поддерживающей терапии не рекомендуется у пациентов с ЯК, у которых есть известные факторы риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ), основных нежелательных сердечно-сосудистых событий (ОНССС) и злокачественных новообразований, за исключением случаев, когда отсутствуют подходящие альтернативные методы лечения (см. разделы 4.4 и 4.8).

Для пациентов с ЯК, у которых нет повышенного риска ВТЭ, ОНССС и злокачественных новообразований (см. раздел 4.4), может рассматриваться применение тофацитиниба в дозе 10 мг перорально 2 раза в сутки, если у пациента наблюдается ослабление ответа на терапию тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в сутки и отсутствие ответа на альтернативные методы лечения ЯК, такие как терапия ингибиторами фактора некроза опухоли (ингибиторами ФНО). Тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки в качестве поддерживающей терапии следует применять в течение как можно более короткого периода времени. Следует применять наиболее низкую эффективную дозу, необходимую для поддержания терапевтического ответа.

Пациентам, ответившим на лечение тофацитинибом, можно уменьшить дозу и/или прекратить применение кортикостероидов в соответствии со стандартом терапии.

Повторный курс лечения при язвенном колите

В случае перерыва в лечении можно рассмотреть возможность возобновления терапии тофацитинибом. В случае потери ответа можно рассмотреть возможность повторной индукционной терапии тофацитинибом в дозе 10 мг 2 раза в сутки. В клинических

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

исследованиях (КИ) период перерыва в лечении продолжался до 1 года. Эффективность может быть восстановлена после 8 недель терапии с применением дозы 10 мг 2 раза в сутки.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит и ювенильный псориатический артрит (дети в возрасте от 2 до 18 лет)

Тофацитиниб можно применять в виде монотерапии или в комбинации с МТ.

Рекомендуемая доза для пациентов в возрасте 2 лет и старше основана на следующих весовых категориях:

Таблица 2. Доза тофацитиниба для лечения пациентов с пЮИА и ювенильным ПсА в возрасте 2 лет и старше

Масса тела (кг)	Режим дозирования
10 – <20	3,2 мг (3,2 мл раствора для приема внутрь) 2 раза в сутки
20 – <40	4 мг (4 мл раствора для приема внутрь) 2 раза в сутки
≥40	5 мг (5 мл раствора для приема внутрь или таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг) 2 раза в сутки

Пациенты с массой тела ≥40 кг, получавшие тофацитиниб в форме раствора 5 мл для приема внутрь 2 раза в сутки, могут быть переведены на тофацитиниб в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 5 мг 2 раза в сутки. Пациенты с массой тела <40 кг не могут быть переведены с тофацитиниба в форме раствора для приема внутрь на другую форму.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Рекомендуемая доза для взрослых пациентов составляет 10 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Тофацитиниб должен применяться только у госпитализированных пациентов и под наблюдением врачей-специалистов, имеющих опыт лечения данного заболевания. Если выписка из стационара происходит до завершения 14-дневного периода лечения, прием тофацитиниба следует прекратить.

2 таблетки препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 5 мг биоэквивалентны 1 таблетке препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы 1 таблетке препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР 10 мг.

Временное или полное прекращение терапии у взрослых и детей

При развитии у пациента серьезной инфекции лечение тофацитинибом следует приостановить до установления контроля над инфекцией.

Может потребоваться коррекция дозы или прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая лимфопению, нейтропению и анемию. Рекомендации по временному или полному прекращению терапии, приведенные в таблицах 3, 4 и 5 ниже, зависят от степени тяжести отклонений от нормы результатов лабораторных показателей (см. раздел 4.4).

Не рекомендуется начинать терапию препаратом у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов (АЧЛ) менее 750 клеток/мм^3.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Таблица 3. Низкое абсолютное число лимфоцитов

Низкое АЧЛ (см. раздел 4.4)	
Лабораторный показатель (клеток/мм^3)	**Рекомендация**
АЧЛ больше или равно 750	Доза должна быть сохранена.
АЧЛ 500–750	При стойком снижении этого показателя (2 последовательных значения в этом диапазоне при рутинном лабораторном исследовании) необходимо уменьшить дозу или приостановить прием препарата. Пациентам, получающим препарат в дозе 10 мг 2 раза в сутки, следует уменьшить дозу тофацитиниба до 5 мг 2 раза в сутки. Пациентам, получающим препарат в дозе 5 мг 2 раза в сутки, следует приостановить применение препарата. При повышении АЧЛ выше 750, терапию следует возобновить в соответствии с клиническими показаниями.
АЧЛ меньше 500	Если такое значение лабораторного показателя подтверждается при повторном анализе в течение 7 дней, прием препарата следует прекратить.

Не рекомендуется начинать терапию препаратом у взрослых пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000 клеток/мм^3. Не рекомендуется начинать терапию препаратом у детей с АЧН менее 1200 клеток/мм^3.

Таблица 4. Низкое абсолютное число нейтрофилов

Низкое АЧН (см. раздел 4.4)	
Лабораторный показатель (клеток/мм^3)	**Рекомендация**
АЧН больше 1000	Без изменений.
АЧН 500–1000	При стойком снижении в этом диапазоне (2 определенных подряд значения в пределах этого диапазона при стандартном лабораторном исследовании) следует снизить дозу или временно приостановить прием. Для пациентов, получающих препарат в дозе 10 мг 2 раза в сутки, уменьшить дозу препарата до 5 мг 2 раза в сутки. Для пациентов, получающих препарат в дозе 5 мг 2 раза в сутки, временно приостановить прием препарата. При АЧН более 1000 возобновить прием препарата в соответствии с клиническими показаниями.
АЧН меньше 500	Если такое значение лабораторного показателя подтверждается при повторном анализе в течение 7 дней, прием препарата следует прекратить.

Не рекомендуется начинать терапию препаратом у взрослых пациентов с уровнем гемоглобина менее 9 г/дл. Не рекомендуется начинать терапию препаратом у детей с уровнем гемоглобина менее 10 г/дл. Для показания «Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19» не рекомендуется начинать терапию у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Таблица 5. Низкое значение гемоглобина

Низкое значение гемоглобина (см. раздел 4.4)	
Лабораторный показатель (г/дл)	**Рекомендация**
≥9,0 г/дл и снижение на 2 г/дл или менее	Без изменений.
<8,0 г/дл или снижение более чем на 2 г/дл (подтверждено при повторной оценке)	Следует временно приостановить применение препарата до нормализации значений гемоглобина.

Взаимодействия

Общая суточная доза тофацитиниба должна быть снижена вдвое у пациентов, получающих мощные ингибиторы цитохрома P450 (CYP) 3A4 (например, кетоконазол), или один или более сопутствующих препаратов, которые приводят как к умеренному ингибированию изофермента CYP3A4, так и к мощному ингибированию изофермента CYP2C19 (например, флуконазол) (см. раздел 4.5) следующим образом:

- Пациентам, получающим дозу тофацитиниба 5 мг 2 раза в сутки, следует снизить ее до 5 мг 1 раз в сутки (взрослые пациенты и дети).
- Пациентам, получающим дозу тофацитиниба 10 мг 2 раза в сутки, следует снизить ее до 5 мг 2 раза в сутки (взрослые пациенты).

Только для детей: имеющиеся данные позволяют предположить, что клиническое улучшение наблюдается в течение 18 недель после начала терапии тофацитинибом. Следует тщательно пересмотреть вопрос о продолжении терапии, если у пациента не наблюдается клинического улучшения в течение этого периода времени.

Прекращение приема при анкилозирующем спондилоартрите

Имеющиеся данные позволяют предположить, что клиническое улучшение при АС наблюдается в течение 16 недель после начала лечения тофацитинибом. Следует тщательно пересмотреть вопрос о продолжении лечения, если у пациента не наблюдается клинического улучшения в течение этого периода времени.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется. Данные о применении препарата у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничены. О применении у пациентов в возрасте 65 лет и старше см. в разделе 4.4.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Таблица 6. Коррекция дозы при нарушении функции печени

Степень нарушения функции печени	**Классификация**	**Коррекция дозы при нарушении функции печени для таблеток различной силы действия**
Легкая степень	Класс А по классификации Чайлд – Пью	Коррекция дозы не требуется.
Умеренная степень	Класс В по классификации Чайлд – Пью	Дозу следует уменьшить до 5 мг 1 раз в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной функции печени составляет 5 мг 2 раза в сутки. Дозу следует уменьшить до 5 мг 2 раза в сутки, если рекомендуемая доза при нормальной функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

		составляет 10 мг 2 раза в сутки (см. раздел 5.2).
Тяжелая степень	Класс С по классификации Чайлд – Пью	Тофацитиниб не рекомендуется применять у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 4.3).

Пациенты с почечной недостаточностью

Таблица 7. Коррекция дозы при нарушении функции почек

Степень нарушения функции почек	**Клиренс креатинина**	**Коррекция дозы при нарушении функции почек для таблеток различной силы действия**
Легкая степень	50–80 мл/мин	Коррекция дозы не требуется.
Умеренная степень	30–49 мл/мин	Коррекция дозы не требуется.
Тяжелая степень (включая пациентов на гемодиализе)	<30 мл/мин	Если рекомендуемая доза при нормальной функции почек составляет 5 мг 2 раза в сутки, следует уменьшить дозу до 5 мг 1 раз в сутки. Если рекомендуемая доза при нормальной функции почек составляет 10 мг 2 раза в сутки, следует уменьшить дозу до 5 мг 2 раза в сутки. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек должны продолжать получать препарат в сниженной дозе даже после гемодиализа (см. раздел 5.2).

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

У пациентов с нарушениями функции почек умеренной или тяжелой степени коррекция дозы необходима (см. таблицу 8 ниже). У пациентов с нарушениями функции почек легкой степени коррекция дозы препарата не требуется.

Препарат ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР не рекомендуется принимать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Рекомендации по дозировке препарата для пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени представлены в таблице 8 ниже.

Таблица 8. Критерии коррекции дозы / Временного прекращения лечения / Прекращения лечения[a]

Лабораторный показатель/ Состояние/ Взаимодействие	**Значение**	**Рекомендации**
Лабораторные отклонения		
АЧЛ	≥250 клеток/мм^3	Без изменений
	<250 клеток/мм^3	Прекращение лечения
АЧН	≥500 клеток/мм^3	Без изменений
	<500 клеток/мм^3	Прекращение лечения
Гемоглобин	≥8,0 г/дл	Без изменений
	<8,0 г/дл	Прекращение лечения
Уровень трансаминаз	АЛТ или АСТ<5×ВГН	Без изменений
	АЛТ или АСТ≥5×ВГН	Временно прекратить лечение, провести обследование и рассмотреть возможность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лабораторный показатель/ Состояние/ Взаимодействие	**Значение**	**Рекомендации**
		отмены тофацитиниба
Белые кровяные клетки	≥1000 клеток/мм^3	Без изменений
	<1000 клеток/мм^3	Прекращение лечения
Особые категории пациентов		
Нарушение функции печени		
	Нарушение функции печени легкой степени	Без изменений
	Нарушение функции печени средней степени	5 мг 2 раза в сутки
Нарушение функции почек		
	Нарушение функции почек легкой степени (рСКФ≥60 мл/мин/1,73 м^2 и <90 мл/мин/1,73 м^2)	Без изменений
	Нарушение функции почек тяжелой степени (рСКФ<30 мл/мин/1,73 м^2) или средней степени (рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2)	5 мг 2 раза в сутки
Лекарственные взаимодействия		
	Одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 или комбинацией умеренного ингибитора CYP3A4 и мощного ингибитора CYP2C19	5 мг 2 раза в сутки

Сокращения: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ВГН – верхняя граница нормы.

[a] Если лабораторное отклонение связано, вероятно, с основным заболеванием, следует рассмотреть риски и пользу продолжения приема тофацитиниба в той же или сниженной дозе.

Дети

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей в возрасте младше 2 лет с пЮИА и ювенильным ПсА не установлены. Данные отсутствуют.

Безопасность и эффективность тофацитиниба у детей младше 18 лет с другими показаниями (например, ЯК) не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь вне зависимости от приема пищи.

Пациентам, которым трудно глотать, таблетки тофацитиниба можно измельчать и запивать водой.

4.3. Противопоказания

Применение препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР противопоказано при:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

– гиперчувствительности к тофацитинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
– активном туберкулезе, тяжелых инфекциях, таких как сепсис, или оппортунистических инфекциях (см. раздел 4.4);
– тяжелом нарушении функции печени (см. раздел 4.2);
– беременности и в период лактации (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения у пациентов:
– в возрасте 65 лет и старше;
– с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, пациентов-курильщиков в настоящее время или в прошлом в течение длительного периода);
– с факторами риска развития злокачественных новообразований (например, злокачественная опухоль в настоящее время или в анамнезе)

Применение у лиц пожилого возраста

Принимая во внимание повышенный риск развития серьезных инфекций, инфаркта миокарда, злокачественных новообразований и смерти по любой причине при приеме тофацитиниба у пациентов в возрасте 65 лет и старше, тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения (см. дополнительную информацию ниже в разделе 4.4).

Применение в комбинации с другими препаратами

Применение тофацитиниба не изучалось, и его применения следует избегать в комбинации с биологическими препаратами, такими как ингибиторы ФНО, антагонисты интерлейкина (IL)-1R, антагонисты IL-6R, моноклональные антитела к CD20, антагонисты IL-17, антагонисты IL-12/IL-23, антиинтегрины, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоактивные иммунодепрессанты (такие как азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин и такролимус), из-за возможности усиления иммуносупрессии с последующим увеличением риска развития инфекции.

В КИ РА при применении тофацитиниба в комбинации с МТ наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений, чем при применении тофацитиниба в виде монотерапии.

Применение тофацитиниба в комбинации с ингибиторами фосфодиэстеразы 4 типа не изучалось в КИ тофацитиниба.

Венозная тромбоэмболия

У пациентов, принимавших тофацитиниб, отмечались серьезные явления ВТЭ, включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), в некоторых случаях с летальным исходом, тромбоз церебральных венозных синусов (ТЦВС), а также тромбоз глубоких вен (ТГВ). 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 дозозависимое повышение риска ВТЭ при применении тофацитиниба в сравнении с применением ингибиторов ФНО (см. раздел 4.8).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

По результатам апостериорного поискового анализа в рамках данного исследования у пациентов с известными факторами риска ВТЭ случаи последующей ВТЭ наблюдались чаще у пациентов, получавших лечение тофацитинибом, у которых через 12 месяцев лечения уровень D-димера был ≥2×ВГН (верхняя граница нормы), чем у пациентов, у которых уровень D-димера был <2×ВГН; это не было очевидно у пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО. Интерпретация ограничена малым числом явлений ВТЭ и ограниченной доступностью анализа на D-димер (анализ выполнялся только на начальном этапе, через 12 месяцев и в конце исследования). У пациентов, не имеющих ВТЭ во время исследования, средние уровни D-димера были значительно снижены через 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем во всех группах лечения. Однако уровни D-димера ≥2×ВГН через 12 месяцев наблюдались приблизительно у 30 % пациентов без последующих явлений ВТЭ, что указывает на ограниченную специфичность анализа на D-димер в этом исследовании.

Применение тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в сутки в качестве поддерживающей терапии не рекомендуется для пациентов с ЯК, у которых имеются известные факторы риска ВТЭ, ОНССС и злокачественных новообразований, за исключением случаев, когда отсутствуют подходящие альтернативные методы лечения (см. раздел 4.2).

У пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний или злокачественных новообразований (см. также раздел 4.4 «Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)» и «Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания») тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения.

У пациентов с факторами риска развития ВТЭ, за исключением факторов риска развития ОНССС или злокачественных новообразований, тофацитиниб следует применять с осторожностью. Факторы риска ВТЭ, за исключением факторов риска развития ОНССС или злокачественных новообразований, включают: наличие ВТЭ в анамнезе, обширное хирургическое вмешательство у пациентов, иммобилизацию, применение комбинированных гормональных контрацептивов или гормонозаместительной терапии, наследственное нарушение свертываемости крови. Во время лечения тофацитинибом следует периодически проводить повторную оценку пациентов для анализа изменения риска ВТЭ.

Для пациентов с РА с известными факторами риска ВТЭ следует рассмотреть возможность определения уровней D-димера после приблизительно 12 месяцев лечения. Если результат анализа на D-димер составляет ≥2×ВГН, следует убедиться, что клиническая польза превышает риски до принятия решения о продолжении лечения тофацитинибом.

Необходимо немедленно провести оценку пациентов с признаками и симптомами ВТЭ и прекратить применение тофацитиниба у пациентов с подозрением на ВТЭ независимо от дозы или показания к применению.

Тофацитиниб не изучался, и его применения следует избегать у пациентов с тромбозом в анамнезе или подтвержденным тромбозом в настоящий момент времени, а также у пациентов с нарушением свертываемости крови в личном и семейном анамнезе первой степени родства.

Тофацитиниб следует применять только у взрослых госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, которые получают антикоагулянтную профилактику ВТЭ. Не следует применять эстрогенсодержащие контрацептивы в течение 48 часов до начала лечения или во время лечения. При появлении клинических признаков ТГВ/эмболии легочной артерии прием тофацитиниба следует прекратить, пациентов следует незамедлительно обследовать и назначить соответствующее лечение.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Тромбоз вен сетчатки глаза

О случаях тромбоза вен сетчатки глаза (ТВСГ) сообщалось у пациентов, получавших тофацитиниб (см. раздел 4.8). Пациентам следует рекомендовать незамедлительно обратиться за медицинской помощью в случае появления симптомов, указывающих на ТВСГ.

Серьезные инфекции

У пациентов, получающих тофацитиниб, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями (см. раздел 4.8). Риск возникновения оппортунистических инфекций выше у пациентов, проживающих в регионах Азии (см. раздел 4.8). Пациенты с РА, принимающие глюкокортикостероиды, могут иметь предрасположенность к развитию инфекций.

Тофацитиниб не изучался и его применения следует избегать у пациентов с ослабленным иммунитетом, с подтвержденными иммунодефицитными состояниями или у пациентов, принимающих сильнодействующие иммунодепрессанты (например, азатиоприн, циклоспорин), другие ингибиторы янус-киназ или биологические препараты, направленные на цитокины, В-клетки или Т-клетки, из-за возможности усиления иммуносупрессии и повышения риска инфекции.

За исключением новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, тофацитиниб не следует применять у пациентов с подозреваемыми или подтвержденными активными системными бактериальными, грибковыми или вирусными инфекциями, включая помимо прочего, активную инфекцию опоясывающего герпеса; подтвержденный активный туберкулез или историю неадекватно леченого туберкулеза; подтвержденные инфекции гепатита В (HBV), гепатита С (HCV) или ВИЧ инфекции.

Не следует начинать применение тофацитиниба у пациентов с активными инфекциями, включая местные инфекции.

Перед применением тофацитиниба следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов:

- с активными серьезными инфекциями, кроме новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19;
- с рецидивирующими инфекциями;
- с наличием серьезной или оппортунистической инфекции в анамнезе;
- которые жили или недавно посетили эндемичные районы по микозам;
- с сопутствующими патологическими состояниями, которые могут предрасполагать к развитию инфекции.

Пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии тофацитинибом. Лечение следует временно приостановить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис. При развитии новой инфекции на фоне применения тофацитиниба 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 (см. раздел 4.8). Лечение тофацитинибом пациентов в возрасте 65 лет и старше следует рассматривать только в случае отсутствия подходящих альтернативных методов терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Риск инфекции может повышаться при увеличении степени тяжести лимфопении, в этом случае при оценке индивидуального риска развития инфекции следует принимать во внимание число лимфоцитов. Условия отмены препарата и критерии контроля лимфопении описаны в разделе 4.2.

Туберкулез

Перед применением тофацитиниба следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов:

- с туберкулезом в анамнезе;
- которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу.

Перед применением и во время терапии тофацитинибом следует оценить состояние пациента и провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями.

Пациентам с латентным туберкулезом перед началом терапии тофацитинибом подлежат стандартной антимикобактериальной терапии.

Перед началом терапии тофацитинибом у пациентов с отрицательным результатом исследования на туберкулез, но с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, при отсутствии подтверждения адекватного курса противотуберкулезной терапии, а также у пациентов с отрицательным результатом теста, но наличием факторов риска туберкулезной инфекции, следует рассмотреть необходимость проведения противотуберкулезной терапии. При принятии решения относительно необходимости проведения противотуберкулезной терапии у каждого конкретного пациента рекомендуется проконсультироваться с фтизиатром. Пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов туберкулеза, включая пациентов с отрицательным результатом теста на латентный туберкулез до начала терапии.

Реактивация вирусных инфекций

Случаи реактивации вирусных инфекций, включая случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса), описаны в КИ тофацитиниба (см. раздел 4.8).

При лечении тофацитинибом частота появления опоясывающего герпеса может увеличиться:

- у пациентов японской или корейской национальностей;
- у пациентов с АЧЛ менее 1000 клеток/мм^3 (см. раздел 4.2);
- у пациентов с длительным анамнезом РА, которые ранее получали 2 или более биологических БПВП;
- у пациентов, получающих препарат в дозе 10 мг 2 раза в сутки.

Влияние тофацитиниба на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатит В или С при скрининге исключали из КИ. Перед началом терапии тофацитинибом следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита в соответствии с клиническими рекомендациями.

По крайней мере, один подтвержденный случай прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) был зарегистрирован у пациентов с РА, получавших тофацитиниб в пострегистрационном периоде. ПМЛ может привести к летальному исходу, и это следует учитывать при дифференциальной диагностике у пациентов с иммуносупрессией и появлением новых неврологических симптомов или их нарастанием.

Основные нежелательные сердечно-сосудистые события (включая инфаркт миокарда)

У пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдались ОНССС.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

В рандомизированном пострегистрационном исследовании 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 при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО (см. раздел 4.8). У пациентов в возрасте 65 лет и старше, у пациентов, которые курят или курили в прошлом в течение длительного периода, у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний тофацитиниб следует применять только при отсутствии других подходящих альтернативных методов лечения.

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 или старше, по меньшей мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдалось повышение частоты возникновения злокачественных новообразований, особенно немеланомного рака кожи (НМРК), рака легкого и лимфомы, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО (см. раздел 4.8).

В других КИ и в пострегистрационном периоде применения препарата также наблюдались случаи развития НМРК, рака легкого и лимфомы у пациентов, получавших тофацитиниб.

В КИ и в пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи развития других злокачественных новообразований, включая, но, не ограничиваясь, рак молочной железы, меланома, рак предстательной железы и рак поджелудочной железы.

У пациентов в возрасте 65 лет и старше, у пациентов, которые курят или курили в прошлом в течение длительного периода, и у пациентов с другими факторами риска злокачественных новообразований (например, злокачественное новообразование на момент лечения или злокачественное новообразование в анамнезе, кроме успешно излеченного НМРК) тофацитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернативных методов лечения.

Немеланомный рак кожи

Всем пациентам, особенно пациентам с повышенным риском возникновения рака кожи, рекомендуется периодически проводить обследование кожи (см. таблицу 9 в разделе 4.8).

Интерстициальная болезнь легких

Также рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с наличием в анамнезе хронического заболевания легких, поскольку они могут быть более склонны к инфекциям. У пациентов, получавших тофацитиниб в КИ при РА и в условиях пострегистрационного применения, были зарегистрированы явления интерстициальной болезни легких (некоторые из них – с летальным исходом), хотя роль ингибирования янус-киназы в развитии этих явлений неизвестна. Известно, что пациенты азиатского происхождения с РА подвержены повышенному риску развития интерстициальной болезни легких, поэтому при лечении этих пациентов следует проявлять осторожность.

Случаи перфорации органов желудочно-кишечного тракта

В КИ описаны случаи перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хотя роль ингибирования янус-киназы при этих явлениях неизвестна. Тофацитиниб следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе и пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами и/или нестероидными

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

противовоспалительными препаратами). Пациенты с новыми симптомами или усугублением существующих симптомов со стороны брюшной полости подлежат незамедлительному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ.

Переломы

У пациентов, получавших лечение тофацитинибом, были зарегистрированы переломы.

Тофацитиниб следует применять с осторожностью у пациентов с известными факторами риска переломов, например у пожилых пациентов, женщин и пациентов, получающих кортикостероиды, независимо от показания и режима дозирования.

Ферменты печени

При лечении тофацитинибом у некоторых пациентов наблюдалось увеличение частоты повышения уровней печеночных ферментов (см. раздел 4.8 *«Анализы для определения уровней печеночных ферментов»*). Следует с вниманием подходить к вопросу о начале лечения тофацитинибом у пациентов с повышенными уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), особенно при начале применения препарата в комбинации с потенциально гепатотоксичными лекарственными препаратами, такими как МТ. 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 тофацитинибом следует приостановить до исключения этого диагноза.

Гиперчувствительность

В пострегистрационном периоде наблюдались случаи реакций гиперчувствительности на фоне применения тофацитиниба. Аллергические реакции включали ангионевротический отек и крапивницу, некоторые случаи оценивались как серьезные. В случае возникновения серьезной анафилактической реакции или реакции гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить применение тофацитиниба.

Лабораторные показатели

Лимфоциты

При лечении тофацитинибом наблюдалась более высокая частота возникновения лимфопении по сравнению с плацебо. Случаи снижения числа лимфоцитов до уровня менее 750 клеток/мм^3 были связаны с увеличением частоты возникновения серьезных инфекций. Не рекомендуется начинать или продолжать терапию тофацитинибом у пациентов с подтвержденным числом лимфоцитов менее 750 клеток/мм^3. Число лимфоцитов следует контролировать на начальном этапе, а затем каждые 3 месяца. Рекомендации по изменению дозы в зависимости от числа лимфоцитов представлены в разделе 4.2.

Нейтрофилы

Лечение тофацитинибом сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (менее 2000 клеток/мм^3) по сравнению с плацебо. Начинать лечение тофацитинибом при АЧН менее 1000 клеток/мм^3 у взрослых пациентов и при АЧН менее 1200 клеток/мм^3 у детей не рекомендуется. АЧН следует контролировать на начальном этапе, после 4–8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца. Рекомендации по изменению дозы в зависимости от АЧН приведены в разделе 4.2.

Гемоглобин

При лечении тофацитинибом наблюдалось снижение уровня гемоглобина. Не рекомендуется начинать терапию тофацитинибом при уровне гемоглобина менее 9 г/дл у взрослых пациентов и менее 10 г/дл у детей. Уровень гемоглобина следует контролировать на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

начальном этапе терапии, после 4–8 недель лечения, а затем каждые 3 месяца. Рекомендации по изменению дозы в зависимости от уровня гемоглобина приведены в разделе 4.2.

Мониторинг уровня липидов

Лечение тофацитинибом сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Оценку липидных показателей следует выполнять по прошествии 8 недель после начала терапии тофацитинибом. Лечение пациентов необходимо проводить в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению гиперлипидемии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии тофацитинибом позволяет достичь исходных показателей.

Гипогликемия у пациентов, получающих препараты для лечения диабета

Сообщалось о случаях гипогликемии после начала терапии тофацитинибом у пациентов, получавших препараты для лечения диабета. В случае гипогликемии может потребоваться корректировка дозы противодиабетического препарата.

Вакцинация

Рекомендуется, чтобы до начала применения тофацитиниба все пациенты, особенно с пЮИА и ювенильным ПсА, выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с тофацитинибом. При принятии решения о применении живых вакцин до начала лечения тофацитинибом следует учитывать наличие иммуносупрессии у соответствующего пациента.

Проведение профилактической вакцинации против опоясывающего герпеса следует рассматривать в соответствии с рекомендациями по вакцинации. Следует с особым вниманием относиться к пациентам с длительно текущим РА, которые ранее получали лечение двумя или более биологическими БПВП. 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 (ВВО). Если сведения о наличии ветряной оспы в анамнезе считаются сомнительными или ненадежными, рекомендуется провести анализ на наличие антител к ВВО.

Вакцинацию живыми вакцинами следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими препаратами, такими как тофацитиниб. Данные о вторичной передаче инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим тофацитиниб, отсутствуют.

Применение у пациентов, которым требуется инвазивная или неинвазивная вентиляция или экстракорпоральная мембранная оксигенация

Тофацитиниб изучался только у госпитализированных взрослых пациентов, которым не требовалась неинвазивная вентиляция, инвазивная механическая вентиляция или ЭКМО. Тофацитиниб не должен применяться у пациентов, которым в начале терапии требуется неинвазивная вентиляция, инвазивная механическая вентиляция или ЭКМО.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный лекарственный препарат.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Возможное влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику тофацитиниба

Поскольку тофацитиниб метаболизируется под действием изофермента CYP3A4, весьма вероятно взаимодействие с лекарственными препаратами, которые ингибируют или индуцируют данный изофермент. При одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом), а также при одновременном применении с одним или несколькими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазолом) экспозиция тофацитиниба увеличивается (см. раздел 4.2).

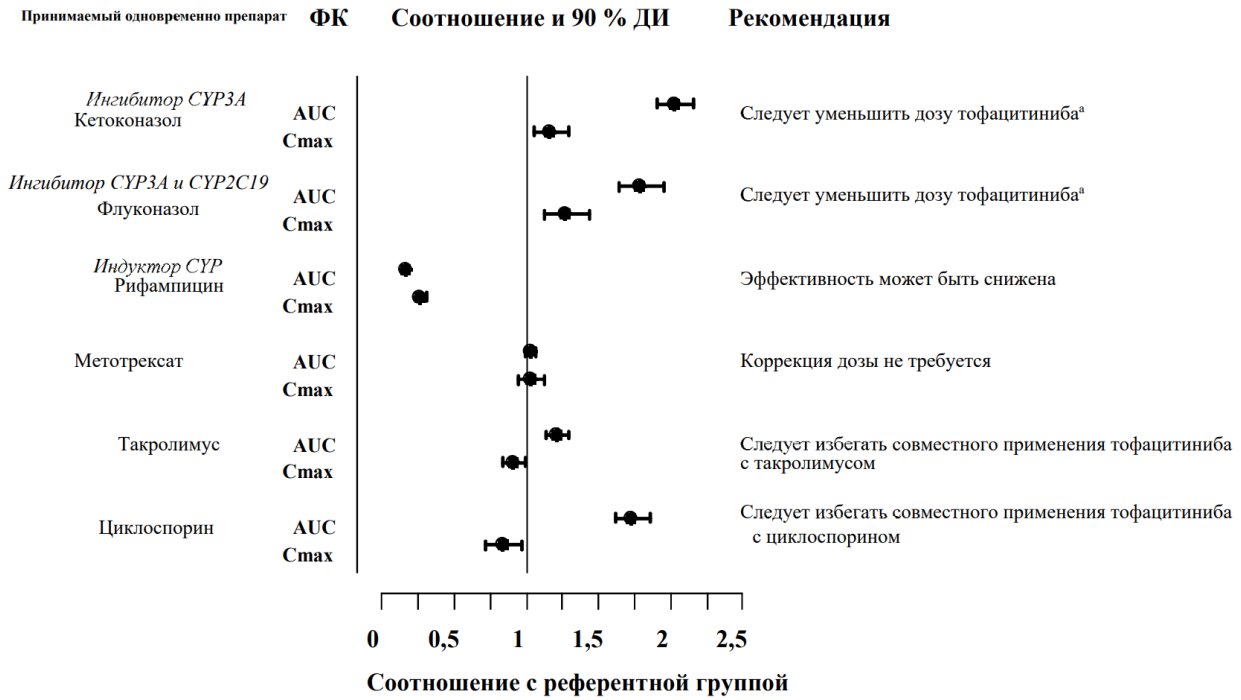
Экспозиция тофацитиниба уменьшается при его одновременном применении с мощными индукторами изоферментами CYP (например, рифампицином). Вероятность значительного влияния ингибиторов изофермента CYP2C19 или P-гликопротеина на фармакокинетику тофацитиниба мала.

Одновременное применение кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4), флуконазола (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 и мощного ингибитора изофермента CYP2C19), такролимуса (слабого ингибитора изофермента CYP3A4) и циклоспорина (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4) повышает площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) тофацитиниба, тогда как его одновременное применение с рифампицином (мощным индуктором CYP) снижает AUC тофацитиниба. Одновременное применение тофацитиниба с мощными индукторами CYP (например, рифампицином) может приводить к потере или снижению клинического ответа на терапию (см. рисунок 1). Одновременное применение тофацитиниба и мощных индукторов изофермента CYP3A4 не рекомендуется.

При одновременном применении с кетоконазолом и флуконазолом наблюдалось повышение максимальной концентрации (C_{max}) тофацитиниба, тогда как при одновременном применении с такролимусом, циклоспорином и рифампицином наблюдалось снижение его C_{max}. Одновременное применение с МТ в дозе 15–25 мг 1 раз в неделю не оказывает влияния на фармакокинетику тофацитиниба у пациентов с РА (см. рисунок 1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Рисунок 1. Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику тофацитиниба



Примечание: референтная группа принимала тофацитиниб в виде монотерапии.

[a] У пациентов, получающих препарат в дозе 10 мг 2 раза в сутки, дозу тофацитиниба следует уменьшить до 5 мг 2 раза в сутки. У пациентов, получающих препарат в дозе 5 мг 2 раза в сутки, дозу тофацитиниба следует уменьшить до 5 мг 1 раз в сутки (см. раздел 4.2).

Возможное влияние тофацитиниба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Одновременное применение с тофацитинибом не оказывало влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов, левоноргестрела и этинилэстрадиола у здоровых женщин-добровольцев.

Одновременное применение тофацитиниба с МТ в дозе 15–25 мг 1 раз в неделю снижало показатели AUC и C_{max} МТ на 10 % и 13 % соответственно у пациентов с РА. Данные изменения ФК МТ не требовали коррекции индивидуальных доз МТ.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом/Контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам с детородным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время терапии тофацитинибом и в течение по меньшей мере 4 недель после приема последней дозы препарата.

Беременность

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения тофацитиниба у беременных женщин не проводились. Было выявлено тератогенное действие тофацитиниба и воздействие на роды и перинатальное и постнатальное развитие у крыс и кроликов (см. раздел 5.3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

В качестве меры предосторожности применение тофацитиниба во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Лактация

Способность тофацитиниба проникать в грудное молоко человека не изучена. Нельзя исключать наличия риска для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Тофацитиниб выделялся с молоком кормящих крыс (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности применение тофацитиниба в период кормления грудью противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

Формальные исследования потенциального влияния препарата на репродуктивную функцию человека не проводились. Тофацитиниб нарушал репродуктивную функцию у самок крыс, но не нарушал репродуктивную функцию у самцов (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Тофацитиниб не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами или оказывает несущественное влияние.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Ревматоидный артрит

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были серьезные инфекции (см. раздел 4.4). Наиболее частыми серьезными инфекциями в популяции для оценки долгосрочной безопасности, включавшей всех пациентов, получавших тофацитиниб, были пневмония (1,7 %), опоясывающий герпес (0,6 %), инфекция мочевого тракта (0,4 %), воспаление подкожной жировой клетчатки (0,4 %), дивертикулит (0,3 %) и аппендицит (0,2 %). К оппортунистическим инфекциям, зарегистрированным при применении тофацитиниба, относились туберкулез и другие микобактериальные инфекции, криптококкоз, гистоплазмоз, кандидоз пищевода, мультидерматомный опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция, ВК-вирусные инфекции и листериоз. У некоторых пациентов наблюдались диссеминированные, а не местные инфекции. Также возможно возникновение других серьезных инфекций, которые не были зарегистрированы в КИ (например, кокцидиоидомикоз).

Самые частые нежелательные реакции на протяжении первых 3 месяцев двойных слепых КИ с применением плацебо или МТ в качестве контроля включали головную боль (3,9 %), инфекции верхних дыхательных путей (3,8 %), вирусные инфекции верхних дыхательных путей (3,3 %), диарею (2,9 %), тошноту (2,7 %) и артериальную гипертензию (2,2 %).

Отмена терапии в течение первых 3 месяцев в связи с любой нежелательной реакцией на протяжении двойных слепых плацебо-контролируемых исследований или исследований с МТ в качестве препарата контроля потребовалась в 3,8 % случаев для пациентов, принимавших тофацитиниб. Самые частые инфекции, приводящие к отмене терапии в течение первых 3 месяцев в контролируемых КИ, включали опоясывающий герпес (0,19 %) и пневмонию (0,15 %).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Псориатический артрит

В целом, профиль безопасности, наблюдаемый у получавших тофацитиниб пациентов с активным ПсА, соответствует профилю безопасности у получавших тофацитиниб пациентов с РА.

Анкилозирующий спондилоартрит

В целом, профиль безопасности, наблюдаемый у получавших тофацитиниб пациентов с активным АС, соответствует профилю безопасности у получавших тофацитиниб пациентов с РА.

Язвенный колит

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки в исследованиях индукционной терапии, были головная боль, назофарингит, тошнота и артралгия.

В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах терапии, получавших тофацитиниб и плацебо, наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций были нарушения со стороны ЖКТ и инфекции, причем наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией было усугубление ЯК.

В целом, профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с ЯК, получавших тофацитиниб, соответствует профилю безопасности при применении тофацитиниба по показанию РА.

Серьезные инфекции, включая сепсис, ВТЭ, а также нежелательные явления, связанные с лабораторными отклонениями, включая лимфопению и повышение уровня трансаминаз, наблюдались у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, получавших тофацитиниб, и являются известными нежелательными лекарственными реакциями тофацитиниба.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции, которые наблюдались в КИ у пациентов с РА, ПсА, АС и ЯК с разделением по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности.

Частота развития определяется как:

очень часто (≥1/10);

часто (≥1/100, но <1/10);

нечасто (≥1/1000, но <1/100);

редко (≥1/10000, <1/1000);

очень редко (<1/10000);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 9. Нежелательные реакции

Инфекции и инвазии	
Часто	Пневмония, грипп, опоясывающий герпес, инфекция мочевого тракта, синусит, бронхит, назофарингит, фарингит
Нечасто	Туберкулез, дивертикулит, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, простой герпес, вирусный гастроэнтерит, вирусная инфекция
Редко	Сепсис, уросепсис, диссеминированный туберкулез, бактериемия, пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*, пневмококковая пневмония,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	бактериальная пневмония, цитомегаловирусная инфекция, бактериальный артрит
Очень редко	Туберкулез центральной нервной системы, криптококковый менингит, некротизирующий фасциит, энцефалит, стафилококковая бактериемия, инфекция, вызванная комплексом *Mycobacterium avium*, атипичная микобактериальная инфекция
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
Нечасто	Рак легких, немеланомный рак кожи
Редко	Лимфома
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Часто	Лимфопения, анемия
Нечасто	Лейкопения, нейтропения
Нарушения со стороны иммунной системы	
Частота неизвестна	Гиперчувствительность к лекарственному препарату*, ангионевротический отек*, крапивница*
Нарушения метаболизма и питания	
Нечасто	Дислипидемия, гиперлипидемия, дегидратация
Психические нарушения	
Нечасто	Бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головная боль
Нечасто	Парестезия
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	Повышение артериального давления
Нечасто	Венозная тромбоэмболия**
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто	Кашель
Нечасто	Одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Боль в животе, рвота, диарея, тошнота, гастрит, диспепсия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто	Жировой гепатоз, повышение активности ферментов печени, повышение уровня трансаминаз, повышение концентрации гамма-глутамилтрансферазы
Редко	Нарушение функциональных проб печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Сыпь, акне
Нечасто	Эритема, кожный зуд
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	
Часто	Артралгии
Нечасто	Отек суставов, тендинит
Редко	Боль в мышцах и костях
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	Периферический отек

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Нечасто	Лихорадка, утомляемость
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	Повышение концентрации креатинфосфокиназы
Нечасто	Повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации холестерина в крови, повышение концентрации ЛПНП, повышение массы тела
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Нечасто	Растяжение связок, растяжение мышц

* Данные спонтанных сообщений

** Венозная тромбоэмболия включает в себя ТЭЛА, ТГВ, тромбоз вен сетчатки глаза и ТЦВС.

Описание отдельных нежелательных реакций

Венозная тромбоэмболия

Ревматоидный артрит

В рамках крупного (N=4362) рандомизированного пострегистрационного наблюдательного исследования безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, с хотя бы одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска, наблюдалась повышенная дозозависимая частота возникновения ВТЭ у пациентов, получавших тофацитиниб, в сравнении с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО. Большинство этих явлений были серьезными, некоторые привели к смерти. Частота возникновения ТЭЛА (95 %-ный ДИ) в группах, получавших тофацитиниб по 5 мг 2 раза в сутки, тофацитиниб по 10 мг 2 раза в сутки, и ингибиторы ФНО, составила 0,17 (0,08; 0,33), 0,50 (0,32; 0,74) и 0,06 (0,01; 0,17) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно. По сравнению с ингибиторами ФНО отношение рисков для ТЭЛА составило 2,93 (0,79; 10,83) и 8,26 (2,49; 27,43) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки и тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в сутки соответственно. Среди пациентов, получавших тофацитиниб, у которых наблюдалась ТЭЛА, у большинства (97 %) отмечались факторы риска развития ВТЭ.

Анкилозирующий спондилоартрит

В рамках комбинированных рандомизированных контролируемых КИ фазы 2 и 3 у 420 пациентов (233 пациенто-лет наблюдений), получавших тофацитиниб до 48 недель, не наблюдалось явлений ВТЭ.

Язвенный колит

В ходе продолжающегося расширенного исследования наблюдались случаи ТЭЛА и ТГВ у пациентов с факторами риска ВТЭ, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки.

Общие инфекции

Ревматоидный артрит

В контролируемых КИ фазы 3 частота возникновения инфекций в течение первых 3 месяцев лечения в группах монотерапии тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в сутки (всего 616 пациентов) и 10 мг 2 раза в сутки (всего 642 пациента) составляла 16,2 % (100 пациентов) и 17,9 % (115 пациентов) соответственно по сравнению с 18,9 % (23 пациента) в группе плацебо (всего 122 пациента). В контролируемых КИ фазы 3 у пациентов, получавших фоновую терапию БПВП, частота возникновения инфекций в течение первых 3 месяцев в группах применения БПВП в комбинации с тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в сутки (всего 973 пациента) и 10 мг 2 раза в сутки (всего 969 пациентов) составляла 21,3 % (207 пациентов) и 21,8 % (211 пациентов) соответственно по сравнению с 18,4 % (103 пациента) в группе комбинированного применения плацебо и БПВП (всего 559 пациентов).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Наиболее часто регистрируемыми инфекциями были инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит (3,7 % и 3,2 % соответственно).

Общая частота возникновения инфекций при применении тофацитиниба во всей популяции оценки долгосрочной безопасности (всего 4867 пациентов), составила 46,1 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет (43,8 и 47,2 пациента с явлениями при приеме препарата в дозах 5 мг и 10 мг 2 раза в сутки соответственно). Для пациентов (всего 1750 пациентов), получавших монотерапию, частота инфекций составила 48,9 и 41,9 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет при приеме препарата в дозах 5 мг и 10 мг 2 раза в сутки соответственно. Для пациентов (всего 3117 пациентов), получавших фоновую терапию БПВП, частота инфекции составила 41,0 и 50,3 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет при приеме препарата в дозах 5 мг и 10 мг 2 раза в сутки соответственно.

Анкилозирующий спондилоартрит

В рамках комбинированных КИ фазы 2 и 3 на протяжении плацебо-контролируемого периода до 16 недель частота возникновения инфекций в группе, получавшей тофацитиниб 5 мг 2 раза в сутки (185 пациентов), составляла 27,6 %, а частота в группе, получавшей плацебо (187 пациентов), составляла 23,0 %. В рамках комбинированных КИ фазы 2 и 3 у 316 пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг 2 раза в сутки до 48 недель, частота возникновения инфекций составляла 35,1 %.

Язвенный колит

В рандомизированных 8-недельных исследованиях индукционной терапии фазы 2/3 доля пациентов с инфекциями составила 21,1 % (198 пациентов) в группе, получавшей тофацитиниб 10 мг 2 раза в сутки, по сравнению с долей 15,2 % (43 пациента) в группе плацебо. В рандомизированном 52-недельном исследовании поддерживающей терапии фазы 3 доля пациентов с инфекциями составила 35,9 % (71 пациент) в группе применения тофацитиниба 5 мг 2 раза в сутки и 39,8 % (78 пациентов) в группе применения тофацитиниба 10 мг 2 раза в сутки по сравнению с долей 24,2 % (48 пациентов) в группе плацебо.

В рамках всего опыта лечения тофацитинибом наиболее часто регистрируемой инфекцией был назофарингит, возникший у 18,2 % пациентов (211 пациентов).

В рамках всего опыта лечения тофацитинибом общая частота возникновения инфекций составила 60,3 явления на 100 пациенто-лет (с вовлечением 49,4 % пациентов; всего 572 пациента).

Серьезные инфекции

Ревматоидный артрит

В контролируемых КИ продолжительностью 6 месяцев и 24 месяца частота серьезных инфекций в группе монотерапии тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в сутки составила 1,7 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет. В группе монотерапии тофацитинибом в дозе 10 мг 2 раза в сутки частота возникновения инфекций составила 1,6 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет, в группе плацебо – 0 явлений на 100 пациенто-лет и в группе МТ – 1,9 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет.

В исследованиях продолжительностью 6, 12 или 24 месяца частота серьезных инфекций в группах пациентов, принимавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки и 10 мг 2 раза в сутки в комбинации с БПВП, составила 3,6 и 3,4 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно, по сравнению с 1,7 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет в группе плацебо в комбинации с БПВП.

В популяции для оценки долгосрочной безопасности, включавшей всех пациентов, получавших препарат, общая частота серьезных инфекций составила 2,4 и 3,0 пациента с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

явлениями на 100 пациенто-лет в группах пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг и 10 мг 2 раза в сутки соответственно. Наиболее частыми серьезными инфекциями были пневмония, опоясывающий герпес, инфекция мочевого тракта, воспаление подкожной жировой клетчатки, гастроэнтерит и дивертикулит. Были зарегистрированы случаи оппортунистических инфекций (см. раздел 4.4).

В рамках большого (N=4362) рандомизированного пострегистрационного исследования для оценки безопасности с участием пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, у которых отмечался как минимум один дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдалась повышенная дозозависимая частота развития серьезных инфекций при применении тофацитиниба в сравнении с ингибиторами ФНО (см. раздел 4.4).

Частота развития серьезных инфекций (95 %-ный ДИ) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки, тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в сутки и ингибиторов ФНО составила 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) и 2,44 (2,02; 2,92) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно. По сравнению с ингибиторами ФНО отношение рисков для серьезных инфекций составило 1,17 (0,92; 1,50) и 1,48 (1,17; 1,87) при применении тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в сутки и тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки соответственно.

Анкилозирующий спондилоартрит

В рамках комбинированных КИ фазы 2 и 3 у 316 пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг 2 раза в сутки до 48 недель, зарегистрирован 1 случай серьезной инфекции (асептический менингит), что составляет 0,43 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет.

Язвенный колит

Частота возникновения и типы серьезных инфекций в КИ при ЯК были в целом сходны со значениями, зарегистрированными в КИ при РА в группах монотерапии тофацитинибом.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19

Серьезные инфекции, включая сепсис, ВТЭ, а также нежелательные явления, связанные с лабораторными отклонениями, включая лимфопению и повышение уровня трансаминаз, наблюдались у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, получавших тофацитиниб, и являются известными нежелательными лекарственными реакциями тофацитиниба.

Серьезные инфекции у пожилых пациентов

Из 4271 пациента, включенного в исследования I–VI при РА, в общей сложности 608 пациентов с РА были в возрасте от 65 лет, включая 85 пациентов в возрасте 75 лет и старше. Частота серьезных инфекций у пациентов в возрасте от 65 лет, получавших тофацитиниб, была выше, чем у пациентов младше 65 лет (4,8 на 100 пациенто-лет в сравнении с 2,4 на 100 пациенто-лет соответственно).

В рамках большого (N=4362) рандомизированного пострегистрационного исследования для оценки безопасности с участием пациентов с РА в возрасте 50 лет или старше, у которых отмечался как минимум один дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдалась повышенная частота развития серьезных инфекций у пациентов в возрасте 65 лет и старше при применении тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в сутки в сравнении с ингибиторами ФНО и тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в сутки (см. раздел 4.4). Частота развития серьезных инфекций (95 %-ный ДИ) у пациентов в возрасте ≥65 лет составила 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) и 3,73 (2,81; 4,85) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет при применении тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки, тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в сутки и ингибиторов ФНО соответственно.

По сравнению с ингибиторами ФНО отношение рисков для серьезных инфекций у пациентов в возрасте ≥65 лет составило 1,08 (0,74; 1,58) и 1,55 (1,10; 2,19) при применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки и тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в сутки соответственно.

Серьезные инфекции по данным пострегистрационного неинтервенционного исследования безопасности

Данные пострегистрационного неинтервенционного исследования безопасности, в котором оценивали тофацитиниб у пациентов с РА из реестра (US Corrona), показали, что численно более высокая частота возникновения серьезных инфекций наблюдалась у пациентов, принимавших тофацитиниб в таблетках с модифицированным высвобождением 11 мг, 1 раз в сутки, чем у принимавших тофацитиниб в таблетках, 5 мг, покрытых пленочной оболочкой, 2 раза в сутки. Общие показатели частоты возникновения (95 %-ный ДИ) (то есть без поправки на возраст или пол) в зависимости от доступности каждой лекарственной формы через 12 месяцев после начала лечения составляли 3,45 (1,93; 5,69) и 2,78 (1,74; 4,21), а через 36 месяцев – 4,71 (3,08; 6,91) и 2,79 (2,01; 3,77) пациентов с явлениями на 100 пациенто-лет в группах пациентов, принимавших таблетки с модифицированным высвобождением 11 мг 1 раз в сутки и таблетки 5 мг, покрытые пленочной оболочкой, 2 раза в сутки соответственно. Не скорректированное отношение рисков составило 1,30 (95 %-ный ДИ: 0,67; 2,50) через 12 месяцев и 1,93 (95 %-ный ДИ: 1,15; 3,24) через 36 месяцев для таблетки с модифицированным высвобождением, 11 мг, 1 раз в сутки по сравнению с таблеткой 5 мг, покрытой пленочной оболочкой, 2 раза в сутки. Данные основаны на небольшом количестве пациентов с явлениями, наблюдавшимися с относительно большими доверительными интервалами и ограниченным временем наблюдения.

Реактивация вирусных инфекций

Пациенты, получающие лечение тофацитинибом и являющиеся лицами японской или корейской национальностей, или пациенты с длительно текущим РА, которые ранее получали лечение двумя или более биологическими БПВП, пациенты с АЧЛ менее 1000 клеток/мм^3, или пациенты, получающие препарат в дозе 10 мг 2 раза в сутки, могут быть подвержены повышенному риску развития опоясывающего герпеса (см. раздел 4.4).

В большом (N=4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, имевших не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами ФНО наблюдалась повышенная частота возникновения опоясывающего герпеса. Частота возникновения (95 %-ый ДИ) опоясывающего герпеса у пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг 2 раза в сутки, тофацитиниб 10 мг 2 раза в сутки и ингибиторы ФНО, составила 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) и 1,18 (0,90; 1,52) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно.

Лабораторные показатели

Лимфоциты

В контролируемых КИ РА подтвержденные случаи снижения АЧЛ до уровня менее 500 клеток/мм^3 наблюдались у 0,3 % пациентов, а случаи снижения АЧЛ до уровня 500–750 клеток/мм^3 – у 1,9 % пациентов, получавших препарат в дозе 5 мг 2 раза в сутки и 10 мг 2 раза в сутки в совокупности.

В популяции оценки долгосрочной безопасности при РА подтвержденные случаи снижения АЧЛ до уровня ниже 500 клеток/мм^3 наблюдались у 1,3 % пациентов, а случаи снижения АЧЛ до уровня 500–750 клеток/мм^3 – у 8,4 % пациентов, получавших препарат в дозе 5 мг 2 раза в сутки и 10 мг 2 раза в сутки в совокупности.

Подтвержденное снижение АЧЛ до уровня ниже 750 клеток/мм^3 было связано с более высокой частотой возникновения серьезных инфекций (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

В КИ при ЯК изменения АЧЛ, наблюдавшиеся при терапии тофацитинибом, были сходны с изменениями, наблюдавшимися в КИ при РА.

Нейтрофилы

В контролируемых КИ РА подтвержденные случаи снижения АЧН до уровня менее 1000 клеток/мм^3 наблюдались у 0,08 % пациентов, получавших препарат в дозе 5 мг 2 раза в сутки и 10 мг 2 раза в сутки в совокупности. Подтвержденных случаев снижения АЧН до уровня менее 500 клеток/мм^3 ни в одной из групп зарегистрировано не было. Четкой зависимости между нейтропенией и возникновением серьезных инфекций выявлено не было.

В популяции оценки долгосрочной безопасности при РА характер и частота возникновения подтвержденных случаев снижения АЧН соответствовали наблюдаемым в контролируемых КИ (см. раздел 4.4).

В КИ при ЯК изменения АЧН, наблюдавшиеся при терапии тофацитинибом, были сходны с изменениями, наблюдавшимися в КИ при РА.

Тромбоциты

В рамках контролируемых КИ фазы 3 (РА, ПсА, АС, ЯК) количество тромбоцитов у пациентов должно было составлять ≥100000 клеток/мм^3 для включения в исследование, таким образом, в отношении пациентов с количеством тромбоцитов <100000 клеток/мм^3 до начала лечения тофацитинибом информация отсутствует.

Анализы для определения уровней печеночных ферментов

Подтвержденное повышение активности ферментов печени, превышающее более чем в 3 раза ВГН, нечасто наблюдалось среди пациентов с РА. У таких пациентов с повышением активности ферментов печени изменение режима терапии (например, снижение дозы сопутствующего БПВП, отмена или снижение дозы тофацитиниба) приводило к их снижению или нормализации.

В контролируемой части исследования монотерапии при РА фазы 3 (продолжительностью 0–3 месяца) повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 1,65 %, 0,41 % и 0 % пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки соответственно. В этом исследовании повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 1,65 %, 0,41 % и 0 % пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки соответственно.

В исследовании фазы 3 с проведением монотерапии при РА (продолжительностью 0–24 месяца) повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 7,1 %, 3,0 % и 3,0 % пациентов, получавших МТ, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки соответственно. В этом исследовании повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 3,3 %, 1,6 % и 1,5 % пациентов, получавших МТ, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки соответственно.

В контролируемой части исследований фазы 3 с фоновой терапией БПВП при РА (продолжительностью 0–3 месяца) повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 0,9 %, 1,24 % и 1,14 % пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки соответственно. В этих исследованиях повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 0,72 %, 0,5 % и 0,31 % пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки соответственно.

В долгосрочных продленных исследованиях с проведением монотерапии при РА повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 1,1 % и 1,4 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки соответственно. Повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось менее

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

чем у 1,0 % пациентов как в группе терапии тофацитинибом в дозе 5 мг, так и в группе терапии тофацитинибом в дозе 10 мг 2 раза в сутки.

В долгосрочных продленных исследованиях с фоновой терапией БПВП при РА повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось у 1,8 % и 1,6 % пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг и тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки соответственно. Повышение уровня АСТ более чем в 3 раза выше ВГН наблюдалось менее чем у 1,0 % пациентов как в группе терапии тофацитинибом в дозе 5 мг, так и в группе терапии тофацитинибом в дозе 10 мг 2 раза в сутки.

В большом (N=4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, имевших не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, повышение уровня АЛТ до величин, равных или превышающих 3×ВГН, наблюдалось у 6,01 %, 6,54 % и 3,77 % пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг 2 раза в сутки, тофацитиниб 10 мг 2 раза в сутки и ингибиторы ФНО соответственно. Повышение уровня АСТ до величин, равных или превышающих 3×ВГН, наблюдалось у 3,21 %, 4,57 % и 2,38 % пациентов, получавших тофацитиниб 5 мг 2 раза в сутки, тофацитиниб 10 мг 2 раза в сутки и ингибиторы ФНО соответственно.

В КИ при ЯК изменения уровней печеночных ферментов, наблюдавшиеся при терапии тофацитинибом, были сходны с изменениями, наблюдавшимися в КИ при РА.

Липиды

В контролируемых двойных слепых КИ РА повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов) сначала оценивали через 1 месяц после начала применения тофацитиниба. Выявленное в эту временную точку повышение уровня липидов сохранялось и далее.

Обобщенная информация об изменении показателей липидного обмена от исходного уровня и до конца контролируемых КИ РА (6–24 месяца) приведена ниже:

- Среднее значение холестерина ЛПНП через 12 месяцев увеличилось на 15 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки, и на 20 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки. Через 24 месяца данный показатель составлял 16 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки, и 19 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки.
- Среднее значение холестерина ЛПВП через 12 месяцев увеличилось на 17 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки, и на 18 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки, а через 24 месяца данный показатель составлял 19 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки, и 20 % в группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки.

После отмены терапии тофацитинибом уровни липидов возвращались к исходным показателям.

Соотношение средних значений холестерина ЛПНП/ЛПВП и соотношения аполипопротеина В (АроВ)/АроА1 были практически неизменными у пациентов, получавших тофацитиниб.

В контролируемом КИ РА повышенные уровни холестерина ЛПНП и АроВ снижались до исходного уровня в ответ на терапию статинами.

В популяциях оценки долгосрочной безопасности при РА повышение показателей липидного обмена соответствовало таковому в контролируемых КИ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Изменения параметров липидного обмена относительно исходного уровня до 24 месяцев включительно, наблюдавшиеся в большом (N=4362) рандомизированном пострегистрационном исследовании безопасности у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше, имевших не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, обобщены ниже:

- на 12-м месяце средний уровень холестерина ЛПНП увеличился на 13,80 %, 17,04 % и 5,50 % у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки, тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки и ингибиторы ФНО соответственно. В месяц 24 это увеличение составило 12,71 %, 18,14 % и 3,64 % соответственно.
- на 12-м месяце средний уровень холестерина ЛПВП увеличился на 11,71 %, 13,63 % и 2,82 % у пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки, тофацитиниб в дозе 10 мг 2 раза в сутки и ингибиторы ФНО соответственно. В месяц 24 это увеличение составило 11,58 %, 13,54 % и 1,42 % соответственно.

В КИ у пациентов с ЯК изменения уровней липидов, наблюдавшиеся при терапии тофацитинибом, были сходны с изменениями, наблюдавшимися в КИ при РА.

Инфаркт миокарда

Ревматоидный артрит

В большом (N=4362) 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, частота возникновения (95 %-ый ДИ) нелетального инфаркта миокарда при применении тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки, тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в сутки и ингибиторов ФНО составляла 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) и 0,16 (0,07; 0,31) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно. Было зарегистрировано небольшое количество случаев инфаркта миокарда с летальным исходом, при этом частота его возникновения была аналогичной у пациентов, получавших тофацитиниб, и у пациентов, получавших ингибиторы ФНО (см. раздел 4.4). Согласно требованиям исследования по меньшей мере 1500 пациентов должны были наблюдаться в течение 3 лет.

Злокачественные новообразования, кроме НМРК

Ревматоидный артрит

В большом (N=4362) 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, частота возникновения (95 %-ый ДИ) рака легкого при применении тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки, тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в сутки и ингибиторов ФНО составляла 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) и 0,13 (0,05; 0,26) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно (см. раздел 4.4). Согласно требованиям исследования по меньшей мере 1500 пациентов должны были наблюдаться в течение 3 лет.

Частота возникновения лимфомы (95 %-ый ДИ) при применении тофацитиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки, тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в сутки и ингибиторов ФНО составляла 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) и 0,02 (0,00; 0,10) пациента с явлениями на 100 пациенто-лет соответственно (см. раздел 4.4).

Дети

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит и ювенильный псориатический артрит

Нежелательные реакции у пациентов с ЮИА, участвовавших в программе клинической

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

разработки, по типу и частоте соответствовали таковым у взрослых пациентов с РА, за исключением некоторых инфекций (грипп, фарингит, синусит, вирусная инфекция) и желудочно-кишечных или общих расстройств (боль в животе, тошнота, рвота, лихорадка, головная боль, кашель), которые чаще встречались у детей с ЮИА. МТ был наиболее частым сопутствующим традиционным синтетическим БПВП (тсБПВП) (в день 1 156 из 157 пациентов, получавших терапию тсБПВП, принимали МТ). Данных о профиле безопасности тофацитиниба, применяемого одновременно с любыми другими тсБПВП, недостаточно.

Инфекции

В двойной слепой части основного исследования фазы 3 (исследование ЛА-I) инфекция была наиболее частой нежелательной реакцией (44,3 %). Инфекции, как правило, были легкой или средней степени тяжести.

В объединенной популяции оценки безопасности у 7 пациентов были выявлены серьезные инфекции во время лечения тофацитинибом в течение отчетного периода (до 28 дней после последней дозы исследуемого препарата), что составляет частоту возникновения 1,92 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет: пневмония, эпидуральная эмпиема (с синуситом и поднадкостничным абсцессом), пилонидальная киста, аппендицит, пиелонефрит, вызванный кишечной палочкой, абсцесс конечности и инфекция мочевого тракта.

В объединенной популяции оценки безопасности у 3 пациентов были выявлены несерьезные явления опоясывающего герпеса; частота возникновения составила 0,82 пациента с явлениями на 100 пациенто-лет. Еще у одного пациента был зарегистрирован серьезный случай опоясывающего герпеса за пределами отчетного периода.

Реакции со стороны печени

Для включения в исследование, пациенты, участвовавшие в основном исследовании ЮИА, должны были иметь уровни АСТ и АЛТ менее чем в 1,5 раза выше ВГН. В объединенной популяции оценки безопасности у 2 пациентов зарегистрировано повышение уровня АЛТ в ≥3 раза выше ВГН при 2 визитах подряд. Ни одно из явлений не соответствовало критериям закона Хая. Оба пациента получали фоновую терапию МТ, и каждое явление разрешилось после прекращения терапии МТ и полного прекращения терапии тофацитинибом.

Лабораторные анализы

Изменения показателей лабораторных анализов у пациентов с ЮИА в программе клинической разработки соответствовали изменениям, наблюдаемым у взрослых пациентов с РА. Для включения в основное исследование у пациентов с ЮИА число тромбоцитов должно было составлять ≥100000 клеток/мм^3, поэтому информация о пациентах с ЮИА, у которых число тромбоцитов до начала лечения тофацитинибом составляло <100000 клеток/мм^3, отсутствует.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 (800) 550-99-03

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние пациента для выявления признаков и симптомов нежелательных реакций.

Лечение

Специфического антидота при передозировке тофацитиниба не существует. Следует применять симптоматическую и поддерживающую терапию.

Данные по фармакокинетике препарата при однократном приеме в дозе до 100 мг включительно у здоровых добровольцев указывают на то, что более 95 % принятой дозы выводится в течение 24 часов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, ингибиторы Янус-ассоциированной киназы (JAK)

Код АТХ: L04AF01

Механизм действия

Тофацитиниб является мощным селективным ингибитором киназ семейства янус-киназ (JAK). В ферментативных анализах тофацитиниб ингибирует JAK1, JAK2, JAK3 и в меньшей степени – TyK2 (тирозин-киназу-2). В то же время тофацитиниб обладает высокой степенью селективности в отношении других киназ в геноме человека. В клетках человека тофацитиниб предпочтительно ингибирует передачу сигналов с помощью гетеродимерных рецепторов цитокинов, связанных с JAK3 и/или JAK1, с функциональной селективностью к рецепторам цитокинов, которые передают сигналы через пары JAK2. Ингибирование JAK1 и JAK3 тофацитинибом ослабляет передачу сигнала интерлейкинами (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) и интерферонами типа I и типа II, что приводит к модуляции иммунного и воспалительного ответа.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с РА лечение тофацитинибом в течение периода до 6 месяцев сопровождалось дозозависимым снижением количества циркулирующих натуральных киллеров CD16/56+ (НК-клеток), при этом расчетное максимальное снижение регистрировалось приблизительно через 8–10 недель после начала терапии. Эти изменения обычно исчезали в течение 2–6 недель после прекращения терапии. Терапия тофацитинибом сопровождалась дозозависимым увеличением количества В-клеток. Изменения количества циркулирующих Т-лимфоцитов и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+ и CD8+) были незначительными и непостоянными.

После длительного лечения (медианная продолжительность терапии тофацитинибом около 5 лет) медианное снижение количества клеток CD4+ и CD8+ составило 28 % и 27 % соответственно по сравнению с исходным уровнем. В отличие от наблюдавшегося снижения после кратковременного применения препарата количество натуральных киллеров CD16/56+

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

продемонстрировало медианное увеличение на 73 % по сравнению с исходным уровнем. Дальнейшего увеличения количества В-лимфоцитов CD19+ после длительного лечения тофацитинибом не наблюдалось. После временного прекращения терапии все эти изменения уровня подгрупп лимфоцитов возвращались к исходному уровню. Данные о связи между серьезными или оппортунистическими инфекциями, либо опоясывающим герпесом и снижением уровня подгрупп лимфоцитов отсутствуют (для получения информации о мониторинге абсолютного количества лимфоцитов см. раздел 4.2).

Изменения общего уровня IgG, IgM и IgA в сыворотке крови в течение 6-месячного применения тофацитиниба у пациентов с РА были небольшими, не зависели от дозы и были сходны с изменениями, наблюдавшимися при приеме плацебо, что указывает на отсутствие системного подавления гуморального иммунного ответа.

После терапии тофацитинибом у пациентов с РА наблюдалось быстрое снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, которое сохранялось на протяжении периода приема препарата. Изменения уровня СРБ, наблюдавшиеся в ходе лечения тофацитинибом, полностью не исчезали в течение 2 недель после прекращения терапии, что свидетельствует о более длительной фармакодинамической активности препарата относительно его периода полувыведения.

Исследования вакцин

В контролируемых КИ у пациентов с РА, начинавших терапию тофацитинибом в дозе 10 мг 2 раза в сутки или плацебо, количество пациентов с иммунным ответом на вакцину против гриппа было сопоставимым в обеих группах: тофацитиниба (57 %) и плацебо (62 %). При применении пневмококковой полисахаридной вакцины количество пациентов с иммунным ответом на вакцину было следующим: 32 % пациентов, получавших тофацитиниб и МТ; 62 % пациентов, получавших тофацитиниб в виде монотерапии; 62 % пациентов, получавших МТ в виде монотерапии; 77 % пациентов, получавших плацебо. Клиническая значимость этого наблюдения неизвестна, однако сходные результаты были получены в отдельном исследовании вакцинации при применении вакцин против гриппа и пневмококковой полисахаридной вакцины у пациентов, получавших долгосрочную терапию тофацитинибом в дозе 10 мг 2 раза в сутки.

Было проведено контролируемое исследование у пациентов с РА, получавших фоновую терапию МТ, которым была проведена вакцинация живой ослабленной вакциной против вируса герпеса за 2–3 недели перед началом 12-недельного периода лечения тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в сутки или плацебо. Через 6 недель были выявлены признаки гуморального и клеточного иммунных ответов на вакцину против вируса ветряной оспы как у пациентов, получавших тофацитиниб, так и у пациентов, получавших плацебо. Эти ответы были сходны с наблюдаемыми у здоровых добровольцев в возрасте от 50 лет и старше. У пациента без признаков инфекции вирусом ветряной оспы в анамнезе и отсутствием антител к вирусу ветряной оспы на начальном этапе развилась генерализованная форма ветряной оспы через 16 дней после вакцинации. Применение тофацитиниба было прекращено, и пациент выздоровел после лечения противовирусным лекарственным средством в стандартной дозе. В последующем у пациента развились устойчивые, хотя и отсроченные, гуморальный и клеточный иммунные ответы на вакцину (см. раздел 4.4).

5.2. Фармакокинетические свойства

Профиль фармакокинетики тофацитиниба характеризуется быстрым всасыванием (максимальная плазменная концентрация достигается в течение 0,5–1 часа), быстрым выведением (период полувыведения составляет около 3 часов) и пропорциональным дозе увеличением системной экспозиции. Равновесная концентрация достигается в течение 24–48 часов с незначительным накоплением после приема тофацитиниба 2 раза в сутки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Абсорбция и распределение

Тофацитиниб хорошо всасывается, его биодоступность при приеме внутрь составляет 74 %. Применение тофацитиниба с пищей, богатой жирами, не сопровождалось изменениями AUC, тогда как C_{max} в плазме крови снижалась на 32 %. В КИ тофацитиниб применяли вне зависимости от приема пищи.

После внутривенного введения объем распределения препарата составляет 87 литров. Связывание тофацитиниба с белками плазмы крови составляет приблизительно 40 %. Тофацитиниб преимущественно связывается с альбумином и не связывается с α1-кислым гликопротеином. Тофацитиниб в равной степени распределяется между эритроцитами и плазмой крови.

Биотрансформация и элиминация

Клиренс тофацитиниба примерно на 70 % осуществляется посредством метаболизма в печени и на 30 % – экскрецией через почки в виде неизмененного тофацитиниба.

Метаболизм тофацитиниба преимущественно опосредуется изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP2C19. В исследовании меченного радиоактивным изотопом тофацитиниба более 65 % от общей циркулирующей радиоактивности приходилось на неизмененный тофацитиниб, а остальные 35 % – на 8 метаболитов (каждый – менее 8 % от общей радиоактивности). Предполагается, что все метаболиты, которые наблюдаются у животных, оказывают ≤10 % потенциальное ингибирование JAKl/3. У человека не обнаружено стереоконверсии. Фармакологическая активность связана с неметаболизированным тофацитинибом. Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что тофацитиниб является субстратом для белка множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1), но не для белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP), полипептидного переносчика органических анионов 1B1 и 1B3 (OATPB1/1B3) или переносчиков органических катионов 1 и 2 типа (OCT1/2).

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Активность ферментов семейства CYP снижена у пациентов с РА по причине хронического воспаления. У пациентов с РА клиренс тофацитиниба при пероральном применении не изменяется с течением времени. Это указывает на то, что терапия тофацитинибом не приводит к нормализации активности ферментов семейства CYP.

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что у пациентов с РА AUC тофацитиниба при минимальной и максимальной массе тела (40 кг, 140 кг) оказались сходными (в пределах 5 %) с таковым у пациентов массой тела 70 кг. У пожилых пациентов в возрасте 80 лет, согласно оценкам, показатель AUC оказался менее чем на 5 % выше по сравнению с пациентами в возрасте 55 лет. У женщин AUC тофацитиниба, по оценкам, было на 7 % ниже по сравнению с мужчинами. Полученные данные также показали отсутствие существенных различий AUC тофацитиниба у пациентов европеоидной, негроидной и азиатской расы. Отмечена почти линейная взаимосвязь между массой тела и объемом распределения, что приводит к достижению более высокой C_{max} и более низкой минимальной концентрации (C_{min}) в плазме крови у пациентов с меньшей массой тела. Однако это различие не рассматривается как клинически значимое. Межиндивидуальная вариабельность (% коэффициент изменчивости) показателя AUC для тофацитиниба составляет около 27 %.

Результаты популяционного фармакокинетического анализа пациентов с активным ПсА, среднетяжелым и тяжелым ЯК или АС соответствовали результатам для пациентов с РА.

Фармакокинетика у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Данные о фармакокинетике у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, отсутствуют.

Почечная недостаточность

У пациентов с легкой (клиренс креатинина 50–80 мл/мин), средней (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) и тяжелой (клиренс креатинина <30 мл/мин) степенью нарушения функции почек показатели AUC оказались выше на 37 %, 43 % и 123 % соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (см. раздел 4.2). У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) вклад диализа в общий клиренс тофацитиниба был относительно небольшим. После однократного приема препарата в дозе 10 мг средний показатель AUC у пациентов с ТСПН на основании концентраций, измеренных в день без выполнения диализа, был приблизительно на 40 % (90 %-ый ДИ: 1,5–95 %) выше, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. В КИ не выполнялась оценка применения тофацитиниба у пациентов со значениями клиренса креатинина (по формуле Кокрофта – Голта) менее 40 мл/мин на начальном этапе (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой (класс А по классификации Чайлд – Пью) и средней (класс В по классификации Чайлд – Пью) степенью нарушения функции печени показатели AUC на 3 % и 65 % превышали аналогичные показатели по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. В КИ пациенты с тяжелым (класс С по классификации Чайлд – Пью) нарушением функции печени (см. разделы 4.2 и 4.4) или пациенты с положительными серологическими пробами HBV или HCV при скрининге не изучались.

Взаимодействия

Тофацитиниб не является ингибитором или индуктором ферментов CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4) и не является ингибитором ферментов UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7). Тофацитиниб не является ингибитором MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 или MRP в клинически значимых концентрациях.

Сравнение фармакокинетики таблеток с модифицированным высвобождением и таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Была продемонстрирована эквивалентность фармакокинетики (по значениям AUC и C_{max}) тофацитиниба в таблетках с модифицированным высвобождением по 11 мг, покрытых пленочной оболочкой, при применении 1 раз в сутки и тофацитиниба в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, по 5 мг при применении 2 раза в сутки.

Дети

Фармакокинетика у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом

В ходе популяционного фармакокинетического анализа, основанного на результатах применения тофацитиниба в дозе 5 мг в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 2 раза в сутки и раствора тофацитиниба для приема внутрь в эквивалентной дозе, рассчитанной по массе тела, 2 раза в сутки, было установлено, что клиренс и объем распределения тофацитиниба снижались с уменьшением массы тела у пациентов с ЮИА. Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии клинически значимых различий в уровне воздействия тофацитиниба (AUC) в зависимости от возраста, расы, пола, типа пациента или степени тяжести заболевания на начальном этапе. По оценкам межиндивидуальная вариабельность (коэффициент вариации в %) показателя AUC составляет приблизительно 24 %.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях наблюдавшееся воздействие на иммунную и кроветворную системы было связано с фармакологическими свойствами тофацитиниба (ингибирование JAK). Вторичные эффекты иммуносупрессии, например развитие бактериальных и вирусных инфекций и лимфом, наблюдались при назначении клинически значимых доз. Лимфома была выявлена у 3 из 8 взрослых обезьян при уровне воздействия тофацитиниба, превышающем в 6 раз или 3 раза уровень клинического воздействия (значение AUC несвязанного препарата у человека при дозе 5 мг или 10 мг 2 раза в сутки), и не была выявлена среди 14 молодых обезьян при уровне воздействия, превышающем в 5 раз или 2,5 раза уровень клинического воздействия при дозе 5 мг или 10 мг 2 раза в сутки. При лимфомах уровень воздействия у обезьян, при котором не наблюдаются нежелательные эффекты (NOAEL), приблизительно в 1 или 0,5 раза превышает уровень клинического воздействия при дозе 5 мг или 10 мг 2 раза в сутки. Среди других явлений, наблюдавшихся при применении препарата в дозах, значительно превышающих клинические, были воздействие на печень и ЖКТ.

Исходя из результатов ряда испытаний на генные мутации и хромосомные аберрации *in vitro* и *in vivo*, тофацитиниб не является мутагенным или генотоксичным.

Канцерогенный потенциал тофацитиниба оценивался в 6-месячном исследовании канцерогенности на трансгенных мышах линии rasH2 и в двухлетнем исследовании канцерогенности на крысах. Тофацитиниб не обладал канцерогенным действием у мышей при уровнях воздействия, превышающих в 38 или 19 раз уровень клинического воздействия при приеме препарата в дозе 5 мг или 10 мг 2 раза в сутки. У крыс были выявлены доброкачественные опухоли яичек, происходящие из интерстициальных клеток (клетки Лейдига); эти опухоли у крыс не связаны с риском развития опухолей из клеток Лейдига у человека. У самок крыс были выявлены гиберномы (злокачественные опухоли бурой жировой ткани) при уровне воздействия, превышающем не меньше чем в 83 раза или 41 раз уровень клинического воздействия при приеме препарата в дозе 5 мг или 10 мг 2 раза в сутки. У самок крыс были выявлены доброкачественные тимомы при уровне воздействия, превышающем в 187 раз или 94 раза уровень клинического воздействия при приеме препарата в дозе 5 мг или 10 мг 2 раза в сутки.

Было показано, что тофацитиниб обладает тератогенным действием у крыс и кроликов и влияет на фертильность самок крыс (снижение частоты наступления беременности, снижение количества желтых тел, мест имплантаций и жизнеспособных зародышей, а также увеличение числа ранних резорбций), а также воздействует на роды и пери- и постнатальное развитие у крыс. Тофацитиниб не влиял на фертильность самцов, подвижность сперматозоидов и их концентрацию в сперме. Тофацитиниб выделялся с молоком кормящих крыс в концентрациях, приблизительно 2-кратно превышающих концентрации в сыворотке крови, в период от 1 до 8 часов после введения препарата. В исследованиях, проведенных на молодых крысах и обезьянах, не было выявлено влияния тофацитиниба на развитие костей у самцов или самок при уровнях воздействия, аналогичных таковым у людей при применении препарата в одобренных дозах.

В исследованиях с применением тофацитиниба у молодых животных не было получено результатов, указывающих на более высокую чувствительность популяций пациентов детского возраста по сравнению со взрослыми пациентами. В исследовании фертильности молодых крыс не было обнаружено никаких доказательств токсичности для развития, влияния на половое созревание и никаких доказательств репродуктивной токсичности (спаривания и фертильности) после полового созревания. В исследованиях на молодых крысах в течение 1 месяца и молодых обезьянах в течение 39 недель наблюдались связанные с тофацитинибом эффекты на иммунные и гематологические параметры, соответствующие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ингибированию JAK1/3 и JAK2. Эти эффекты были обратимыми и соответствовали тем, которые также наблюдались у взрослых животных при сходной экспозиции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102
Лактозы моногидрат
Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат
Пленочная оболочка:
Гипромеллоза
Лактозы моногидрат
Титана диоксид (Е171)
Триацетин

ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102
Лактозы моногидрат
Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат
Пленочная оболочка:
Гипромеллоза
Лактозы моногидрат
Титана диоксид (Е171)
Триацетин
Краситель железа оксид красный (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из комбинированного материала на основе полиамида/алюминиевой фольги/поливинилхлорида (ПА/Алю/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.10.2026 № 19142
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «ИИХР»
141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1
Тел.: +7 (495) 995-49-41

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «ИИХР»
141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1
Тел.: +7 (495) 995-49-41
E-mail: iihr@iihr.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ТОФАЦИТИНИБ-ХИМРАР доступна едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC