

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XELJANZ 5 mg филмирани таблетки
XELJANZ 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

XELJANZ 5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа тофацитинибов цитрат, еквивалентен на 5 mg тофацитиниб (tofacitinib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 59,44 mg лактоза.

XELJANZ 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа тофацитинибов цитрат, еквивалентен на 10 mg тофацитиниб (tofacitinib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 118,88 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

XELJANZ 5 mg филмирани таблетки

Бяла, кръгла таблетка с диаметър 7,9 mm и вдлъбнато релефно означение „Pfizer“ от едната страна и „JKI 5“ от другата.

XELJANZ 10 mg филмирани таблетки

Синя, кръгла таблетка с диаметър 9,5 mm и вдлъбнато релефно означение „Pfizer“ от едната страна и „JKI 10“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Тофацитиниб в комбинация с метотрексат (MTX) е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит (РА) при възрастни пациенти с недостатъчен отговор или с непоносимост към едно или повече модифициращи болестта антиревматични лекарства (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) (вж. точка 5.1). Тофацитиниб може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато лечение с MTX не е подходящо (вж. точки 4.4 и 4.5).

Псориатичен артрит

Тофацитиниб в комбинация с МТХ е показан за лечение на активен псориатичен артрит (ПсА) при възрастни пациенти с недостатъчен отговор или непоносимост към предходно лечение с модифициращо болестта антиревматично лекарство (DMARD) (вж. точка 5.1).

Анкилозиращ спондилит

Тофацитиниб е показан за лечение на възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит (АС) с недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Улцерозен колит

Тофацитиниб е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен улцерозен колит (УК) при възрастни пациенти с недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към конвенционална терапия или биологични средства (вж. точка 5.1).

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Тофацитиниб е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (положителен [RF+] или отрицателен [RF-] за ревматоиден фактор полиартрит и разширен олигоартрит) и ювенилен псориатичен артрит (ПсА) при пациенти на възраст 2 и повече години с недостатъчен отговор към предходна терапия с DMARD.

Тофацитиниб може да се прилага в комбинация с метотрексат (МТХ) или като монотерапия в случай на непоносимост към МТХ, или когато продължаващото лечение с МТХ не е подходящо.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се проследява от лекари специалисти с опит в диагностиката и лечението на заболявания, за които е показан тофацитиниб.

Дозировка

Ревматоиден и псориатичен артрит

Препоръчителната доза е 5 mg филмирани таблетки, прилагани два пъти дневно, която не трябва да се превишава.

Не се изисква корекция на дозата, когато се използва в комбинация с МТХ.

За информация относно преминаването от тофацитиниб филмирани таблетки към тофацитиниб таблетки с удължено освобождаване или обратно вижте таблица 1.

Таблица 1: Преминаване от тофацитиниб филмирани таблетки към тофацитиниб таблетки с удължено освобождаване или обратно

Преминаване от тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки към тофацитиниб 11 mg таблетка с удължено освобождаване или обратно ^a	Лечението с тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно и тофацитиниб 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно или обратно може да става с преминаване от едната към другата форма в деня след последната доза от съответния вид таблетка.
---	---

^a Вижте точка 5.2 за сравнение на фармакокинетиката на таблетките с удължено освобождаване и на филмираните

таблетки.

Анкилозиращ спондилит

Препоръчителната доза тофацитиниб е 5 mg, прилагана два пъти дневно.

Улцерозен колит

Индукционна терапия

Препоръчителната доза е 10 mg, прилагана перорално два пъти дневно за индукция в продължение на 8 седмици.

При пациентите, които не постигат достатъчна терапевтична полза до седмица 8, приемът на индукционната доза 10 mg два пъти дневно може да бъде продължен за още 8 седмици (общо 16 седмици), последван от 5 mg два пъти дневно като поддържаща терапия. При пациентите, при които не се наблюдават доказателства за терапевтична полза до седмица 16, индукционната терапия с тофацитиниб трябва да бъде прекратена.

Поддържаща терапия

Препоръчителната доза за поддържаща терапия е тофацитиниб 5 mg, прилаган перорално два пъти дневно.

Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно за поддържаща терапия не се препоръчва при пациенти с УК, които са с известни рискови фактори за венозна тромбоемболия (ВТЕ), големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE) и злокачествено заболяване, освен ако няма налична подходяща терапевтична алтернатива (вж. точка 4.4 и 4.8).

При пациентите с УК, които нямат повишен риск за ВТЕ, MACE и злокачествено заболяване (вж. точка 4.4), може да се обмисли тофацитиниб 10 mg перорално два пъти дневно, ако при пациентите на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно се наблюдава намаляване на отговора и не се получава отговор към терапевтични алтернативи, като лечение с инхибитор на тумор-некротизиращ фактор (TNF инхибитор). Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно за поддържаща терапия трябва да се използва за възможно най-кратък период от време. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза, необходима за поддържане на отговора.

При пациентите с терапевтичен отговор към тофацитиниб, кортикостероидите могат да се намалят и/или прекъснат в съответствие със стандартите за лечение.

Повторно лечение при УК

Ако лечението бъде прекъснато, може да се обмисли повторното му започване с тофацитиниб. В случаи на загуба на отговор, може да се обмисли повторната индукция с тофацитиниб 10 mg, два пъти дневно. Периодът на прекъсване на лечението в клинични проучвания продължава до 1 година. Ефикасността може да бъде възстановена до 8 седмици терапия с 10 mg два пъти дневно (вж. точка 5.1).

Полиартикуларен ЮИА и ювенилен ПСА (деца на възраст между 2 и 18 години)

Тофацитиниб може да се използва като монотерапия или в комбинация с МТХ.

Препоръчителната доза при пациенти на възраст 2 и повече години се базира на следните категории за тегло:

Таблица 2: Доза тофацитиниб за пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и ювенилен ПсА на възраст две и повече години

Телесно тегло (kg)	Схема на лечение
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml перорален разтвор) два пъти дневно
20 - < 40	4 mg (4 ml перорален разтвор) два пъти дневно
≥ 40	5 mg (5 ml перорален разтвор или 5 mg филмирана таблетка) два пъти дневно

Пациенти с тегло ≥ 40 kg, лекувани с тофацитиниб 5 ml перорален разтвор два пъти дневно, може да преминат към тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно. Пациентите с тегло < 40 kg не могат да преминат от тофацитиниб перорален разтвор към тофацитиниб таблетки.

Прекъсване и прекратяване на приема при възрастни и педиатрични пациенти

Лечението с тофацитиниб трябва да се прекъсне, ако пациентът развие сериозна инфекция, докато инфекцията не бъде овладяна.

Прекъсване на приема може да е необходимо за овладяване на свързани с дозата отклонения в лабораторните показатели, включващи лимфопения, неутропения и анемия. Както е описано съответно в таблици 3, 4 и 5 по-долу, препоръките за временно прекъсване или окончателно прекратяване на лечението са направени в зависимост от тежестта на отклоненията в лабораторните показатели (вж. точка 4.4).

Препоръчва се да не се започва прием при пациенти с абсолютен брой на лимфоцитите (ALC), по-нисък от 750 клетки/mm³.

Таблица 3: Нисък абсолютен брой на лимфоцитите

Нисък абсолютен брой на лимфоцитите (ALC) (вж. точка 4.4)	
Лабораторна стойност (клетки/mm ³)	Препоръка
ALC, по-висок или равен на 750	Трябва да се поддържа същата доза.
ALC 500-750	При персистиращо (2 последователни стойности в този диапазон при рутинни изследвания) понижение в този диапазон, дозата трябва да се намали или приемът трябва да се прекъсне. При пациентите, получаващи тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, дозата трябва да се намали до тофацитиниб 5 mg два пъти дневно. При пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, приемът трябва да се прекъсне. Когато ALC се повиши над 750, лечението трябва да бъде възобновено според клиничната необходимост.
ALC, по-нисък от 500	Ако лабораторната стойност е потвърдена чрез повторно изследване в рамките на 7 дни, приемът трябва да се прекрати.

Препоръчва се да не се започва прием при възрастни пациенти с абсолютен брой на неутрофилите (ANC), по-нисък от 1 000 клетки/mm³. Препоръчва се да не се започва прием при педиатрични пациенти с абсолютен брой на неутрофилите (ANC), по-нисък от 1 200 клетки/mm³.

Таблица 4: Нисък абсолютен брой на неутрофилите

Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC) (вж. точка 4.4)	
Лабораторна стойност (клетки/mm³)	Препоръка
ANC, по-висок от 1 000	Трябва да се поддържа същата доза.
ANC 500–1 000	При персистиращо (2 последователни стойности в този диапазон при рутинни изследвания) понижение в този диапазон, дозата трябва да се намали или приемът трябва да се прекъсне. При пациентите, получаващи тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, дозата трябва да се намали до тофацитиниб 5 mg два пъти дневно. При пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, приемът трябва да се прекъсне. Когато ANC се повиши над 1 000, лечението трябва да бъде възобновено според клиничната необходимост.
ANC, по-нисък от 500	Ако лабораторната стойност е потвърдена чрез повторно изследване в рамките на 7 дни, приемът трябва да се прекрати.

Препоръчва се да не се започва прием при възрастни пациенти с хемоглобин, по-нисък от 9 g/dl. Препоръчва се да не се започва прием при педиатрични пациенти с хемоглобин, по-нисък от 10 g/dl.

Таблица 5: Ниска стойност на хемоглобин

Ниска стойност на хемоглобин (вж. точка 4.4)	
Лабораторна стойност (g/dl)	Препоръка
Понижена с по-малко или равно на 2 g/dl и по-висока или равна на 9,0 g/dl	Трябва да се поддържа същата доза.
Понижена с повече от 2 g/dl или по-ниска от 8,0 g/dl (потвърдено чрез повторно изследване)	Приемът трябва да се прекрати до нормализиране на стойностите на хемоглобина.

Взаимодействия

Общата дневна доза на тофацитиниб трябва да бъде намалена наполовина при пациентите, получаващи мощни инхибитори на цитохром P450 (CYP) 3A4 (напр. кетоконазол), и при пациентите, получаващи 1 или повече съпътстващи лекарствени продукти, които водят както до умерено инхибиране на CYP3A4, така и до мощно инхибиране на CYP2C19 (напр. флуконазол) (вж. точка 4.5), както следва:

- Дозата на тофацитиниб трябва да се намали до 5 mg веднъж дневно при пациентите, получаващи 5 mg два пъти дневно (възрастни и педиатрични пациенти).
- Дозата на тофацитиниб трябва да се намали до 5 mg два пъти дневно при пациентите, получаващи 10 mg два пъти дневно (възрастни пациенти).

Само при педиатрични пациенти: наличните данни предполагат, че клинично подобрение се наблюдава в рамките на 18 седмици от започване на лечението с тофацитиниб. Трябва много внимателно да се обмисли продължаване на терапията при пациент, при който не се наблюдава подобрение в рамките на този период.

Прекратяване на приема при АС

Наличните данни предполагат, че клинично подобрене на АС се наблюдава в рамките на 16 седмици от започване на лечението с тофацитиниб. Трябва много внимателно да се обмисли продължаването на терапията при пациент, при който не се наблюдава клинично подобрене в рамките на този времеви период.

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква корекция на дозата при пациенти на възраст 65 и повече години. Данните при пациенти на възраст 75 или повече години са ограничени. Вижте точка 4.4 за употреба при пациенти на възраст 65 и повече години.

Чернодробно увреждане

Таблица 6: Корекция на дозата при чернодробно увреждане

Степен на чернодробно увреждане	Класификация	Корекция на дозата при чернодробно увреждане за таблетките с различно количество на активното вещество
Леко	Child Pugh A	Не се изисква корекция на дозата.
Умерено	Child Pugh B	Когато показаната доза при наличието на нормална чернодробна функция е 5 mg два пъти дневно, дозата трябва да се намали до 5 mg веднъж дневно. Когато показаната доза при нормална чернодробна функция е 10 mg два пъти дневно, дозата трябва да се намали до 5 mg два пъти дневно (вж. точка 5.2).
Тежко	Child Pugh C	Тофацитиниб не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Таблица 7: Корекция на дозата при бъбречно увреждане

Степен на бъбречно увреждане	Креатининов клирънс	Корекция на дозата при бъбречно увреждане за таблетките с различно количество на активното вещество
Леко	50–80 ml/min	Не се изисква корекция на дозата.
Умерено	30–49 ml/min	Не се изисква корекция на дозата.
Тежко (включително при пациенти на хемодиализа)	< 30 ml/min	Когато показаната доза при нормална бъбречна функция е 5 mg два пъти дневно, дозата трябва да се намали до 5 mg веднъж дневно. Когато показаната доза при нормална бъбречна функция е 10 mg два пъти дневно, дозата трябва да се намали до 5 mg два пъти дневно. Пациентите с тежко бъбречно увреждане трябва да останат на намалена доза дори след хемодиализа (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на тофацитиниб при деца на възраст по-малко от 2 години с полиартикуларен ЮИА и ювенилен ПсА все още не са установени. Липсват данни.

Безопасността и ефикасността на тофацитиниб при деца на възраст под 18 години с други показания (напр. улцерозен колит) все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Тофацитиниб се прилага перорално със или без храна.

При пациентите със затруднено преглъщане, таблетките тофацитиниб могат да бъдат разтрошени и приети с вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активна туберкулоза (ТБ), сериозни инфекции, като сепсис, или опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).
- Тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение при пациенти:

- на възраст 65 и повече години;
- с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови фактори (като настоящи или бивши дългогодишни пушачи);
- с рискови фактори за злокачествено заболяване (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване)

Употреба при пациенти на възраст 65 и повече години

Като се има предвид повишеният риск от сериозни инфекции, инфаркт на миокарда, злокачествени заболявания и смъртност по всякаква причина при тофацитиниб при пациенти на възраст 65 и повече години, тофацитиниб трябва да се използва при тези пациенти само при липса на подходящи алтернативи за лечение (вж. повече подробности по-долу в точка 4.4 и точка 5.1).

Комбинация с други лечения

Тофацитиниб не е проучван и употребата му трябва да се избягва в комбинация с биологични лекарства, като антагонисти на TNF, антагонисти на интерлевкин (IL)-1R, антагонисти на IL-6R, анти-CD20 моноклонални антитела, антагонисти на IL-17, антагонисти на IL-12/IL-23, -интегринови антагонисти, селективни костимулиращи модулатори и мощни имunosупресори, като азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин и такролимус, поради вероятността от увеличена имunosупресия и повишен риск от инфекция.

Наблюдава се по-висока честота на нежеланите събития за комбинацията тофацитиниб с МТХ спрямо тофацитиниб като монотерапия в клинични проучвания на РА.

Употребата на тофацитиниб в комбинация с инхибитори на фосфодиестераза 4 не е проучвана в клинични проучвания с тофацитиниб.

Венозна тромбоемболия (ВТЕ)

При пациенти, приемащи тофацитиниб, са наблюдавани сериозни събития на ВТЕ, включително белодробна емболия (БЕ), някои от които с летален изход, и дълбока венозна тромбоза (ДВТ). В рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с ревматоиден артрит, които са на възраст 50 или повече години, с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, е наблюдавано дозозависимо повишение на риска за ВТЕ при тофацитиниб, сравнен с TNF инхибитори (вж. точки 4.8 и 5.1).

При post hoc експлораторен анализ в рамките на това проучване, при пациентите с известни рискови фактори за ВТЕ е наблюдавана поява на последващи събития на ВТЕ, по-често при пациентите, лекувани с тофацитиниб, които при 12-месечно лечение са имали стойности на D-димер $\geq 2 \times \text{ULN}$ спрямо пациентите със стойности на D-димер $< 2 \times \text{ULN}$; това не е било наблюдавано при пациентите, лекувани с TNF инхибитор. Интерпретацията е ограничена от ниския брой събития на ВТЕ и ограничената наличност на тест за D-димер (оценен само на изходното ниво, на месец 12 и в края на проучването). При пациентите без събития на ВТЕ по време на проучването средните стойности на D-димер са били значително понижени на месец 12 в сравнение с изходното ниво във всички рамена на лечение. Въпреки това, стойности на D-димер $\geq 2 \times \text{ULN}$ на месец 12 са наблюдавани при приблизително 30% от пациентите без последващи събития на ВТЕ, което посочва ограничената специфичност на изследването на D-димер в това проучване.

Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно за поддържаща терапия не се препоръчва при пациенти с УК, които са с известни рискови фактори за ВТЕ, MACE и злокачествено заболяване, освен ако няма налична подходяща терапевтична алтернатива (вж. точка 4.2).

При пациенти с рискови фактори за сърдечносъдово или злокачествено заболяване (вж. също точка 4.4, „Големи нежелани сърдечносъдови събития (включително инфаркт на миокарда)“ и „Злокачествени заболявания и лимфопролиферативни нарушения“) тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

При пациенти с рискови фактори за ВТЕ, различни от рискови фактори за MACE или рискови фактори за злокачествено заболяване, тофацитиниб трябва да се използва с повишено внимание. Рисковите фактори за ВТЕ, различни от рискови фактори за MACE или за злокачествено заболяване, включват предходна ВТЕ, пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция, обездвижване, употреба на комбинирани хормонални контрацептиви или хормонозаместителна терапия, наследствено нарушение на коагулацията. Трябва да се извършва периодична преоценка на пациентите по време на лечение с тофацитиниб с цел установяване на промени по отношение на риска за ВТЕ.

При пациентите с РА с известни рискови фактори за ВТЕ обмислете изследване на стойностите на D-димер след приблизително 12 месеца лечение. Ако резултатът от изследването на D-димер е $\geq 2 \times \text{ULN}$, потвърдете, че клиничните ползи превишават рисковете преди вземане на решение за продължаване на лечението с тофацитиниб.

Своевременно оценявайте пациентите с признаци и симптоми на ВТЕ и прекратете тофацитиниб при пациентите с подозирана ВТЕ, независимо от дозата и показанието.

Венозна тромбоза на ретината

Съобщава се за венозна тромбоза на ретината (ВТР) при пациенти, лекувани с тофацитиниб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят своевременно медицинска помощ, ако получат симптоми, предполагащи ВТР.

Сериозни инфекции

Сериозни и понякога летални инфекции, причинени от бактериални, микобактериални, инвазивни гъбични, вирусни или други опортюнистични патогени се съобщават при пациенти, получаващи тофацитиниб (вж. точка 4.8). Рискът от опортюнистични инфекции е по-висок в азиатските географски региони (вж. точка 4.8). Пациентите с ревматоиден артрит, които приемат кортикостероиди, може да са предразположени към инфекция.

Прием на тофацитиниб не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително локализирани инфекции.

Трябва да се вземат предвид рисковете и ползите от лечението преди започване на лечение с тофацитиниб при пациенти:

- с рекурентни инфекции,
- с анамнеза за сериозна или опортюнистична инфекция,
- живели или пътували в области с ендемични микози,
- с подлежащи заболявания, които могат да ги предразположат към инфекция.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за развитие на признаци и симптоми на инфекции по време и след лечение с тофацитиниб. Лечението трябва да се прекъсне, ако пациентът развие сериозна инфекция, опортюнистична инфекция или сепсис. При пациент, който развие нова инфекция по време на лечението с тофацитиниб, трябва да се проведе своевременно и щателно диагностично изследване, подходящо за имунокомпрометиран пациент, трябва да се започне подходящо антимикробно лечение и пациентът трябва да се наблюдава внимателно.

Тъй като честотата на инфекциите в популациите на пациенти в старческа възраст и пациентите с диабет е по-висока, трябва да се обръща особено внимание при лечение на пациенти в старческа възраст и пациенти с диабет (вж. точка 4.8). При пациентите на възраст 65 и повече години тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение (вж. точка 5.1).

Рискът от инфекция може да е по-висок с повишаване на степента на лимфопения и трябва да се вземе предвид броят на лимфоцитите при оценяване на риска от инфекции при отделните пациенти. Критериите за прекратяване и мониториране за лимфопения са представени в точка 4.2.

Туберкулоза

Рисковете и ползите от лечението трябва да бъдат взети предвид преди започване на тофацитиниб при пациенти:

- с експозиция на ТБ,
- които са живели или пътували в области на ендемична ТБ.

Преди и по време на лечението с тофацитиниб на пациентите трябва да се прави оценка и изследване за латентна или активна инфекция, съгласно приетите указания.

Пациентите с латентна ТБ, с положителен резултат при изследване, трябва да се лекуват със стандартна антимикобактериална терапия преди прилагане на тофацитиниб.

Антитуберкулозно лечение също трябва да се вземе предвид и преди прилагане на тофацитиниб на пациенти с отрицателен резултат за ТБ, но с анамнеза за латентна или активна ТБ, и когато не може да се потвърди подходящ курс на лечение, или при тези с отрицателен резултат, но с рискови фактори за ТБ инфекция. Препоръчва се консултация с медицински специалист с опит в лечението на ТБ, което да подпомогне вземането на решение за това дали започването на антитуберкулозно лечение е подходящо за конкретния пациент. Пациентите

трябва да се следят внимателно за развитие на признаци и симптоми на ТБ, включително пациентите с отрицателен резултат за латентна ТБ преди да се започне лечение.

Вирусна реактивация

Наблюдавани са вирусна реактивация и случаи на реактивиране на херпес вирус (напр. херпес зостер) при пациенти, получаващи тофацитиниб (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с тофацитиниб, изглежда, че честотата на херпес зостер е повишена при:

- пациентите от японски или корейски произход.
- пациентите с ALC под $1\,000$ клетки/ mm^3 (вж. точка 4.2).
- пациентите с дългогодишен РА, които преди това са получавали две или повече биологични модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD).
- пациентите, лекувани с 10 mg два пъти дневно.

Влиянието на тофацитиниб върху реактивирането на хроничен вирусен хепатит не е известно. Пациентите с положителен резултат от скрининг за хепатит В или С са изключени от клиничните проучвания. Преди започване на лечение с тофацитиниб трябва да се направи скрининг за вирусен хепатит в съответствие с клиничните препоръки.

Съобщава се за най-малко един потвърден случай на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) при пациенти с РА, получаващи тофацитиниб в постмаркетингови условия. ПМЛ може да е летална и трябва да се вземе предвид при диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с новопоявили се или влошаващи се неврологични симптоми.

Големи нежелани сърдечносъдови събития (включително инфаркт на миокарда)

Големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE) са наблюдавани при пациенти, приемащи тофацитиниб.

В рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА на възраст 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор се наблюдава повишена честота на инфаркти на миокарда при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF (вж. точки 4.8 и 5.1). При пациенти на възраст 65 и повече години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи, и пациенти с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови рискови фактори, тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение (вж. точка 5.1).

Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

Тофацитиниб може да повлияе на защитата на организма срещу злокачествени заболявания.

В рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА на възраст 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор се наблюдава повишена честота на злокачествени заболявания, в частност немеланомен рак на кожата (NMSC), рак на белия дроб и лимфом, при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF (вж. точки 4.8 и 5.1).

При други клинични проучвания и при постмаркетингова употреба също са наблюдавани NMSC, рак на белия дроб и лимфом при пациенти, лекувани с тофацитиниб.

При клинични проучвания и при постмаркетингова употреба са наблюдавани други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с тофацитиниб, включително, но не само, рак на млечната жлеза, меланом, рак на простатата и рак на панкреаса.

При пациенти на възраст 65 и повече години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи, и пациенти с други рискови фактори за злокачествени заболявания (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване, различно от успешно лекуван немеланомен рак на кожата) тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение (вж. точка 5.1). Препоръчва се периодичен дерматологичен преглед при всички пациенти, особено при тези с повишен риск за рак на кожата (вж. таблица 8 в точка 4.8).

Интерстициално белодробно заболяване

Препоръчва се особено внимание при пациенти с анамнеза за хронично белодробно заболяване, тъй като те могат да са по-предразположени към инфекции. Съобщава се за случаи на интерстициално белодробно заболяване (някои от които с летален изход) при пациенти, лекувани с тофацитиниб в клинични проучвания на РА и при постмаркетингови условия, въпреки че ролята на инхибирането на Янус киназата (JAK) при тези случаи е неизвестна. Известно е, че пациентите с РА от азиатски произход са с по-висок риск от интерстициално белодробно заболяване, поради което трябва да се обръща особено внимание при лечението на тези пациенти.

Стомашно-чревни перфорации

Съобщава се за случаи на стомашно-чревна перфорация в клинични проучвания, въпреки че ролята на JAK инхибирането при тези събития не е известна. Тофацитиниб трябва да се използва с особено внимание при пациенти, които могат да са с повишен риск за стомашно-чревна перфорация (напр. пациенти с анамнеза за дивертикулит, пациенти със съпътстваща употреба на кортикостероиди и/или нестероидни противовъзпалителни средства). При пациентите с нова поява на стомашни признаци и симптоми трябва да се извърши своевременна оценка за ранно идентифициране на стомашно-чревна перфорация.

Фрактури

Наблюдавани са фрактури при лекувани с тофацитиниб пациенти.

Тофацитиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни рискови фактори за фрактури, като пациенти в старческа възраст, пациенти от женски пол и пациенти, които използват кортикостероиди, независимо от показанието и дозата.

Чернодробни ензими

Лечението с тофацитиниб се свързва с по-висока честота на повишение на чернодробните ензими при някои пациенти (вж. точка 4.8 за изследвания на чернодробните ензими). Трябва да се обръща особено внимание при обмисляне на започване на лечение с тофацитиниб при пациентите с повишена аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST), особено при започване в комбинация с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти, като МТХ. След започване на лечението се препоръчва рутинно проследяване на чернодробните изследвания и своевременно установяване на причините за наблюдаваното повишение на чернодробните ензими, за да се идентифицират потенциалните случаи на индуцирано от лекарството чернодробно увреждане. При подозрение за индуцирано от лекарството чернодробно увреждане, приложението на тофацитиниб трябва да се прекрати до изключване на тази диагноза.

Свръхчувствителност

При постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на свръхчувствителност, свързана с приложението на тофацитиниб. Алергичните реакции включват ангидем и уртикария; има случаи на сериозни реакции. В случай на сериозна алергична или анафилактична реакция, тофацитиниб трябва незабавно да се спре.

Лабораторни параметри

Лимфоцити

Лечението с тофацитиниб се свързва с повишена честота на лимфопения в сравнение с плацебо. Брой на лимфоцитите, по-нисък от 750 клетки/mm^3 , се свързва с повишена честота на сериозни инфекции. Не се препоръчва започване или продължаване на лечението с тофацитиниб при пациенти с потвърден брой на лимфоцитите, по-нисък от 750 клетки/mm^3 . Лимфоцитите трябва да се наблюдават на изходното ниво и на всеки 3 месеца след това. За препоръчителните промени въз основа на броя на лимфоцитите вижте точка 4.2.

Неутрофили

Лечението с тофацитиниб се свързва с повишена честота на неутропения (по-малко от $2\,000 \text{ клетки/mm}^3$) в сравнение с плацебо. Не се препоръчва започване на лечение с тофацитиниб при възрастни пациенти с ANC под $1\,000 \text{ клетки/mm}^3$ и при педиатрични пациенти с ANC под $1\,200 \text{ клетки/mm}^3$. ANC трябва да се изследва на изходното ниво, след 4 до 8 седмици лечение и на всеки 3 месеца след това. За препоръчителните промени въз основа на ANC вижте точка 4.2.

Хемоглобин

Лечението с тофацитиниб се свързва с понижаване на нивата на хемоглобина. Не се препоръчва започване на лечение с тофацитиниб при възрастни пациенти със стойност на хемоглобина под 9 g/dl и при педиатрични пациенти със стойност на хемоглобин под 10 g/dl . Хемоглобинът трябва да се наблюдава на изходното ниво, след 4 до 8 седмици лечение и на всеки 3 месеца след това. За препоръчителните промени въз основа на нивото на хемоглобина вижте точка 4.2.

Наблюдение на липидите

Лечението с тофацитиниб се свързва с повишение на липидните параметри, като общ холестерол, липопротеини с ниска плътност (LDL холестерол) и липопротеини с висока плътност (HDL холестерол). Максималните ефекти като цяло се наблюдават в рамките на 6 седмици. Оценката на липидните параметри трябва да се извършва 8 седмици след започване на лечението с тофацитиниб. Пациентите трябва да се лекуват съгласно клиничните препоръки за лечение на хиперлипидемия. Повишените нива на общия и на LDL холестерол, свързани с тофацитиниб, могат да се понижат до нивата преди лечението чрез терапия със статини.

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Получени са съобщения за хипогликемия след започване на лечение с тофацитиниб при пациенти, приемащи лекарства за диабет. Може да е необходима корекция на дозата на антидиабетните лекарства при възникване на хипогликемия.

Ваксинации

Препоръчва се преди започване на лечение с тофацитиниб на пациентите, особено при пациентите с полиартикуларен ЮИА (пЮИА) и ювенилен ПсА (юПсА), да бъдат направени всички имунизации в съответствие с текущите препоръки за имунизация. Препоръчва се да не се прилагат живи ваксини заедно с тофацитиниб. При вземането на решение за използване на живи ваксини преди лечение с тофацитиниб, трябва да се вземе предвид съществуващата имуносупресия при конкретния пациент.

Профилактичното ваксиниране срещу херпес зостер трябва да се има предвид в съответствие с препоръките за ваксинация. Трябва да се обърне особено внимание на пациентите с дългогодишен РА, които преди това са получавали два или повече биологични DMARD. Ако се прилага жива ваксина срещу херпес зостер, тя трябва да се прилага само на пациенти с известна анамнеза за варицела или пациенти, серопозитивни за вируса на варицела зостер (VZV). Ако анамнезата за варицела се счита за съмнителна или ненадеждна, се препоръчва изследване за антитела срещу VZV.

Ваксинацията с живи ваксини трябва да се извършва поне 2 седмици, но за предпочитане 4 седмици преди започване на тофацитиниб или в съответствие с текущите препоръки за ваксинация относно имуномодулиращите лекарствени продукти. Липсват данни за вторично предаване на инфекции от живи ваксини на пациентите, получаващи тофацитиниб.

Съдържание на помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

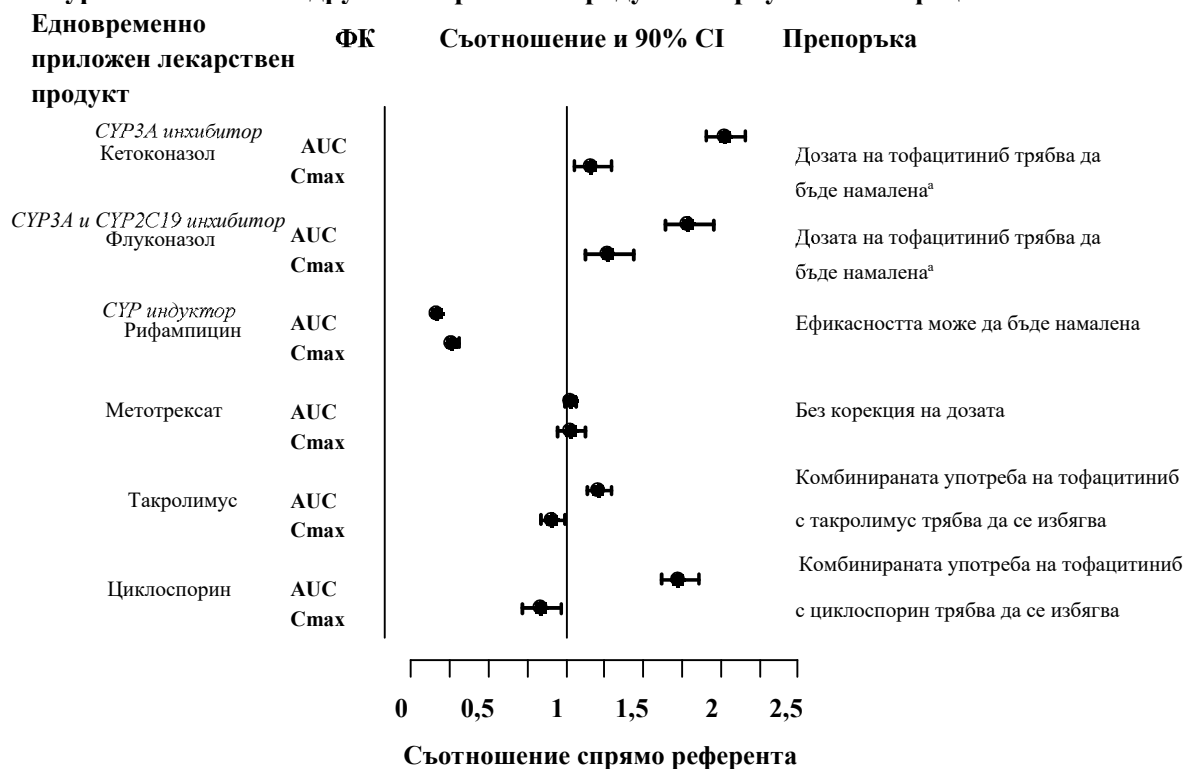
Потенциал на други лекарствени продукти да повлияват фармакокинетиката (ФК) на тофацитиниб

Тъй като тофацитиниб се метаболизира от CYP3A4, съществува вероятност за взаимодействие с лекарствени продукти, които инхибират или индуцират CYP3A4. Експозицията на тофацитиниб се повишава при едновременно приложение с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол) или когато приложението на едно или повече съпътстващи лекарствени продукти води до умерено инхибиране на CYP3A4 и мощно инхибиране на CYP2C19 (напр. флуконазол) (вж. точка 4.2).

Експозицията на тофацитиниб се понижава при едновременно приложение с мощни CYP индуктори (напр. рифампицин). Малко вероятно е самостоятелно инхибиторите на CYP2C19 или Р-гликопротеините да променят значимо ФК на тофацитиниб.

Едновременното приложение с кетоконазол (силен CYP3A4 инхибитор), флуконазол (умерен CYP3A4 и мощен CYP2C19 инхибитор), такролимус (слаб CYP3A4 инхибитор) и циклоспорин (умерен CYP3A4 инхибитор) увеличават AUC на тофацитиниб, докато рифампицин (мощен CYP индуктор) понижава AUC на тофацитиниб. Едновременното приложение на тофацитиниб с мощни CYP индуктори (напр. рифампицин) може да доведе до загуба или намаляване на клиничния отговор (вж. фигура 1). Не се препоръчва едновременното приложение на мощни индуктори на CYP3A4 с тофацитиниб. Едновременното приложение с кетоконазол и флуконазол повишава C_{max} на тофацитиниб, а такролимус, циклоспорин и рифампицин понижават C_{max} на тофацитиниб. Съпътстващото приложение с MTX 15 – 25 mg веднъж седмично не оказва ефект върху ФК на тофацитиниб при пациенти с РА (вж. фигура 1).

Фигура 1. Влияние на други лекарствени продукти върху ФК на тофацитиниб



Забележка: Референтната група е с приложение на тофацитиниб самостоятелно.

^a Дозата на тофацитиниб трябва да бъде намалена до 5 mg два пъти дневно при пациентите, получаващи 10 mg два пъти дневно. Дозата на тофацитиниб трябва да бъде намалена до 5 mg веднъж дневно при пациентите, получаващи 5 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).

Потенциал на тофацитиниб да повлияе ФК на други лекарствени продукти

Едновременното приложение на тофацитиниб не повлиява ФК на пероралните контрацептиви, левоноргестрел и етинилестрадиол, при здрави доброволци от женски пол.

При пациенти с РА едновременното приложение на тофацитиниб с МТХ 15 – 25 mg веднъж седмично понижава AUC и C_{max} на МТХ със съответно 10% и 13%. Степента на понижение на експозицията на МТХ не налага промени в индивидуализираното прилагане на МТХ.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват адекватни данни и добре контролирани проучвания за употребата на тофацитиниб при бременни жени. Доказано е, че тофацитиниб е тератогенен при плъхове и зайци, както и че повлиява раждането и пери-/постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, употребата на тофацитиниб по време на бременност е противопоказана (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечение с тофацитиниб и в рамките на поне 4 седмици след последната доза.

Кърмене

Въз основа на публикуваните данни тофацитиниб се екскретира в кърмата при хора. Ефектите на тофацитиниб върху кърмачето от публикуваната литература и постмаркетинговите данни не са известни и информацията е ограничена до малък брой случаи без причинно-следствено свързани нежелани събития. Рискът за кърмачето не може да бъде изключен. Като предпазна мярка, употребата на тофацитиниб по време на кърмене е противопоказана (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Не са провеждани официални проучвания за потенциалния ефект върху фертилитета при хора. Тофацитиниб нарушава женския фертилитет, но не и мъжкия фертилитет при плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тофацитиниб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Ревматоиден артрит

Най-честите сериозни нежелани реакции са тежки инфекции (вж. точка 4.4). В популацията за дългосрочна безопасност при всички експозиции най-честите сериозни инфекции, съобщени при тофацитиниб, са пневмония (1,7%), херпес зостер (0,6%), инфекция на пикочните пътища (0,4%), целулит (0,4%), дивертикулит (0,3%) и апендицит (0,2%). По отношение на опортюнистичните инфекции, при тофацитиниб се съобщава за ТБ и други микобактериални инфекции, криптококи, хистоплазмоза, езофагеална кандидоза, мултидерматомен херпес зостер, инфекция с цитомегаловирус, инфекции с ВК вирус и листериоза. При някои пациенти се наблюдава дисеминирано, а не локализирано заболяване. Възможни са и други сериозни инфекции, които не са съобщени в клиничните проучвания (напр. кокцидиоидомикоза).

Най-често съобщаваните нежелани реакции през първите 3 месеца при двойнослепи плацебо-контролирани или контролирани с МТХ клинични проучвания са главоболие (3,9%), инфекции на горните дихателни пътища (3,8%), вирусна инфекция на горните дихателни пътища (3,3%), диария (2,9%), гадене (2,7%) и хипертония (2,2%).

Частта на пациентите, при които лечението се прекратява поради нежелани реакции през първите 3 месеца на двойнослепите, плацебо-контролирани или МТХ-контролирани проучвания, е 3,8% за пациентите, приемащи тофацитиниб. Най-честите инфекции, водещи до прекратяване на лечението през първите 3 месеца в контролирани клинични проучвания, са херпес зостер (0,19%) и пневмония (0,15%).

Псориатичен артрит

Като цяло, наблюдаваният профил на безопасност при пациентите с активен ПсА, лекувани с тофацитиниб, е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван при пациентите с РА, лекувани с тофацитиниб.

Анкилозиращ спондилит

Като цяло, наблюдаваният профил на безопасност при пациентите с активен АС, лекувани с тофацитиниб, е сходен с профила на безопасност, наблюдаван при пациентите с РА, лекувани с тофацитиниб.

Улцерозен колит

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациентите, получаващи тофацитиниб 10 mg два пъти дневно в индукционните проучвания, са главоболие, назофарингит, гадене и артралгия.

В проучванията при индукция и поддържащо лечение, в терапевтичните групи на тофацитиниб и плацебо, най-честите категории сериозни нежелани реакции са стомашно-чревни нарушения и инфекции, а най-честите сериозни нежелани реакции са влошаване на УК.

Като цяло, профилът на безопасност, наблюдаван при пациентите с УК, лекувани с тофацитиниб, съответства на профила на безопасност на тофацитиниб при показанието РА.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени в таблицата по-долу, са от клинични проучвания при пациенти с РА, ПсА, АС и УК и са представени по системо-органен клас (СОК) и категории по честота, дефинирани чрез използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 8: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	Много редки $< 1/10\,000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Пневмония Грип Херпес зостер Инфекция на пикочните пътища Синузит Бронхит Назофарингит Фарингит	Туберкулоза Дивертикулит Пиелонефрит Целулит Херпес симплекс Вирусен гастроентерит Вирусна инфекция	Сепсис Уросепсис Дисеминирана ТБ Бактериемия Пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i> Пневмококова пневмония Бактериална пневмония Цитомегаловирусна инфекция Бактериален артрит	Туберкулоза на централната нервна система Криптококов менингит Некротизиращ фасциит Енцефалит Стафилококова бактериемия Инфекция, причинена от <i>Mycobacterium avium</i> комплекс Атипична микобактериална инфекция	

Системо-органен клас	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Рак на белия дроб Немеланомен рак на кожата	Лимфом		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфопения Анемия	Левкопения Неутропения			
Нарушения на имунната система					Свръхчувствителност*; ангиоедем*; уртикария*
Нарушения на метаболизма и храненето		Дислипидемия Хиперлипидемия Дехидратация			
Психични нарушения		Безсъние			
Нарушения на нервната система	Главоболие	Парестезия			
Сърдечни нарушения		Инфаркт на миокарда			
Съдови нарушения	Хипертония	Венозна тромбоемболия**			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Диспнея Конгестия на синусите			
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка Повръщане Диария Гадене Гастрит Диспепсия				
Хепатобилиарни нарушения		Чернодробна стеатоза Повишени чернодробни ензими Повишени трансаминази Повишена гама глутамил-трансфераза	Отклонения в чернодробните функционални показатели		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Акне	Еритем Пруритус			
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Ставен оток Тендонит	Мускулно-скелетна болка		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток	Пирексия Умора			

Системо-органен клас	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Изследвания	Повишена креатин-фосфокиназа в кръвта	Повишен креатинин в кръвта Повишен холестерол в кръвта Повишен липопротеин с ниска плътност Надаване на тегло			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Разтягане на лигамент Мускулно напрежение			

*Данни от спонтанни съобщения

**Венозна тромбоемболия включва БЕ, ДВТ и венозна тромбоза на ретината

Описание на избрани нежелани реакции

Венозна тромбоемболия

Ревматоиден артрит

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с ревматоиден артрит, които са на възраст 50 и повече години и са с поне един допълнителен сърдечносъдов (СС) рисков фактор, е наблюдавана ВТЕ с повишена и дозозависима честота при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с TNF инхибитори (вж. точка 5.1). Повечето от тези събития са сериозни и някои завършват със смърт. Честотата (95% CI) на БЕ при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитори е съответно 0,17 (0,08 – 0,33), 0,50 (0,32 – 0,74) и 0,06 (0,01 – 0,17) пациенти със събития на 100 пациентогодини. В сравнение с TNF инхибитори коефициентът на риск (HR) за БЕ е съответно 2,93 (0,79 – 10,83) и 8,26 (2,49; 27,43) при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно (вж. точка 5.1). При лекувани с тофацитиниб пациенти, при които е наблюдавана БЕ, по-голямата част (97%) са с рискови фактори за ВТЕ.

Анкилозиращ спондилит

В комбинираните фаза 2 и фаза 3 рандомизирани, контролирани клинични проучвания не са наблюдавани събития на ВТЕ при 420 пациенти (233 пациентогодини наблюдение), получаващи тофацитиниб до 48 седмици.

Улцерозен колит (УК)

В текущото продължение на изпитване за УК са наблюдавани случаи на БЕ и ДВТ при пациенти, приемащи тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и с подлежащ(и) рисков(и) фактор(и) за ВТЕ.

Общи инфекции

Ревматоиден артрит

При контролирани клинични проучвания фаза 3, честотата на инфекциите в продължение на 0 – 3 месеца в групите на прием 5 mg два пъти дневно (общо 616 пациенти) и 10 mg два пъти

дневно (общо 642 пациенти) тофацитиниб като монотерапия са съответно 16,2% (100 пациенти) и 17,9% (115 пациенти) в сравнение с 18,9% (23 пациенти) в групата на плацебо (общо 122 пациенти). В контролирани клинични проучвания фаза 3, при фоново лечение с DMARD, честотата на инфекции в продължение на 0–3 месеца в групата на 5 mg два пъти дневно (общо 973 пациенти) и 10 mg два пъти дневно (общо 969 пациенти) тофацитиниб плюс DMARD са съответно 21,3% (207 пациенти) и 21,8% (211 пациенти) в сравнение с 18,4% (103 пациенти) в групата на плацебо плюс DMARD (общо 559 пациенти).

Най-често съобщаваните инфекции са инфекции на горните дихателни пътища и назофарингит (съответно 3,7% и 3,2%).

Общата честота на инфекции при тофацитиниб в популацията за дългосрочна безопасност при всички експозиции (общо 4 867 пациенти) е 46,1 пациенти със събития на 100 пациентогодини (43,8 и 47,2 пациенти със събития за съответно 5 mg и 10 mg два пъти дневно). За пациентите на монотерапия (общо 1 750) честотата е 48,9 и 41,9 пациенти със събития на 100 пациентогодини за съответно 5 mg и 10 mg два пъти дневно. За пациентите на фоново лечение с DMARD (общо 3 117) честотата е 41,0 и 50,3 пациенти със събития на 100 пациентогодини за съответно 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

Анкилозиращ спондилит

В комбинирания фаза 2 и фаза 3 клинични проучвания по време на плацебо-контролирания период до 16 седмици, честотата на инфекции в групата с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (185 пациенти) е 27,6%, а честотата в групата с плацебо (187 пациенти) е 23,0%. В комбинирания фаза 2 и фаза 3 клинични проучвания при 316 пациенти, лекувани с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно за период до 48 седмици, честотата на инфекциите е била 35,1%.

Улцерозен колит

В рандомизираните, 8-седмични проучвания при индукция фаза 2/3, частта на пациентите с инфекции е 21,1% (198 пациенти) в групата, получаваща тофацитиниб 10 mg два пъти дневно в сравнение с 15,2% (43 пациенти) в групата на плацебо. В рандомизираното, 52-седмично проучване при поддържащо лечение фаза 3, частта на пациентите с инфекции е 35,9% (71 пациенти) в групата на 5 mg два пъти дневно и 39,8% (78 пациенти) в групата на 10 mg два пъти дневно тофацитиниб в сравнение с 24,2% (48 пациенти) в групата на плацебо.

В целия терапевтичен опит с тофацитиниб, най-често съобщаваната инфекция е назофарингит, която се наблюдава при 18,2% от пациентите (211 пациенти).

В целия терапевтичен опит с тофацитиниб, общата честота на инфекциите е 60,3 събития на 100 пациентогодини (засягащи 49,4% от пациентите; общо 572 пациенти).

Сериозни инфекции

Ревматоиден артрит

В 6- и 24-месечните контролирани клинични проучвания, честотата на сериозни инфекции в групата на 5 mg два пъти дневно тофацитиниб като монотерапия е 1,7 пациенти със събития на 100 пациентогодини. В групата с 10 mg два пъти дневно тофацитиниб като монотерапия, честотата е 1,6 пациенти със събития на 100 пациентогодини; честотата е 0 събития на 100 пациентогодини в групата на плацебо, а честотата в групата на MTX е 1,9 пациенти със събития на 100 пациентогодини.

В проучвания с продължителност 6, 12 или 24 месеца, честотата на сериозни инфекции в групите с прием на 5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно тофацитиниб плюс DMARD са съответно 3,6 и 3,4 пациенти със събития на 100 пациентогодини в сравнение с 1,7 пациенти със събития на 100 пациентогодини, в групата на плацебо плюс DMARD.

В популацията за проучване на дългосрочна безопасност при всички експозиции, общите честоти на сериозните инфекции са съответно 2,4 и 3,0 пациенти със събития на 100 пациентогодини в групите на 5 mg и 10 mg два пъти дневно тофацитиниб. Най-честите сериозни инфекции включват пневмония, херпес зостер, инфекция на пикочните пътища, целулит, гастроентерит и дивертикулит. Съобщава се за случаи на опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА на възраст 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор се наблюдава дозозависимо повишение на честотата на сериозни инфекции при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF (вж. точка 4.4).

Честотата (95% CI) на сериозни инфекции при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и инхибитори на TNF е съответно 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) и 2,44 (2,02; 2,92) пациенти със събития на 100 пациентогодини. В сравнение с инхибитори на TNF коефициентът на риск (HR) за сериозни инфекции е съответно 1,17 (0,92; 1,50) и 1,48 (1,17; 1,87) за тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и тофацитиниб 5 mg два пъти дневно.

Анкилозирац спондилит

В комбинираните фаза 2 и фаза 3 клинични проучвания при 316 пациенти, лекувани с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно за период до 48 седмици, е наблюдавана една сериозна инфекция (асептичен менингит), водеща до честота 0,43 пациенти със събития на 100 пациентогодини.

Улцерозен колит

Честотата и типовете сериозни инфекции в клиничните проучвания при УК, като цяло са сходни с тези, съобщени в клиничните проучвания при РА в терапевтичните групи на монотерапия с тофацитиниб.

Сериозни инфекции при пациенти в старческа възраст

От 4 271 пациенти, включени в проучвания I-VI при РА (вж. точка 5.1), общо 608 пациенти с РА са на 65 или повече години, включително 85 пациенти на 75 и повече години. Честотата на сериозните инфекции при лекуваните с тофацитиниб пациенти на възраст 65 или повече години е по-висока, отколкото при тези на възраст под 65 години (съответно 4,8 на 100 пациентогодини спрямо 2,4 на 100 пациентогодини).

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА на възраст 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор се наблюдава повишение на честотата на сериозните инфекции при пациенти на възраст 65 и повече години при тофацитиниб 10 mg два пъти дневно в сравнение с инхибитори на TNF и с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (вж. точка 4.4). Честотата (95% CI) на сериозни инфекции при пациенти ≥ 65 години е съответно 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) и 3,73 (2,81; 4,85) пациенти със събития на 100 пациентогодини при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и инхибитори на TNF.

В сравнение с инхибитори на TNF коефициентът на риск (HR) за сериозни инфекции при пациенти на възраст ≥ 65 години е съответно 1,08 (0,74; 1,58) и 1,55 (1,10; 2,19) за тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

Сериозни инфекции от неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност

Данните от неинтервенционално, постмаркетингово проучване за безопасност, оценяващо лечението с тофацитиниб при пациенти с РА от регистър (US Corona), показват, че е наблюдавана числено по-висока честота на сериозни инфекции при прием на 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно, отколкото при прием на 5 mg филмирана таблетка

два пъти дневно. Приблизителните честоти (95% CI) (т.е. некоригирани по възраст или пол) от наличните данни за всяка лекарствена форма на 12 месеца след започване на лечението са 3,45 (1,93; 5,69) и 2,78 (1,74; 4,21) и на 36 месеца - 4,71 (3,08; 6,91) и 2,79 (2,01; 3,77) пациенти със събития на 100 пациентогодини съответно за групата с 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно и за групата с 5 mg филмирана таблетка два пъти дневно. Некоригираният коефициент на риск е 1,30 (95% CI: 0,67; 2,50) на 12 месеца и 1,93 (95% CI: 1,15; 3,24) на 36 месеца за 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно, в сравнение с 5 mg филмирана таблетка два пъти дневно. Данните са базирани на малък брой пациенти със събития, наблюдавани при сравнително големи доверителни интервали и ограничено време на проследяване.

Вирусна реактивация

Пациентите, лекувани с тофацитиниб, които са от японски и корейски произход, или пациентите с дългогодишен РА, които преди това са получавали две или повече биологични DMARD, или пациентите с абсолютен брой на лимфоцитите (ALC) по-нисък от 1000 клетки/mm³ или пациентите, лекувани с 10 mg два пъти дневно, могат да имат повишен риск от херпес зостер (вж. точка 4.4).

В голямо (N=4 362) рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, се наблюдава повишение на броя на случаите на херпес зостер при пациентите, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с TNF инхибитори. Честотата (95% CI) на херпес зостер при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитори е съответно 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) и 1,18 (0,90; 1,52) пациенти със събития на 100 пациентогодини.

Лабораторни изследвания

Лимфоцити

В контролираните клинични проучвания при РА, потвърдени понижения на ALC под 500 клетки/mm³ се установяват при 0,3% от пациентите, а ALC между 500 и 750 клетки/mm³ при 1,9% от пациентите, общо при 5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно.

В популацията за проучване на дългосрочна безопасност при РА, потвърдените понижения на ALC под 500 клетки/mm³ се установяват при 1,3% от пациентите, а ALC между 500 и 750 клетки/mm³ при 8,4% от пациентите, общо за 5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно.

Потвърденият ALC под 750 клетки/mm³ се свързва с повишена честота на сериозни инфекции (вж. точка 4.4).

В клиничните проучвания при УК, промените в ALC, наблюдавани по време на лечение с тофацитиниб, са сходни с промените, наблюдавани в клиничните проучвания при РА.

Неутрофили

В контролираните клинични проучвания при РА, потвърдените понижения на ANC под 1 000 клетки/mm³ се установяват при 0,08% от пациентите общо за 5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно. Липсват потвърдени понижения на ANC под 500 клетки/mm³, наблюдавани в която и да е терапевтична група. Няма ясна връзка между неутропенията и появата на сериозни инфекции.

В популацията с РА за проучване на дългосрочна безопасност, моделът и честотата на потвърдените понижения на ANC остават в съответствие с наблюденията в контролираните клинични проучвания (вж. точка 4.4).

В клиничните проучвания за УК, промените в ANC, наблюдавани по време на лечение с тофацитиниб, са сходни с промените, наблюдавани в клиничните проучвания за РА.

Тромбоцити

Изисква се пациентите във фаза 3 контролирани клинични проучвания (РА, ПсА, АС, УК) да са с брой на тромбоцитите $\geq 100\,000$ клетки/ mm^3 , за да отговарят на критериите за включване, поради което няма налична информация за пациенти с брой на тромбоцитите $< 100\,000$ клетки/ mm^3 преди започване на лечението с тофацитиниб.

Изследвания на чернодробните ензими

Потвърдени увеличения на чернодробните ензими с повече от 3 пъти горната граница на нормата (3x ULN) са наблюдавани нечесто при пациенти с РА. При тези пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими, промяната в схемата на лечение, като намаляване на дозата на съпътстващо DMARD, прекъсване на тофацитиниб или намаляване на дозата тофацитиниб, води до понижаване или нормализиране на чернодробните ензими.

В контролираната част на проучване фаза 3 при РА с монотерапия (0 – 3 месеца) (проучване I, вж. точка 5.1), повишение на ALT над 3x ULN се наблюдава при 1,65%, 0,41% и 0% от пациентите, получаващи съответно плацебо, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно. В това проучване, повишение на AST над 3x ULN се наблюдава при 1,65%, 0,41% и 0% от пациентите, получаващи съответно плацебо, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

В проучване фаза 3 при РА с монотерапия (0 – 24 месеца), (проучване VI, вж. точка 5.1), повишение на ALT над 3x ULN се наблюдава при 7,1%, 3,0% и 3,0% от пациентите, получаващи съответно MTX, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно. В това проучване, повишение на AST над 3x ULN се наблюдава при 3,3%, 1,6% и 1,5% от пациентите, получаващи съответно MTX, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

В контролираната част на проучвания фаза 3 при РА на фоново лечение с DMARD (0 – 3 месеца) (проучвания II – V, вж. точка 5.1), повишения на ALT над 3x ULN се наблюдават при 0,9%, 1,24% и 1,14% от пациентите, получаващи съответно плацебо, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно. В тези проучвания, повишение на AST над 3x ULN се наблюдава при 0,72%, 0,5% и 0,31% от пациентите, получаващи съответно плацебо, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

В дългосрочни проучвания при РА на продължителна монотерапия, повишения на ALT над 3 x ULN се наблюдават съответно при 1,1% и 1,4% от пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно. Повишения на AST над 3 x ULN се наблюдават при $< 1,0\%$ в двете групи с прием на тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

В дългосрочни проучвания при РА на продължителна фонова терапия с DMARD, повишения на ALT над 3x ULN се наблюдават съответно при 1,8% и 1,6% от пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно. Повишения на AST над 3x ULN се наблюдават при $< 1,0\%$ в двете групи с прием на тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

В голямо (N=4 362) рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, са наблюдавани повишения на ALT по-големи или равни на 3 x ULN при 6,01%, 6,54% и 3,77% от пациентите, получаващи съответно тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитори. Повишения на AST по-големи или равни на 3 x ULN са наблюдавани при 3,21%, 4,57% и 2,38% от пациентите, получаващи съответно тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитори.

В клиничните проучвания при УК промените в резултатите от изследванията на чернодробни ензими, наблюдавани при лечение с тофацитиниб, са сходни с промените, наблюдавани в клиничните проучвания при РА.

Липиди

Повишението на липидните параметри (общ холестерол, LDL холестерол, HDL холестерол, триглицериди) са оценени първо 1 месец след започване на тофацитиниб в контролирани двойнослепи клинични проучвания на РА. Наблюдавани са повишения в тази времева точка и те остават стабилни след това.

Промените на липидните параметри от изходните стойности до края на проучването (6 – 24 месеца) в контролираните клинични проучвания на РА са обобщени по-долу:

- Средният LDL холестерол се повишава с 15% в рамото на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и 20% в рамото на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно на месец 12, а на месец 24 се повишава с 16% в рамото с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и 19% в рамото с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.
- Средният HDL холестерол се повишава със 17% в рамото на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и 18% в рамото на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно на месец 12, а на месец 24 се повишава с 19% в рамото с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и 20% в рамото с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

При прекратяване на лечението с тофацитиниб, нивата на липидите се връщат до изходните стойности.

Средните стойности на съотношението LDL холестерол/HDL холестерол и на съотношението аполипопротеин В (АpoB)/АpoA1 са като цяло непроменени при пациентите, лекувани с тофацитиниб.

В контролирано клинично проучване при РА, повишените LDL холестерол и АpoB се понижават до нивата преди лечението в отговор на терапия със статини.

В популациите с РА за проучване на дългосрочна безопасност, повишението на липидните параметри остава в съответствие с тези, наблюдавани в контролираните клинични проучвания.

В голямо (N=4 362) рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, промените в липидните параметри от изходните стойности до 24 месеца са обобщени по-долу:

- Средният LDL холестерол се повишава с 13,80%, 17,04% и 5,50% при пациентите, получаващи съответно тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитор на месец 12. На месец 24 повишението е съответно 12,71%, 18,14% и 3,64%,
- Средният HDL холестерол се повишава с 11,71%, 13,63% и 2,82% при пациентите, получаващи съответно тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитор на месец 12. На месец 24 повишението е съответно 11,58%, 13,54% и 1,42%.

В клиничните проучвания при УК промените в липидите, наблюдавани по време на лечението с тофацитиниб, са сходни с промените, наблюдавани в клиничните проучвания при РА.

Инфаркт на миокарда

Ревматоиден артрит

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, честотата (95% CI) на инфаркт на миокарда с нелетален изход при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и инхибитори на TNF е съответно 0,37 (0,22 - 0,57), 0,33 (0,19 - 0,53) и 0,16 (0,07 - 0,31) пациенти със събития на 100 пациентогодини. Съобщено е за няколко случая на инфаркт на миокарда с летален изход с подобна честота при

пациенти, лекувани с тофацитиниб, сравняван с инхибитори на TNF (вж. точки 4.4 и 5.1). Изискването на проучването е най-малко 1 500 пациенти да бъдат проследени в продължение на 3 години.

Злокачествени заболявания, с изключение на NMSC

Ревматоиден артрит

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, честотата (95% CI) на рак на белия дроб при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и инхибитори на TNF е 0,23 (0,12 - 0,40), 0,32 (0,18 - 0,51) и 0,13 (0,05 - 0,26) пациенти със събития на 100 пациентогодини (вж. точки 4.4 и 5.1). Изискването на проучването е най-малко 1 500 пациенти да бъдат проследени в продължение на 3 години.

Честотата (95% CI) на лимфом при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитори е съответно 0,07 (0,02 - 0,18), 0,11 (0,04 - 0,24) и 0,02 (0,00 - 0,10) пациенти със събития на 100 пациентогодини (вж. точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и ювенилен ПсА

Нежеланите реакции при пациентите с ЮИА в програмата за клинично разработване са сходни по тип и честота с наблюдаваните при възрастни пациенти с РА, с изключение на някои инфекции (грип, фарингит, синусит, вирусна инфекция) и стомашно-чревни или общи нарушения (коремна болка, гадене, повръщане, пирексия, главоболие, кашлица), които са по-чести в педиатричната популация с ЮИА. MTX е най-често използваното съпътстващо конвенционално синтетично DMARD (conventional synthetic DMARD, csDMARD) (на ден 1, 156 от 157 пациенти, получаващи csDMARD, приемат MTX). Има недостатъчни данни относно профила на безопасност на тофацитиниб, използван съпътстващо с други csDMARD.

Инфекции

В двойнослепата част на основното проучване фаза 3 (проучване ЛА-I) инфекция е най-често съобщаваната нежелана реакция (44,3%). По принцип инфекциите са леки до умерени по тежест.

В интегрираната популация за безопасност 7 пациенти имат сериозни инфекции по време на лечението с тофацитиниб в рамките на съобщения период (до 28 дни след последната доза от изпитваното лекарство), което представлява честота 1,92 пациенти със събития на 100 пациентогодини: пневмония, епидурален емпием (със синусит и субпериостален абсцес), пилонидална киста, апендицит, пиелонефрит, причинен от *Escherichia*, абсцес на крайник и инфекция на пикочните пътища.

В интегрираната популация за безопасност 3 пациенти са с несериозни събития на херпес зостер в рамките на съобщения интервал, което представлява честота 0,82 пациенти със събития на 100 пациентогодини. Един (1) допълнителен пациент е със събитие на сериозен херпес зостер извън съобщения интервал.

Чернодробни събития

Изисква се пациентите в основното проучване на ЮИА да имат нива на AST и ALT под 1,5 пъти горната граница на нормата (ГГН), за да отговарят на критериите за включване. В интегрираната популация за безопасност 2 пациенти са с повишения на ALT ≥ 3 пъти ГГН при 2 последователни визити. Никое събитие не покрива критериите на закона на Ну (Hu's Law criteria). И двамата пациенти са на фонова терапия с MTX и всяко събитие отзвучава след прекратяване на MTX и окончателно прекратяване на тофацитиниб.

Лабораторни изследвания

Промените в лабораторните изследвания при пациентите с ЮИА в програмата за клинично разработване са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с РА. Изисква се пациентите в основното проучване на ЮИА да са с брой на тромбоцитите $\geq 100\,000$ клетки/ mm^3 , за да отговарят на критериите за включване; няма налична информация за пациенти с брой на тромбоцитите $< 100\,000$ клетки/ mm^3 преди започване на лечение с тофацитиниб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране се препоръчва пациентът да се наблюдава за признаци и симптоми на нежелани реакции. Липсва специфичен антидот при предозиране с тофацитиниб. Лечението трябва да е симптоматично и поддържащо.

Фармакокинетичните данни, получени при единична доза 100 mg и по-ниски от нея, при здрави доброволци, сочат че над 95% от приложената доза се очаква да се елиминира в рамките на 24 часа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори. Инхибитори на Янус киназата (JAK); АТС код: L04AF01

Механизъм на действие

Тофацитиниб е мощен, селективен инхибитор на фамилията JAK кинази. При ензимни тестове, тофацитиниб инхибира JAK1, JAK2, JAK3 и в по-малка степен Tyk2. За разлика от това, тофацитиниб има висока степен на селективност срещу други кинази в човешкия геном. В човешки клетки, тофацитиниб преференциално инхибира сигналите от хетеродимерните цитокинови рецептори, които се свързват с JAK3 и/или JAK1 с функционална селективност спрямо цитокиновите рецептори, които сигнализират посредством двойки JAK2. Инхибирането на JAK1 и JAK3 от тофацитиниб отслабва сигналите на интерлевкините (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) и интерферони тип I и тип II, което води до модулиране на имунния и възпалителния отговор.

Фармакодинамични ефекти

При пациентите с РА, лечението до 6 месеца с тофацитиниб се свързва с дозозависими понижения на циркулиращите CD16/56+ клетки естествени убийци (NK), с оценени максимални понижения, проявяващи се приблизително 8 – 10 седмици след започване на лечението. Тези промени като цяло отзвучават в рамките на 2 – 6 седмици след прекратяване на лечението. Лечението с тофацитиниб се свързва с дозозависими повишения на броя на В клетките. Промените в броя на циркулиращите Т-лимфоцити и субпопулациите Т-лимфоцити (CD3+, CD4+ и CD8+) са малки и непостоянни.

След дългосрочно лечение (медиана на продължителността на лечението с тофацитиниб приблизително 5 години) броят на CD4+ и CD8+ показва медиана на понижение съответно с 28% и 27% от изходните стойности. За разлика от наблюдаваните понижения след краткосрочен прием, броят на CD16/56+ клетките естествени убийци показва медиана на повишение със 73% от изходните стойности. Броят на CD19+ В клетките не показва последващи повишения след дългосрочно лечение с тофацитиниб. Всички тези промени в различните подгрупи лимфоцити се възстановяват до изходни стойности след временно прекратяване на лечението. Липсват доказателства за връзка между сериозни или опортюнистични инфекции или херпес зостер и броя на различните подгрупи лимфоцити (вж. точка 4.2 за мониторирането на абсолютния брой на лимфоцитите).

Промените в общите серумни нива на IgG, IgM и IgA по време на 6-месечен прием на тофацитиниб при пациенти с РА са малки, не са дозозависими и са подобни на тези, наблюдавани при плацебо, което е показателно за липса на системно хуморално потискане.

След лечение с тофацитиниб при пациентите с РА се наблюдават бързи понижения на серумния С-реактивен протеин (CRP), които се поддържат през целия период на приема. Промените в CRP, наблюдавани при лечението с тофацитиниб, не са напълно обратими в рамките на 2 седмици след прекратяване, което показва по-голяма продължителност на фармакодинамичната активност в сравнение с полуживота.

Проучвания с ваксини

В контролирано клинично проучване при пациенти с РА, започващи прием на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно или плацебо, броят на пациентите с отговор към противогрипна ваксина е сходен в двете групи: тофацитиниб (57%) и плацебо (62%). За пневмококова полизахаридна ваксина, броят на пациентите с отговор е както следва: 32% от пациентите, получаващи тофацитиниб и МТХ; 62% за монотерапия с тофацитиниб; 62% за монотерапия с МТХ и 77% за плацебо. Клиничната значимост на това не е известна, но подобни резултати са получени в отделно проучване на ваксини, с противогрипна и пневмококова полизахаридна ваксина при пациенти, получаващи дългосрочно тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

Проведено е контролирано проучване при пациенти с РА на фоново лечение с МТХ, имунизирани с жива атеноуирана ваксина срещу херпес вирус 2 до 3 седмици преди започване на 12-седмично лечение с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или плацебо. Доказателства за хуморален и клетъчно-медиран отговор към VZV са наблюдавани на 6-тата седмица както при пациентите, получаващи тофацитиниб, така и при плацебо. Тези отговори са подобни на отговорите, наблюдавани при здрави доброволци на възраст 50 и повече години. При пациент, без анамнеза за предходна варицелна инфекция и без антиварицелни антитела на изходно ниво, се наблюдава дисеминиране на ваксиналния щам на варицела 16 дни след ваксинацията. Тофацитиниб е прекратен и пациентът се възстановява след лечение със стандартни дози антивирусен лекарствен продукт. При този пациент след това се наблюдава силен, макар и забавен, хуморален и клетъчен отговор към ваксината (вж. точка 4.4).

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността и безопасността на тофацитиниб филмирани таблетки са оценени в 6 рандомизирани, двойнослепи, контролирани многоцентрови проучвания при пациенти на възраст над 18 години с активен РА, диагностициран съгласно критериите на Американската колегия по ревматология (American College of Rheumatology, ACR). В таблица 9 е предоставена информацията относно съответния дизайн на проучването и характеристиките на популацията.

Таблица 9: Клинични проучвания фаза 3 на тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно при пациенти с РА

Проучвания	Проучване I (ORAL Solo)	Проучване II (ORAL Sync)	Проучване III (ORAL Standard)	Проучване IV (ORAL Scan)	Проучване V (ORAL Step)	Проучване VI (ORAL Start)	Проучване VII (ORAL Strategy)
Популация	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	Нелекувани с MTX ^a	MTX-IR
Контрола	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	MTX	MTX, ADA
Съпътстващо лечение	Няма ^b	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Няма ^b	3 паралелни рамена: • тофацитиниб монотерапия • тофацитиниб +MTX • ADA+MTX
Основни характеристики	Монотерапия	Различни csDMARD	Активна контрола (ADA)	Рентгенография	TNFi-IR	Монотерапия, активно сравнително вещество (MTX), рентгенография	Тофацитиниб със и без MTX в сравнение с ADA с MTX
Брой лекувани пациенти	610	792	717	797	399	956	1 146
Обща продължителност на проучване-то	6 месеца	1 година	1 година	2 години	6 месеца	2 години	1 година
Съставни първични крайни точки за ефикасност ^b	Месец 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Месец 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Месец 3: HAQ-DI	Месец 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Месец 3: HAQ-DI	Месец 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 Месец 3: HAQ-DI	Месец 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Месец 6: mTSS ACR70	Месец 6: ACR50
Време на задължително преминаване от плацебо към спасително лечение с тофацитиниб 5 mg или 10 mg два пъти дневно	Месец 3	Месец 6 (участниците, приемащи плацебо, с < 20% подобрение на броя на подути и болезнени стави, преминават на тофацитиниб на месец 3)			Месец 3	NA	NA

^a. ≤ 3 седмични дози (нелекувани с MTX).

^b. Антималарийните средства са разрешени.

^b. Съставни първични крайни точки, както следва: средна промяна от изходните стойности на mTSS; процент на участниците, постигнали ACR20 или ACR70 отговори; средна промяна от изходните стойности на HAQ-DI; процент на пациентите, постигнали DAS28-4(ESR) < 2,6 (ремисия).

mTSS = модифициран общ скор по Sharp, ACR20(70) = подобрение според Американската колегия по ревматология ≥ 20% (≥ 70%), DAS28 = скор за активност на заболяването – 28 стави, ESR = скорост на утаяване на еритроцитите, HAQ-DI = индекс за инвалидност на въпросника за оценка на здравословното състояние, DMARD = модифициращи болестта антиревматични средства, IR = пациенти с недостатъчен отговор, csDMARD = конвенционални синтетични DMARD, TNFi = инхибитор на тумор-некротизиращия фактор, NA = неприложимо
ADA = адалимумаб, MTX = метотрексат

Клиничен отговор

ACR отговор

Процентите на пациентите, лекувани с тофацитиниб, постигнали ACR20, ACR50 и ACR70 отговори в проучванията ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start и ORAL Strategy, са представени в таблица 10. Във всички проучвания

пациентите, лекувани с 5 mg или 10 mg два пъти дневно тофацитиниб, са със статистически значима честота на ACR20, ACR50 и ACR70 отговори на месец 3 и месец 6 спрямо пациентите, приемали плацебо (или спрямо MTX в ORAL Start).

В хода на ORAL Strategy, отговорите при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX са числено сходни в сравнение с адалимумаб 40 mg + MTX, като и двата са числено по-високи, отколкото при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно.

Ефектът от лечението е сходен при пациентите, независимо от статуса за ревматоиден фактор, възраст, пол, раса или статус на заболяването. Времето до поява е кратко (от седмица 2 в проучвания ORAL Solo, ORAL Sync и ORAL Step) и степента на отговор продължава да се подобрява в хода на лечението. Както и при общия ACR отговор, при пациентите, лекувани с 5 mg или 10 mg два пъти дневно тофацитиниб, всеки от компонентите на ACR отговора се подобрява съответно от изходните стойности, включително: брой на болезнените и подути стави; обща оценка на пациента и лекаря; скор на индекса за инвалидност; оценка на болката и CRP в сравнение с пациентите, получаващи плацебо плюс MTX или други DMARD във всички проучвания.

Таблица 10: Част (%) на пациентите с ACR отговор

ORAL Solo: Пациенти с недостатъчен отговор към DMARD				
Крайна точка	Време	Плацебо N=122	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно монотерапия N=241	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно монотерапия N=243
ACR20	Месец 3	26	60***	65***
	Месец 6	NA	69	71
ACR50	Месец 3	12	31***	37***
	Месец 6	NA	42	47
ACR70	Месец 3	6	15*	20***
	Месец 6	NA	22	29
ORAL Sync: Пациенти с недостатъчен отговор към DMARD				
Крайна точка	Време	Плацебо + DMARD N=158	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + DMARD N=312	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + DMARD N=315
ACR20	Месец 3	27	56***	63***
	Месец 6	31	53***	57***
	Месец 12	NA	51	56
ACR50	Месец 3	9	27***	33***
	Месец 6	13	34***	36***
	Месец 12	NA	33	42
ACR70	Месец 3	2	8**	14***
	Месец 6	3	13***	16***
	Месец 12	NA	19	25

ORAL Standard: Пациенти с недостатъчен отговор към MTX					
Крайна точка	Време	Плацебо	тофацитиниб два пъти дневно + MTX		Адалимумаб 40 mg QOW + MTX
ACR20		N=105	5 mg N=198	10 mg N=197	N=199
	Месец 3	26	59***	57***	56***
	Месец 6	28	51***	51***	46**
	Месец 12	NA	48	49	48
ACR50	Месец 3	7	33***	27***	24***
	Месец 6	12	36***	34***	27**
	Месец 12	NA	36	36	33
ACR70	Месец 3	2	12**	15***	9*
	Месец 6	2	19***	21***	9*
	Месец 12	NA	22	23	17
ORAL Scan: Пациенти с недостатъчен отговор към MTX					
Крайна точка	Време	Плацебо + MTX N=156	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX N=316	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + MTX N=309	
ACR20	Месец 3	27	55***	66***	
	Месец 6	25	50***	62***	
	Месец 12	NA	47	55	
	Месец 24	NA	40	50	
ACR50	Месец 3	8	28***	36***	
	Месец 6	8	32***	44***	
	Месец 12	NA	32	39	
	Месец 24	NA	28	40	
ACR70	Месец 3	3	10**	17***	
	Месец 6	1	14***	22***	
	Месец 12	NA	18	27	
	Месец 24	NA	17	26	
ORAL Step: Пациенти с недостатъчен отговор към TNF инхибитор					
Крайна точка	Време	Плацебо + MTX N=132	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX N=133	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + MTX N=134	
ACR20	Месец 3	24	41*	48***	
	Месец 6	NA	51	54	
ACR50	Месец 3	8	26***	28***	
	Месец 6	NA	37	30	
ACR70	Месец 3	2	14***	10*	
	Месец 6	NA	16	16	
ORAL Start: Нелекувани с MTX					
Крайна точка	Време	MTX N=184	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно монотерапия N=370	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно монотерапия N=394	
ACR20	Месец 3	52	69***	77***	
	Месец 6	51	71***	75***	
	Месец 12	51	67**	71***	
	Месец 24	42	63***	64***	
ACR50	Месец 3	20	40***	49***	
	Месец 6	27	46***	56***	
	Месец 12	33	49**	55***	

	Месец 24	28	48***	49***
ACR70	Месец 3	5	20***	26***
	Месец 6	12	25***	37***
	Месец 12	15	28**	38***
	Месец 24	15	34***	37***
ORAL Strategy: Пациенти с недостатъчен отговор към MTX				
Крайна точка	Време	Тофациитиниб 5 mg два пъти дневно N=384	Тофациитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX N=376	Адалимумаб + MTX N=386
ACR20	Месец 3	62,50	70,48†	69,17
	Месец 6	62,84	73,14†	70,98
	Месец 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Месец 3	31,51	40,96†	37,31
	Месец 6	38,28	46,01†	43,78
	Месец 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Месец 3	13,54	19,41†	14,51
	Месец 6	18,23	25,00†	20,73
	Месец 12	21,09	28,99†	25,91

*p< 0,05, **p< 0,001, ***p< 0,0001 спрямо плацебо (спрямо MTX за ORAL Start)

†p< 0,05 – тофациитиниб 5 mg + MTX спрямо тофациитиниб 5 mg за ORAL Strategy (нормални p-стойности без коригиране за множествени сравнения)

QOW = през седмица, N = брой анализирани участници, ACR20/50/70 = подобрение според

Американската колегия по ревматология ≥ 20, 50, 70%, NA = неприложимо; MTX = метотрексат.

DAS28-4(ESR) отговор

Пациентите в проучванията фаза 3 са със среден скор за активност на заболяването (DAS28-4[ESR]) 6,1 – 6,7 на изходно ниво. Наблюдавани са значими понижения на DAS28-4(ESR) от изходните стойности (средно подобрение) с 1,8 – 2,0 и 1,9 – 2,2 при пациентите, лекувани съответно с 5 mg и 10 mg тофациитиниб два пъти дневно, в сравнение с приемалите плацебо пациенти (0,7 – 1,1) на месец 3. Частта на пациентите, постигнали DAS28 клинична ремисия (DAS28-4(ESR) < 2,6) в ORAL Step, ORAL Sync и ORAL Standard, е представена в таблица 11.

Таблица 11: Брой (%) на пациентите, постигнали DAS28-4(ESR) < 2,6 ремисия на месец 3 и 6

	Времева точка	N	%
ORAL Step: Пациенти с недостатъчен отговор към инхибитор на TNF			
тофациитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX	Месец 3	133	6
тофациитиниб 10 mg два пъти дневно + MTX	Месец 3	134	8*
Плацебо + MTX	Месец 3	132	2
ORAL Sync: Пациенти с недостатъчен отговор към DMARD			
тофациитиниб 5 mg два пъти дневно	Месец 6	312	8*
тофациитиниб 10 mg два пъти дневно	Месец 6	315	11***
Плацебо	Месец 6	158	3

	Времева точка	N	%
ORAL Standard: Пациенти с недостатъчен отговор към MTX			
тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX	Месец 6	198	6*
тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + MTX	Месец 6	197	11***
Адалимуаб 40 mg s.c. QOW + MTX	Месец 6	199	6*
Плацебо + MTX	Месец 6	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 спрямо плацебо, s.c. = подкожно, QOW = през седмица, N = брой анализирани пациенти, DAS28 = скор за активност на заболяването – 28 стави, ESR = скорост на утаяване на еритроцитите.

Рентгенографски отговор

В ORAL Scan и ORAL Start инхибирането на прогресията на структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и е представено като средна промяна от изходните стойности на mTSS и неговите компоненти, скор за ерозия и скор за стесняване на ставното пространство (JSN), на месец 6 и 12.

В ORAL Scan тофацитиниб 10 mg два пъти дневно плюс съпътстващо лечение с MTX води до значимо по-голямо инхибиране на прогресията на структурното увреждане в сравнение с плацебо плюс MTX на месец 6 и 12. Когато се прилага с доза от 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб плюс MTX показва сходни ефекти върху средната прогресия на структурното увреждане (които не са статистически значими). Анализите на скор на ерозия и JSN скор са в съответствие с общите резултати.

В групата с плацебо плюс MTX 78% от пациентите не получават рентгенографска прогресия (промяна на mTSS, по-малка или равна на 0,5) на месец 6 в сравнение с 89% и 87% от пациентите, лекувани съответно с тофацитиниб 5 mg или 10 mg (плюс MTX) два пъти дневно (като при двете дози разликата е значима спрямо групата на плацебо плюс MTX).

В ORAL Start тофацитиниб като монотерапия води до значимо по-голямо инхибиране на прогресията на структурното увреждане в сравнение с MTX на месец 6 и 12, както е показано в таблица 12, което се запазва и на месец 24. Анализите на скорвете на ерозия и JSN са в съответствие с общите резултати.

В групата с MTX 70% от пациентите не получават рентгенографска прогресия на месец 6 в сравнение с 83% и 90% от пациентите, лекувани съответно с тофацитиниб 5 mg или 10 mg два пъти дневно, като при двете дози разликата е значима, спрямо групата с MTX.

Таблица 12: Рентгенографски промени на месец 6 и 12

	ORAL Scan: Пациенти с недостатъчен отговор към MTX				
	Плацебо + MTX N=139 Средно (SD) ^a	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX N=277 Средно (SD) ^a	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX Средна разлика от плацебо ^b (CI)	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + MTX N=290 Средно (SD) ^a	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + MTX Средна разлика от плацебо ^b (CI)
mTSS ^c					
Изходни стойности	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Месец 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7, 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8, 0,0)
Месец 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3, 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5, -0,2)

	ORAL Start: Нелекувани с MTX				
	MTX N=168 Средно (SD) ^a	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно N=344 Средно (SD) ^a	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно Средна разлика от MTX [†] (CI)	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно N=368 Средно (SD) ^a	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно Средна разлика от MTX [†] (CI)
mTSS ^c					
Изходни стойности	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Месец 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Месец 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

^aSD = стандартно отклонение

^bРазлика между средните стойности на най-малките квадрати – тофацитиниб минус плацебо (95%

CI = 95% доверителен интервал)

^cДанните от месец 6 и месец 12 представляват средна промяна спрямо изходните стойности

[†]Разлика между средните стойности на най-малките квадрати – тофацитиниб минус MTX (95% CI = 95% доверителен интервал)

Отговор по отношение на физическата функция и свързани със здравословното състояние резултати

Тофацитиниб, самостоятелно или в комбинация с MTX, показва подобрения във физическата функция, измерени чрез HAQ-DI. Пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg или 10 mg два пъти дневно, показват значимо по-голямо подобрение от изходните стойности по отношение на физическата функция в сравнение с плацебо на месец 3 (проучвания ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard и ORAL Step) и месец 6 (проучвания ORAL Sync и ORAL Standard).

Пациентите, лекувани с тофацитиниб 5 или 10 mg два пъти дневно, показват значимо по-голямо подобрение по отношение на физическата функция в сравнение с плацебо не по-рано от седмица 2 в ORAL Solo и ORAL Sync. Промените на HAQ-DI от изходните стойности в проучвания ORAL Standard, ORAL Step и ORAL Sync са представени в таблица 13.

Таблица 13: LS средна промяна от изходните стойности на HAQ-DI на месец 3

Плацебо + MTX	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + MTX	Адалимуаб 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: Пациенти с недостатъчен отговор към MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Пациенти с недостатъчен отговор към инхибитор на TNF			
N=118	N=117	N=125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Плацебо + DMARD	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + DMARD	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + DMARD	
ORAL Sync: Пациенти с недостатъчен отговор към DMARD			
N=147	N=292	N=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** p < 0,0001, тофацитиниб спрямо плацебо + MTX, LS = метод на най-малките квадрати, N = брой пациенти, QOW = през седмица, NA = неприложимо, HAQ-DI = индекс за инвалидност на въпросника за оценка на здравословното състояние

Свързаното със здравословното състояние качество на живот е оценено чрез Кратък въпросник за здравето (Short Form Health Survey, SF-36). Пациентите, лекувани с 5 mg или 10 mg тофацитиниб два пъти дневно, получават значително по-голямо подобрение от изходните стойности в сравнение с плацебо във всичките 8 области, както и по отношение на резултатите за обобщение на физическия компонент (Physical Component Summary) и обобщение на

психичния компонент (Mental Component Summary) на месец 3 в ORAL Solo, ORAL Scan и ORAL Step. В ORAL Scan, средните подобрения на SF-36 се поддържат до 12 месеца при пациентите, лекувани с тофацитиниб.

Подобрението по отношение на умората е оценено чрез скалата Функционална оценка на лечението на хронично заболяване – умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F) на месец 3 във всички проучвания. Пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg или 10 mg два пъти дневно, показват значимо по-голямо подобрение от изходните стойности по отношение на умората в сравнение с плацебо във всичките 5 проучвания. В ORAL Standard и ORAL Scan средните подобрения на FACIT-F се поддържат до 12 месеца при лекуваните с тофацитиниб пациенти.

Подобрението по отношение на съня е оценено с използване на обобщените скали Индекс за проблеми със съня I и II (Sleep Problems Index I и II) на Изследването на медицинските резултати – сън (Medical Outcomes Study Sleep, MOS-Sleep) на месец 3 във всички проучвания. Пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg или 10 mg два пъти дневно, показват значимо по-голямо подобрение от изходните стойности по отношение на двете скали в сравнение с плацебо в ORAL Sync, ORAL Standard и ORAL Scan. В ORAL Standard и ORAL Scan, средните подобрения по двете скали се поддържат до 12 месеца при лекуваните с тофацитиниб пациенти.

Продължителност на клиничните отговори

Продължителността на ефекта е оценена чрез честотите на ACR20, ACR50, ACR70 отговорите в проучванията с продължителност до две години. Промените в средните HAQ-DI и DAS28-4(ESR) се поддържат в двете терапевтични групи с тофацитиниб до края на проучванията.

Доказателства за персистиране на ефикасността при лечението с тофацитиниб за период до 5 години са предоставени и от данни от едно рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на възраст 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, както и от завършени, открити, дългосрочни, проследяващи проучвания до 8 години.

Дългосрочни контролирани данни за безопасност

Проучването ORAL Surveillance (A3921133) е голямо (N=4 362), рандомизирано, контролирано с активно вещество, постмаркетингово проучване за проследяване на безопасността при пациенти с ревматоиден артрит, които са на възраст 50 и повече години и имат поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор (СС рисковите фактори са дефинирани като: настоящи пушачи, диагностицирана хипертония, захарен диабет, фамилен анамнез за преждевременна коронарна болест на сърцето, анамнез за коронарна артериална болест, включително анамнез за реваскуларизационна процедура, байпас на коронарна артерия с присадка (графт), инфаркт на миокарда, сърдечен арест, нестабилна стенокардия, остър коронарен синдром и наличие на извънставни прояви, свързани с РА, напр. възли, синдром на Sjögren, анемия при хронично заболяване, белодробни прояви). По-голямата част от пациентите на тофацитиниб (повече от 90%), които са настоящи или бивши пушачи, са с продължителност на тютюнопушене повече от 10 години и медиана съответно 35,0 и 39,0 години тютюнопушене. Изисква се пациентите да приемат установена доза метотрексат при включване в проучването; по време на проучването е разрешена корекция на дозата.

Пациентите са рандомизирани в отворено проучване на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или TNF инхибитори (TNF инхибиторът е или етанерцепт 50 mg веднъж седмично, или адалимумаб 40 mg през седмица) в съотношение 1:1:1. Съвместните първични крайни точки са били установени злокачествени заболявания с изключение на NMSC и установени големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE); кумулативната честота и статистическата оценка на крайните точки били заслепени. Проучването е било зависимо от събития, за което също така се изисквало проследяването на поне 1 500 пациенти за 3 години. Лечението с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно е било

прекратено и пациентите преминават на 5 mg два пъти дневно поради дозозависим сигнал за събития на венозна тромбоемболия (ВТЕ). За пациенти в терапевтичното рамо на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно данните, събрани преди и след промяна на дозата, са анализирани за тяхната първоначално рандомизирана терапевтична група.

Проучването не отговаря на критерия за неинфериорност за първичното сравнение между комбинираният доз тофацитиниб и инхибитора на TNF, тъй като горната граница на 95 % CI за HR надвишава предварително определения критерий за неинфериорност 1,8 за установените MACE и установените злокачествени заболявания с изключение на NMSC.

Резултатите за потвърдени MACE, потвърдени злокачествени заболявания, с изключение на NMSC, и избрани други събития са предоставени по-долу.

MACE (включително инфаркт на миокарда) и венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Наблюдава се увеличаване броя на случаите на инфаркт на миокарда с нелетален изход при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с инхибитор на TNF. Наблюдавано е дозозависимо повишение на честотата на събития с ВТЕ при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с инхибитор на TNF (вж. точки 4.4 и 4.8).

Таблица 14: Честота и коефициент на риска при MACE, инфаркт на миокарда и венозна тромбоемболия

	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно ^a	Всички групи с тофацитиниб ^b	Инхибитор на TNF (TNFi)
MACE^b				
IR (95 % CI) на 100 PY	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
HR (95 % CI) срещу TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
ИМ с летален изход^b				
IR (95 % CI) на 100 PY	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95 % CI) срещу TNFi	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
ИМ с нелетален изход^b				
IR (95 % CI) на 100 PY	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
HR (95 % CI) срещу TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
ВТЕ^c				
IR (95% CI) на 100 PY	0,33 (0,19, 0,53)	0,70 (0,49, 0,99)	0,51 (0,38, 0,67)	0,20 (0,10, 0,37)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,66 (0,76, 3,63)	3,52 (1,74, 7,12)	2,56 (1,30, 5,05)	
БЕ^c				
IR (95% CI) на 100 PY	0,17 (0,08, 0,33)	0,50 (0,32, 0,74)	0,33 (0,23, 0,46)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95% CI) срещу TNFi	2,93 (0,79, 10,83)	8,26 (2,49, 27,43)	5,53 (1,70, 18,02)	

	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно ^a	Всички групи с тофацитиниб ^b	Инхибитор на TNF (TNFi)
ДВТ^c				
IR (95% CI) на 100 PY	0,21 (0,11, 0,38)	0,31 (0,17, 0,51)	0,26 (0,17, 0,38)	0,14 (0,06, 0,29)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,54 (0,60, 3,97)	2,21 (0,90, 5,43)	1,87 (0,81, 4,30)	

^a Терапевтичната група с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно включва данни от пациенти, които са преминали от тофацитиниб 10 mg два пъти дневно към тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в резултат на модифициране на проучването.

^b Комбинация от тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

^c Въз основа на събития, настъпващи по време на лечението или в рамките на 60 дни след прекратяване на лечението.

^d Въз основа на събития, настъпващи по време на лечението или в рамките на 28 дни след прекратяване на лечението.

Съкращения: MACE = големи нежелани сърдечносъдови събития, MI = инфаркт на миокарда, VTE = венозна тромбоемболия, BE = белодробна емболия, ДВТ = дълбока венозна тромбоза, TNFi = инхибитор на тумор-некротизиращия фактор, IR = честота, HR = коефициент на риск, CI = доверителен интервал, PY = пациентогодини, Inf = безкрайност

Следните прогностични фактори за развитието на ИМ (с летален и нелетален изход) са идентифицирани с помощта на мултивариантния модел на Cox с ретроспективен подбор: възраст ≥ 65 години, мъжки пол, настоящ или бивш пушач, анамнеза за диабет и анамнеза за коронарна артериална болест (която включва инфаркт на миокарда, коронарна болест на сърцето, стабилна ангина пекторис или процедури, свързани с коронарната артерия) (вж. точки 4.4 и 4.8).

Злокачествени заболявания

Наблюдава се увеличаване на броя на случаите на злокачествените заболявания с изключение на NMSC, в частност рак на белия дроб, лимфом и повишение на честотата на NMSC, при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с инхибитор на TNF.

Таблица 15: Честота и коефициент на риска при злокачествени заболявания^a

	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно ^b	Всички групи с тофацитиниб ^c	Инхибитор на TNF (TNFi)
Злокачествени заболявания, с изключение на NMSC				
IR (95 % CI) на 100 PY	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
HR (95 % CI) срещу TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Рак на белия дроб				
IR (95 % CI) на 100 PY	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
HR (95 % CI) срещу TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Лимфом				
IR (95 % CI) на 100 PY	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
HR (95 % CI) срещу TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	

	Тофациитиниб 5 mg два пъти дневно	Тофациитиниб 10 mg два пъти дневно ^б	Всички групи с тофациитиниб ^а	Инхибитор на TNF (TNFi)
NMSC				
IR (95% CI) на 100 PY	0,61 (0,41, 0,86)	0,69 (0,47, 0,96)	0,64 (0,50, 0,82)	0,32 (0,18, 0,52)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,90 (1,04, 3,47)	2,16 (1,19, 3,92)	2,02 (1,17, 3,50)	

^а За злокачествени заболявания, с изключение на NMSC, рак на белия дроб и лимфом въз основа на събития, настъпващи по време на лечението или след прекратяване на лечението до края на проучването. За NMSC въз основа на събития, настъпващи по време на лечението или в рамките на 28 дни след прекратяване на лечението.

^б Терапевтичната група с тофациитиниб 10 mg два пъти дневно включва данни от пациенти, които са преминали от тофациитиниб 10 mg два пъти дневно към тофациитиниб 5 mg два пъти дневно в резултат на модифициране на проучването.

^в Комбинация от тофациитиниб 5 mg два пъти дневно и тофациитиниб 10 mg два пъти дневно.

Съкращения: NMSC = немеланомен рак на кожата, TNFi = инхибитор на тумор-некротизиращия фактор, IR = честота, HR = коефициент на риск, CI = доверителен интервал, PY = пациентогодини.

Следните прогностични фактори за развитието на злокачествени заболявания с изключение на NMSC са идентифицирани с помощта на мултивариантния модел на Cox с ретроспективен подбор: възраст ≥ 65 години и настоящ или бивш пушач (вж. точки 4.4 и 4.8).

Смъртност

Повишена смъртност е наблюдавана при пациенти, лекувани с тофациитиниб, в сравнение с TNF инхибитори. Смъртността се дължи основно на сърдечносъдови събития, инфекции и злокачествени заболявания.

Таблица 16: Честота на смъртност^а и коефициент на риск

	Тофациитиниб 5 mg два пъти дневно	Тофациитиниб 10 mg два пъти дневно ^б	Всички групи с тофациитиниб ^а	TNF инхибитор (TNFi)
Смъртност (по всякаква причина)				
IR (95% CI) на 100 PY	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Летални инфекции				
IR (95% CI) на 100 PY	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Летални СС събития				
IR (95% CI) на 100 PY	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Летални злокачествени заболявания				
IR (95% CI) на 100 PY	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95% CI) срещу TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00, Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

^а Въз основа на събития, настъпващи по време на лечението или в рамките на 28 дни след прекратяване на лечението.

^б За терапевтичната група с тофациитиниб 10 mg два пъти дневно са включени данни от пациенти, които са преминали от тофациитиниб 10 mg два пъти дневно към тофациитиниб 5 mg два пъти дневно в резултат на модифициране на проучването.

^в Комбинация от тофациитиниб 5 mg два пъти дневно и тофациитиниб 10 mg два пъти дневно.

Съкращения: TNF = тумор-некротизиращ фактор, IR = честота, HR = коефициент на риск, CI = доверителен интервал, PY = пациентогодини, CC = сърдечносъдов, Inf = безкрайност

Псориатичен артрит

Ефикасността и безопасността на тофацитиниб филмирани таблетки са оценени в 2 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза 3 при възрастни пациенти с ПсА (≥ 3 подути и ≥ 3 болезнени стави). Изисква се пациентите да имат активен плакетен псориазис при скрининговата визита. При двете проучвания, първичните крайни точки са честота на ACR20 отговор и промяна спрямо изходните стойности на HAQ-DI на месец 3.

В проучване PsA-I (OPAL BROADEN) са оценени 422 пациенти с предходен недостатъчен отговор (поради липса на ефикасност или непоносимост) към csDMARD (MTX за 92,7% от пациентите); 32,7% от пациентите в това проучване са с предходен недостатъчен отговор към > 1 csDMARD или 1 csDMARD и таргетно синтетично DMARD (tsDMARD). В OPAL BROADEN, не е позволено предходно лечение с инхибитор на TNF. Изисква се всички пациенти да имат 1 съпътстващо csDMARD; 83,9% от пациентите получават съпътстващ MTX, 9,5% от пациентите получават съпътстващ сулфасалазин и 5,7% от пациентите – съпътстващ лефлуномид. Медианата на продължителността на ПсА е 3,8 години. На изходно ниво, 79,9% и 56,2% от пациентите имат съответно ентезит и дактилит. Пациентите, рандомизирани на тофацитиниб, получават 5 mg два пъти дневно или тофацитиниб 10 mg два пъти дневно за 12 месеца. Пациентите, рандомизирани на плацебо, преминават по заслепен начин на месец 3 към прием на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и получават лечение до месец 12. Пациентите, рандомизирани на адалимумаб (активно контролно рамо), получават 40 mg подкожно всеки 2 седмици за 12 месеца.

В проучване PsA-II (OPAL BEYOND) са оценени 394 пациенти, при които е прекратен приема на инхибитор на TNF поради липса на ефикасност или непоносимост; 36,0% са с предходен недостатъчен отговор към > 1 биологично DMARD. Изисква се всички пациенти да имат 1 съпътстващо csDMARD; 71,6% от пациентите получават съпътстващ MTX, 15,7% от пациентите получават съпътстващ сулфасалазин и 8,6% от пациентите – съпътстващ лефлуномид. Медианата на продължителността на ПсА е 7,5 години. На изходно ниво съответно 80,7% и 49,2% от пациентите имат ентезит и дактилит. Пациентите, рандомизирани на тофацитиниб, получават 5 mg два пъти дневно или тофацитиниб 10 mg два пъти дневно за 6 месеца. Пациентите, рандомизирани на плацебо, преминават по заслепен начин на месец 3 към прием на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и получават лечение до месец 6.

Признаци и симптоми

Лечението с тофацитиниб води до значими подобрения на някои признаци и симптоми на ПсА, оценено според критериите за ACR20 отговор в сравнение с плацебо на месец 3. Резултатите за ефикасност от оценени значими крайни точки са показани в таблица 17.

Таблица 17: Част (%) от пациентите с ПсА, при които е постигнат клиничен отговор и средна промяна от изходните стойности в проучванията OPAL BROADEN и OPAL BEYOND

	Пациенти с недостатъчен отговор към конвенционални синтетични DMARD ^a (нелекувани с TNFi)			Пациенти с недостатъчен отговор към TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^b	
Група на лечение	Плацебо	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Адалимумаб 40 mg s.c. q2W	Плацебо	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Месец 3	33%	50% ^{г,*}	52% [*]	24%	50% ^{г,***}
Месец 6	NA	59%	64%	NA	60%
Месец 12	NA	68%	60%	-	-
ACR50					
Месец 3	10%	28% ^{д,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{д,*}
Месец 6	NA	38%	42%	NA	38%
Месец 12	NA	45%	41%	-	-
ACR70					
Месец 3	5%	17% ^{д,*}	19% [*]	10%	17%
Месец 6	NA	18%	30%	NA	21%
Месец 12	NA	23%	29%	-	-
ΔLEI ^c					
Месец 3	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
Месец 6	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
Месец 12	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^c					
Месец 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
Месец 6	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
Месец 12	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^ж					
Месец 3	15%	43% ^{г,***}	39% ^{**}	14%	21%
Месец 6	NA	46%	55%	NA	34%
Месец 12	NA	56%	56%	-	-

* Номинална $p \leq 0,05$; ** Номинална $p < 0,001$; *** Номинална $p < 0,0001$ за активно лечение спрямо плацебо на месец 3.

Съкращения: BSA = площ на телесна повърхност; ΔLEI = промяна от изходната стойност на индекса за ентезит Лийдс (Leeds Enthesitis Index); ΔDSS = промяна от изходната стойност на скор за тежест на дактилит; ACR20/50/70 = подобрение според Американската колегия по ревматология $\geq 20\%$, 50% , 70% ; csDMARD = конвенционално синтетично модифициращо болестта антиревматично лекарство; N = брой на рандомизираните и лекуваните пациенти; NA = неприложимо, тъй като няма налични данни за лечението с плацебо след месец 3 поради преминаване от плацебо към тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или тофацитиниб 10 mg два пъти дневно; s.c. q2W = подкожно веднъж на всеки 2 седмици; TNFi = инхибитор на тумор-некротизиращия фактор; PASI = индекс за площ на засягане и тежест на псориазис; PASI75 $\geq 75\%$ подобрение на PASI.

^a Недостатъчен отговор към поне 1 csDMARD поради липса на ефикасност и/или непоносимост.

^b Недостатъчен отговор към поне 1 TNFi поради липса на ефикасност и/или непоносимост.

^b OPAL BEYOND е с продължителност 6 месеца.

^г Постигната статистическа значимост общо при $p \leq 0,05$ съгласно предварително указаната низходяща стъпкова тестова процедура.

^д Постигната статистическа значимост в групата ACR (ACR50 и ACR70) при $p \leq 0,05$ съгласно предварително указаната низходяща стъпкова тестова процедура.

^е За пациентите с изходен скор > 0 .

^ж За пациентите с изходна BSA $\geq 3\%$ и PASI > 0 .

Пациентите, нелекувани с инхибитор на TNF и пациентите с недостатъчен отговор към инхибитор на TNF, лекувани с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, имат значимо по-висока честота на ACR20 отговор в сравнение с плацебо на месец 3. При преглед на възрастта, пола, расата, активността на заболяването на изходно ниво и подтипа на ПсА не са установени разлики в отговора към тофацитиниб. Броят на пациентите с arthritis mutilans или аксиално засягане е твърде малък, за да се направи смислена оценка. Статистически значимите честоти на ACR20 отговор са наблюдавани при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в двете проучвания още на седмица 2 (първата оценка, извършена след определянето на изходно ниво) в сравнение с плацебо.

В OPAL BROADEN, отговор на минимална болестна активност (Minimal Disease Activity, MDA) е постигнат от съответно 26,2%, 25,5% и 6,7% от пациентите, лекувани с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, адалимумаб и плацебо (разлика в лечението с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно спрямо плацебо 19,5% [95% CI: 9,9, 29,1]) на месец 3. В OPAL BEYOND, MDA е постигнат от съответно 22,9% и 14,5% от лекуваните с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и плацебо пациенти, но при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно не се постига номинална статистическа значимост (разлика в лечението спрямо плацебо 8,4% [95% CI: -1,0, 17,8] на месец 3).

Рентгенографски отговор

В проучването OPAL BROADEN, прогресията на структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски с използване на van der Heijde модифицирания общ скор по Sharp (mTSS) и частта на пациентите с рентгенографска прогресия (повишение на mTSS от изходната стойност по-голямо от 0,5) е оценена на месец 12. На месец 12, 96% и 98% от пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и адалимумаб 40 mg подкожно на всеки 2 седмици, са без рентгенографска прогресия (повишение на mTSS от изходната стойност по-малко или равно на 0,5).

Физическа функция и свързано със здравословното състояние качество на живот

Подобрието във физическата функция е измерено чрез HAQ-DI. При пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, се наблюдава по-голямо подобриение ($p \leq 0,05$) спрямо изходно ниво във физическата функция в сравнение с плацебо на месец 3 (вж. таблица 18).

Таблица 18: Промяна от изходната стойност на HAQ-DI в проучванията при ПсА OPAL BROADEN и OPAL BEYOND

Група на лечение	Средна промяна по метода на най-малките квадрати от изходните стойности на HAQ-DI				
	Пациенти с недостатъчен отговор към конвенционални синтетични DMARD ^a (нелекувани с TNFi)			Пациенти с недостатъчен отговор към TNFi ⁶	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Плацебо	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Адалимумаб 40 mg s.c. q2W	Плацебо	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно
N	104	107	106	131	129
Месец 3	-0,18	-0,35 ^{B,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{B,***}
Месец 6	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
Месец 12	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

* Номинална $p \leq 0,05$; *** Номинална $p < 0,0001$ за активно лечение спрямо плацебо на месец 3.

Съкращения: DMARD = модифициращо болестта антиревматично лекарство; HAQ-DI = индекс за инвалидност на въпросника за оценка на здравословното състояние; N = общ брой на пациентите в статистическия анализ; s.c. q2W = подкожно веднъж на всеки 2 седмици; TNFi = инхибитор на тумор-некротизиращия фактор.

^a Недостатъчен отговор към поне едно конвенционално синтетично DMARD (csDMARD) поради липса на ефикасност и/или непоносимост.

⁶ Недостатъчен отговор към поне един инхибитор на TNF (TNFi) поради липса на ефикасност и/или непоносимост.

⁸ Постигната статистическа значимост общо при $p \leq 0,05$ съгласно предварително указаната низходяща стъпкова тестова процедура.

Честотата на пациентите с отговор HAQ-DI (отговор, дефиниран като намаление спрямо изходната стойност с $\geq 0,35$) на месец 3 в проучвания OPAL BROADEN и OPAL BEYOND, е съответно 53% и 50% при пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, 31% и 28% при пациентите, получаващи плацебо, и 53% при пациентите, получаващи адалимумаб 40 mg подкожно веднъж дневно на всеки 2 седмици (само в OPAL BROADEN).

Свързаното със здравословното състояние качество на живот е оценено чрез SF-36v2, умората е оценена чрез FACIT-F. При пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, се наблюдава по-голямо подобрене от изходната стойност в сравнение с плацебо в домейна на физическата функция на SF-36v2, обобщения скор за физическия компонент на SF-36v2 и FACIT-F скоровете на месец 3 в проучванията OPAL BROADEN и OPAL BEYOND (номинална $p \leq 0,05$). Подобренията от изходните стойности по отношение на SF-36v2 и FACIT-F се поддържат до месец 6 (OPAL BROADEN и OPAL BEYOND) и месец 12 (OPAL BROADEN).

При пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, се наблюдава по-голямо подобрене по отношение на артритната болка (според измереното чрез 0 – 100 визуалната аналогова скала) от изходната стойност на седмица 2 (първата оценка, извършена след определянето на изходно ниво) до месец 3 в сравнение с плацебо в проучванията OPAL BROADEN и OPAL BEYOND (номинална $p \leq 0,05$).

Анкилозирац спондилит

Програмата за клинично разработване на тофацитиниб за оценка на ефикасността и безопасността включва едно плацебо-контролирано потвърдително изпитване (проучване AS-I). Проучване AS-I е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване с 48-седмично лечение на 269 възрастни пациенти с недостатъчен отговор (недостатъчен клиничен отговор или непоносимост) към най-малко 2 НСПВС. Пациентите са рандомизирани и лекувани с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или плацебо за 16 седмици заслепено лечение, след което всички са продължили към тофацитиниб 5 mg два пъти дневно за допълнителни 32 седмици. Пациентите са имали активно заболяване, оценено чрез Индекса за активност на заболяването анкилозирац спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) и скор за болка в гърба (BASDAI въпрос 2), по-голям или равен на 4, независимо от лечението с нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС), кортикостероид или DMARD.

Приблизително 7% и 21% от пациентите са използвали съответно съпътстващо метотрексат или сулфасалазин от изходното ниво до седмица 16. Разрешено е било пациентите да получават постоянна ниска доза перорални кортикостероиди (8,6% получават) и/или НСПВС (81,8% получават) от изходното ниво до седмица 48. Двадесет и два процента от пациентите са показали недостатъчен отговор към 1 или 2 TNF блокера. Първичната крайна точка е била оценка на дела на пациентите, които са постигнали ASAS20 отговор на седмица 16.

Клиничен отговор

Пациентите, лекувани с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, постигат по-голямо подобрене при ASAS20, и ASAS40 отговорите в сравнение с плацебо на седмица 16 (таблица 19).

Отговорите се запазват от седмица 16 до седмица 48 при пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно.

Таблица 19: ASAS20 и ASAS40 отговори на седмица 16, проучване AS-I

	Плацебо (N = 136)	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (N = 133)	Разлика спрямо плацебо (95% CI)
ASAS20 отговор*, %	29	56	27 (16, 38)**
ASAS40 отговор*, %	13	41	28 (18, 38)**

* контролиран чрез грешка тип I.

** p < 0,0001.

Ефикасността на тофацитиниб е доказана при пациентите, нелекувани с bDMARD и тези с недостатъчен отговор към инхибитори на TNF, получавали (IR)/bDMARD (не-IR) (таблица 20).

Таблица 20: ASAS20 и ASAS40 отговори (%) по история на лечението на седмица 16, проучване AS-I

Предходно лечение	Крайна точка за ефикасност					
	ASAS20			ASAS40		
	Плацебо N	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно N	Разлика спрямо плацебо (95% CI)	Плацебо N	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно N	Разлика спрямо плацебо (95% CI)
Нелекувани с bDMARD	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
Употреба на TNFi-IR или bDMARD (не-IR)	31	31	23 (1,44)	31	31	19 (2,37)

ASAS20 = Подобрене от изходното ниво $\geq 20\%$ и ≥ 1 единица повишение в най-малко 3 домейна по скала от 0 до 10, и без влошаване от $\geq 20\%$ и ≥ 1 единица в оставащия домейн; ASAS40 = Подобрене от изходното ниво $\geq 40\%$ и ≥ 2 единици в най-малко 3 домейна по скала от 0 до 10 и без никакво влошаване в оставащия домейн; bDMARD = биологично модифициращо болестта антиревматично лекарство; CI = доверителен интервал; не-IR = недостатъчен отговор; TNFi-IR = недостатъчен отговор към инхибитор на тумор-некротизиращ фактор.

Подобренията при компонентите на ASAS отговора и други измерители на активността на заболяването са по-високи при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо на седмица 16, както е показано в таблица 21. Подобренията се запазват от седмица 16 до седмица 48 при пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно.

Таблица 21: ASAS компоненти и други измерители на активността на заболяването на седмица 16, проучване AS-I

	Плацебо (N = 136)		Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (N = 133)		Разлика спрямо плацебо (95% CI)
	Изходно ниво (средно)	Седмица 16 (LSM промяна от изходното ниво)	Изходно ниво (средно)	Седмица 16 (LSM промяна от изходното ниво)	
ASAS компоненти					
– Глобална оценка на активността на заболяването на пациента (0-10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07, -1,05)**
– Обща болка в гърба (0-10) ^{a,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10, -1,14)**
– BASFI (0-10) ^{b,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66, -0,80)**

	Плацебо (N = 136)		Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (N = 133)		
	Изходно ниво (средно)	Седмица 16 (LSM промяна от изходното ниво)	Изходно ниво (средно)	Седмица 16 (LSM промяна от изходното ниво)	Разлика спрямо плацебо (95% CI)
– Възпаление (0-10) ^{в,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18, -1,25)**
BASDAI скор ^г	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88, -1,00)**
BASMI ^{д,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67, -0,37)**
hsCRP ^{е,*} (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20, -0,72)**
ASDAScrp ^{ж,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16, -0,79)**

* контролирана чрез грешка тип I.

** p < 0,0001.

^в Измерено по цифрова оценъчна скала, като 0 = неактивно или без болка, 10 = много активно или най- силна болка.

^б Функционален индекс на Бат за анкилозиращ спондилит, измерено по цифрова оценъчна скала, като 0 = лесно и 10 = невъзможно.

^в Възпалението е средното от две съобщени от пациента самостоятелни оценки на скованост в BASDAI.

^г Общ скор по Индекса за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат.

^д Метрологичен индекс за измерване на анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

^е С-реактивен протеин с висока чувствителност.

^ж Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит с С-реактивен протеин.

LSM= средна промяна по метода на най-малките квадрати

Други резултати, свързани със здравето

Пациентите, лекувани с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, постигат по-големи подобрения от изходното ниво по отношение на Качество на живот при анкилозиращ спондилит (Ankylosing Spondylitis Quality of Life, ASQoL) (-4,0 спрямо -2,0) и общ резултат от Функционална оценка на терапия при хронично заболяване – умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) (6,5 спрямо 3,1) в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо на седмица 16 (p < 0,001). Пациентите, лекувани с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, постигат значително по-големи подобрения от изходното ниво в Кратка форма на здравно проучване версия 2 (Short Form health survey, SF-36v2), домейна Обобщение на физикален компонент (Physical Component Summary, PCS) в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо на седмица 16.

Улцерозен колит

Ефикасността и безопасността на тофацитиниб филмирани таблетки при лечението на възрастни пациенти с умерено тежък до тежък активен УК (скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски субскор ≥ 2 и субскор за ректално кървене ≥ 1) са оценени в 3 многоцентрови, двойнослепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания: 2 идентични индукционни проучвания (OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2), последвани от 1 проучване при поддържаща терапия (OCTAVE Sustain). Включените пациенти имат неуспешно лечение с поне 1 конвенционална терапия, включително кортикостероиди, имуномодулатори и/или TNF инхибитор. Съпътстващи установени дози на перорални аminosалицилати и кортикостероиди (преднизон или еквивалентен продукт в дневна доза до 25 mg) са разрешени с намаляване на дозата на кортикостероидите до прекратяване на прилагането им, в рамките на 15 седмици от включване в проучването при поддържаща терапия. Тофацитиниб се прилага като монотерапия (т.е. без съпътстваща употреба на биологични лекарства и имunosупресори) за УК.

В таблица 22 е предоставена допълнителна информация относно дизайна на съответното проучване и характеристиките на популацията.

Таблица 22: Клинични проучвания фаза 3 на тофацитиниб в дозировки от 5 mg и 10 mg два пъти дневно при пациенти с УК

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Групи на лечение (съотношение на рандомизиране)	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно плацебо (4:1)	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно плацебо (4:1)	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно тофацитиниб 10 mg два пъти дневно плацебо (1:1:1)
Брой включени пациенти	598	541	593
Продължителност на проучването	8 седмици	8 седмици	52 седмици
Първична крайна точка за ефикасност	Ремисия	Ремисия	Ремисия
Основни вторични крайни точки за ефикасност	Подобрение на ендоскопския изглед на лигавицата	Подобрение на ендоскопския изглед на лигавицата	Подобрение на ендоскопския изглед на лигавицата Продължителна ремисия без кортикостероиди при пациентите в ремисия на изходно ниво
Предходен неуспех с TNFi	51,3%	52,1%	44,7%
Предходен неуспех с кортикостероид	74,9%	71,3%	75,0%
Предходен неуспех с имunosупресор	74,1%	69,5%	69,6%
Употреба на кортикостероид на изходно ниво	45,5%	46,8%	50,3%

Съкращения: TNFi = инхибитор на тумор-некротизиращ фактор; UC = улцерозен колит.

В допълнение, безопасността и ефикасността на тофацитиниб са оценени в открито проучване за дългосрочно проследяване (OCTAVE Open). Пациентите, които са завършили 1 от индукционните проучвания (OCTAVE Induction 1 или OCTAVE Induction 2), но не са постигнали клиничен отговор, или пациентите, завършили или оттеглили се по-рано поради неуспех на лечението в проучването при поддържаща терапия (OCTAVE Sustain), отговарят на критериите за OCTAVE Open. Пациентите от OCTAVE Induction 1 или OCTAVE Induction 2, при които не е постигнат клиничен отговор след 8 седмици в OCTAVE Open, са изключени от OCTAVE Open. При включването в OCTAVE Open се изисква също постепенно намаляване на дозата на кортикостероидите.

Данни за ефикасността при индукция (OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2)

Първичната крайна точка на OCTAVE Induction 1 и OCTAVE Induction 2 е частта от пациентите в ремисия на седмица 8, а основната вторична точка е частта от пациентите с подобрение на ендоскопския изглед на лигавицата на седмица 8. Ремисията се дефинира като клинична ремисия (общ скор по Mayo ≤ 2 без индивидуален субскор > 1) и субскор за ректален кръвоизлив от 0. Подобрението на ендоскопския изглед на лигавицата се дефинира като ендоскопски субскор от 0 или 1.

Значимо по-голяма част от пациентите, лекувани с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, постигат ремисия, подобрене на ендоскопския изглед на лигавицата и клиничен отговор на седмица 8 в сравнение с плацебо в двете проучвания, както е показано в таблица 23.

Резултатите за ефикасността, базирани на ендоскопските находки в центровете на проучването, са консистентни с резултатите, базирани на централни ендоскопски находки.

Таблица 23: Част от пациентите, постигащи крайните точки за ефикасност на седмица 8 (проучване OCTAVE Induction 1 и проучване OCTAVE Induction 2)

	Проучване OCTAVE Induction 1			
	Централна ендоскопска находка		Локална ендоскопска находка	
Крайна точка	Плацебо	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно	Плацебо	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно
	N=122	N=476	N=122	N=476
Ремисия ^а	8,2%	18,5% [†]	11,5%	24,8% [‡]
Подобрение на ендоскопския изглед на лигавицата ^б	15,6%	31,3% [†]	23,0%	42,4%*
Нормализиране на ендоскопския изглед на лигавицата ^в	1,6%	6,7% [‡]	2,5%	10,9% [‡]
Клиничен отговор ^г	32,8%	59,9%*	34,4%	60,7%*
	Проучване OCTAVE Induction 2			
	Централна ендоскопска находка		Локална ендоскопска находка	
Крайна точка	Плацебо	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно	Плацебо	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно
	N=112	N=429	N=112	N=429
Ремисия ^а	3,6%	16,6% [†]	5,4%	20,7% [†]
Подобрение на ендоскопския изглед на лигавицата ^б	11,6%	28,4% [†]	15,2%	36,4%*
Нормализиране на ендоскопския изглед на лигавицата ^в	1,8%	7,0% [‡]	0,0%	9,1% [‡]
Клиничен отговор ^г	28,6%	55,0%*	29,5%	58,0%*

* p< 0,0001; † p< 0,001; ‡ p< 0,05.

N = брой на анализирания пациенти

- Първична крайна точка: Ремисията се дефинира като клинична ремисия (скор по Mayo ≤ 2 без индивидуален субскор > 1) и субскор за ректален кръвоизлив от 0.
- Основна вторична крайна точка: Подобриенето на ендоскопския изглед на лигавицата се дефинира като ендоскопски субскор по Mayo 0 (нормално или неактивно заболяване) или 1 (еритем, намален съдов рисунок).
- Нормализирането на ендоскопския изглед на лигавицата се дефинира като ендоскопски субскор по Mayo от 0.
- Клиничният отговор се дефинира като понижение от изходното ниво на скор по Mayo от ≥ 3 точки и $\geq 30\%$, придружено от понижение на субскора за ректално кървене от ≥ 1 точка или абсолютен субскор за ректално кървене от 0 или 1.

В двете подгрупи пациенти със или без предходен неуспех с TNF инхибитор, по-голямата част от пациентите, лекувани с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, постигат ремисия и подобрене на ендоскопския изглед на лигавицата на седмица 8 в сравнение с плацебо. Тази разлика в лечението съответства между 2-те подгрупи (таблица 24).

Таблица 24. Част от пациентите, постигащи първичните и основните вторични крайни точки на седмица 8 в подгрупата на лечение с TNF инхибитор (проучване OCTAVE Induction 1 и проучване OCTAVE Induction 2, централна ендоскопска находка)

Проучване OCTAVE Induction 1		
Крайна точка	Плацебо N=122	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно N=476
Ремисия^a		
С предходен неуспех с TNF инхибитор	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)
Без предходен неуспех с TNF инхибитор ^б	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
Подобрение на ендоскопския изглед на лигавицата^в		
С предходен неуспех с TNF инхибитор	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)
Без предходен неуспех с TNF инхибитор ^б	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)
Проучване OCTAVE Induction 2		
Крайна точка	Плацебо N=112	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно N=429
Ремисия^a		
С предходен неуспех с TNF инхибитор	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)
Без предходен неуспех с TNF инхибитор ^б	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
Подобрение на ендоскопския изглед на лигавицата^в		
С предходен неуспех с TNF инхибитор	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)
Без предходен неуспех с TNF инхибитор ^б	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)

TNF = тумор-некротизиращ фактор; N = брой на анализирания пациенти.

- ^a. Ремисията се дефинира като клинична ремисия (скор по Mayo ≤ 2 без индивидуален субскор > 1) и субскор за ректален кръвоизлив от 0.
- ^б. Включва пациенти, нелекувани с TNF инхибитор
- ^в. Подобрението на ендоскопския изглед на лигавицата се дефинира като ендоскопски субскор по Mayo от 0 (нормално или неактивно заболяване) или 1 (еритем, намален съдов рисунок).

Още на седмица 2, при най-ранната планирана визита, и при всяка визита след това се наблюдават значими разлики между тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и плацебо, в промяната от изходното ниво по отношение на ректалния кръвоизлив и честота на изхожданията, и частичния скор по Mayo.

Поддържаща терапия (OCTAVE Sustain)

Пациентите, които са завършили 8 седмици в 1 от индукционните проучвания и са постигнали клиничен отговор, са рандомизирани отново в OCTAVE Sustain; 179 от 593 (30,2%) пациенти са в ремисия на изходно ниво в OCTAVE Sustain.

Първичната крайна точка в OCTAVE Sustain е частта от пациентите в ремисия на седмица 52. 2-те основни вторични крайни точки са частта от пациентите с подобрение на ендоскопския изглед на седмица 52 и пациентите с продължителна ремисия без кортикостероид на седмица 24 и седмица 52 при пациентите в ремисия на изходно ниво в OCTAVE Sustain.

Значимо по-голяма част от пациентите в двете терапевтични групи на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно постигат следните крайни точки на седмица 52 в сравнение с плацебо: ремисия, подобрение на ендоскопския изглед на лигавицата, нормализиране на ендоскопския изглед на лигавицата, поддържане на клиничния отговор, ремисия при пациентите в ремисия на изходно ниво и продължителна ремисия без кортикостероид на седмица 24 и седмица 52 при пациентите в ремисия на изходно ниво, както е показано в таблица 25.

Таблица 25: Част на пациентите, постигащи крайните точки за ефикасност на седмица 52 (OCTAVE Sustain)

Крайна точка	Централна ендоскопска находка			Локална ендоскопска находка		
	Плацебо N=198	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно N=198	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно N=197	Плацебо N=198	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно N=198	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно N=197
Ремисия ^a	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Подобрение на ендоскопския изглед на лигавицата ^b	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
Нормализиране на ендоскопския изглед на лигавицата ^b	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
Поддържане на клиничния отговор ^г	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Ремисия сред пациентите в ремисия на изходно ниво ^{a,c}	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Продължителна ремисия без кортикостероид на седмица 24 и седмица 52 при пациентите в ремисия на изходно ниво ^{d,e}	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Ремисия без кортикостероиди при пациентите, приемащи кортикостероиди на изходно ниво ^{a,ж}	10,9%	27,7% [†]	27,6% [†]	13,9%	32,7% [†]	31,0% [†]

* p< 0,0001; **p< 0,001; †p< 0,05 за тофацитиниб спрямо плацебо.

N = брой на анализиранияте пациенти.

^a. Ремисията се дефинира като клинична ремисия (скор по Mayo ≤ 2 без индивидуален субскор > 1) и субскор за ректален кръвоизлив от 0.

^b. Подобрението на ендоскопския изглед на лигавицата се дефинира като ендоскопски субскор по Mayo от 0 (нормално или неактивно заболяване) или 1 (еритем, намален съдов рисунък).

^в. Нормализирането на ендоскопския изглед на лигавицата се дефинира като ендоскопски субскор по Mayo от 0.

^г. Поддържането на клиничния отговор се дефинира като намаление от изходното ниво в индукционното проучване (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) на скор по Mayo от ≥ 3 точки

и $\geq 30\%$, придружено от намаление на субскора за ректално кървене от ≥ 1 точка или субскора за ректално кървене от 0 или 1. Пациентите трябва да са с клиничен отговор на изходно ниво в проучването при поддържащо лечение OCTAVE Sustain.

- д. Продължителната ремисия без кортикостероид се дефинира като ремисия и неприемане на кортикостероиди за поне 4 седмици преди визитата на седмица 24 и седмица 52.
- е. N = 59 за плацебо, N = 65 за тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, N = 55 за тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.
- ж. N = 101 за плацебо, N = 101 за тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, N = 87 за тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

В двете подгрупи пациенти със или без предходен неуспех с TNF инхибитор, по-голяма част от пациентите, лекувани с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, постигат следните крайни точки на седмица 52 от OCTAVE Sustain в сравнение с плацебо: ремисия, подобрение на ендоскопския изглед на лигавицата или продължителна ремисия без кортикостероид на седмица 24 и седмица 52 при пациентите в ремисия на изходно ниво (таблица 26). Тази разлика в лечението спрямо плацебо е сходна между тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно в подгрупата пациенти без предходен неуспех с TNF инхибитор. В подгрупата пациенти с предходен неуспех с TNF инхибитор, наблюдаваната разлика в лечението спрямо плацебо е числено по-висока за тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, отколкото тофацитиниб 5 mg два пъти дневно с 9,7 до 16,7 процентни точки по отношение на първичните и основните вторични крайни точки.

Таблица 26: Част от пациентите, постигащи първичните и основните вторични крайни точки на седмица 52 в подгрупата на лечение с TNF инхибитор (OCTAVE Sustain, централна ендоскопска находка)

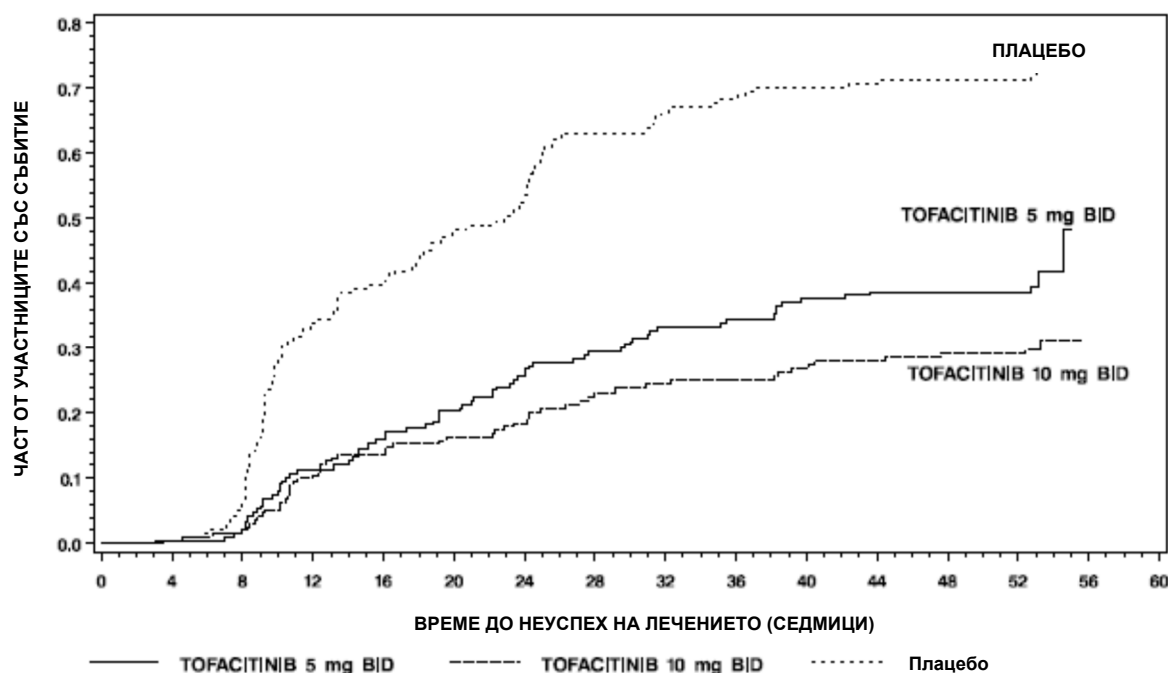
Крайна точка		Плацебо N=198	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно N=198	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно N=197
Ремисия ^a				
С предходен неуспех с TNF инхибитор		10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Без предходен неуспех с TNF инхибитор ^b		12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
Подобрение на ендоскопския изглед на лигавицата ^b				
С предходен неуспех с TNF инхибитор		11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
Без предходен неуспех с TNF инхибитор ^b	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)	
Продължителна ремисия без кортикостероид на седмица 24 и седмица 52 при пациентите в ремисия на изходно ниво ^f				
С предходен неуспех с TNF инхибитор	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)	
Без предходен неуспех с TNF инхибитор ^b	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)	

TNF = тумор-некротизиращ фактор; N = брой на анализирани пациенти.

- ^а. Ремисията се дефинира като клинична ремисия (скор по Mayo ≤ 2 без индивидуален субскор > 1) и субскор за ректален кръвоизлив от 0.
- ^б. Включва пациенти, нелекувани с TNF инхибитор
- ^в. Подобрението на ендоскопския изглед на лигавицата се дефинира като ендоскопски субскор по Mayo от 0 (нормално или неактивно заболяване) или 1 (еритем, намален съдов рисунок).
- ^г. Продължителната ремисия без кортикостероид се дефинира като ремисия и неприемане на кортикостероиди за поне 4 седмици преди визитата на седмица 24 и седмица 52.

Частта на пациентите в двете групи на тофацитиниб, при които има неуспех на лечението, е по-малка в сравнение с плацебо във всяка времева точка още от седмица 8, първата оценена времева точка за неуспех на лечението, както е показано на фигура 2.

Фигура 2. Време до неуспех на лечението в проучване за поддържаща терапия OCTAVE Sustain (криви на Kaplan-Meier)



$p < 0,0001$ за тофацитиниб 5 mg два пъти дневно спрямо плацебо.

$p < 0,0001$ за тофацитиниб 10 mg два пъти дневно спрямо плацебо.

BID = два пъти дневно.

Неуспехът на лечението се дефинира като повишаване на скората по Mayo от ≥ 3 точки от изходно ниво при проучването за поддържаща терапия, придружено от повишение на субскора за ректално кървене от ≥ 1 точка и повишение на ендоскопския субкор от ≥ 1 точка, водещо до абсолютен ендоскопски субкор от ≥ 2 след минимално лечение от 8 седмици в проучването.

Резултати, свързани със здравословното състояние и качеството на живот

При тофацитиниб 10 mg два пъти дневно се наблюдава по-голямо подобрене от изходното ниво в сравнение с плацебо по отношение на резултатите в резюмето за физическия компонент (physical component summary, PCS) и резюмето за психичния компонент (mental component summary, MCS) и във всичките 8 домейна на SF-36 в индукционните проучвания (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). В проучването за поддържаща терапия (OCTAVE Sustain), при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или тофацитиниб 10 mg два пъти дневно се наблюдава по-продължително поддържане на подобрието в сравнение с плацебо на PCS и MCS скоровете и във всичките 8 домейна на SF-36 на седмица 24 и седмица 52.

При тофацитиниб 10 mg два пъти дневно се наблюдава по-голямо подобрене от изходното ниво в сравнение с плацебо на седмица 8 в общия скор и скоровете за всичките 4 домейна на Въпросника за възпалително заболяване на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) (чревни симптоми, системна функция, емоционална функция и социална функция) в индукционните проучвания (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). В проучването за поддържаща терапия (OCTAVE Sustain), тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или тофацитиниб 10 mg два пъти дневно се наблюдава по-продължително поддържане на подобрието в сравнение с плацебо на общия скор и във всичките 4 домейна на IBDQ на седмица 24 и седмица 52.

Подобрения се наблюдават и в EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) и различните домейни на въпросника за Производителност при работа и нарушение на активността (Work Productivity

and Activity Impairment, WPAI-UC) в проучванията за индукционна и за поддържаща терапия в сравнение с плацебо.

Открито продължение на проучване (OCTAVE Open)

Позволено е пациентите, които не постигат клиничен отговор в едно от индукционните проучвания (OCTAVE Induction 1 или OCTAVE Induction 2) след 8 седмици на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, да бъдат включени в откритото продължение на проучване (OCTAVE Open). След допълнителни 8 седмици на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно в OCTAVE Open, 53% (154/293) от пациентите постигат клиничен отговор и 14% (42/293) от пациентите постигат ремисия.

При пациентите, които постигат клиничен отговор в 1 от индукционните проучвания (OCTAVE Induction 1 или OCTAVE Induction 2) с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, но се наблюдава неуспех на лечението след намаляване на дозата до тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или след прекъсване на лечението в OCTAVE Sustain (т.е. са рандомизирани на плацебо), дозата се увеличава до тофацитиниб 10 mg два пъти дневно в OCTAVE Open. След 8 седмици на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно в OCTAVE Open, ремисия се постига при 35% (20/58) от пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в OCTAVE Sustain и 40% (40/99) от пациентите с прекъсване на приема в OCTAVE Sustain. На месец 12 в OCTAVE Open, съответно 52% (25/48) и 45% (37/83) от тези пациенти постигат ремисия.

Освен това на месец 12 от проучване OCTAVE Open, 74% (48/65) от пациентите, които постигат ремисия в края на проучването OCTAVE Sustain или на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, или на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, остават в ремисия, докато получават тофацитиниб 5 mg два пъти дневно.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тофацитиниб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при други по-редки типове ювенилен идиопатичен артрит и улцерозен колит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и ювенилен ПсА

Програмата за тофацитиниб при ЮИА фаза 3 се състои от едно завършено изпитване фаза 3 (проучване ЛА-I [A3921104]) и едно текущо дългосрочно продължение (LTE) (A3921145) на изпитването. В тези проучвания са включени следните подгрупи от пациенти с ЮИА: пациенти с RF+ или RF- полиартрит, разширен олигоартрит, системен ЮИА с активен артрит и без настоящи системни симптоми (наричани набор данни за пЮИА) и две отделни подгрупи пациенти с ювенилен ПсА и артрит, свързан с ентезит (АСЕ). Популацията за ефикасност при ЮИА обаче включва само подгрупите с RF+ или RF-полиартрит или разширен олигоартрит; резултати, на базата на които не могат да се направят заключения, са наблюдавани в подгрупата на пациентите със системен ЮИА с активен артрит и без настоящи системни симптоми. Пациентите с ювенилен ПсА са включени като отделна подгрупа за ефикасност. Пациентите с АСЕ не са включени в анализа на ефикасността.

Всички отговарящи на критериите пациенти в проучване ЛА-I получават открито тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно или еквивалентен тофацитиниб перорален разтвор, базиран на теглото, два пъти дневно за 18 седмици (фаза на въвеждане); пациентите, които постигат отговор най-малко ЛА ACR30 в края на откритата фаза, са рандомизирани (1:1) на активен тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки или тофацитиниб перорален разтвор, или плацебо в 26-седмичната двойнослеп, плацебо-контролирана фаза. Пациентите, които не постигат ЛА ACR30 отговор в края на откритата фаза на въвеждане или получават един епизод на обостряне на заболяването по което и да е време, са изключени от проучването. Общо 225 пациенти са включени в откритата фаза на въвеждане. От тях 173 (76,9%) пациенти отговарят на критериите за рандомизиране в двойнослепата фаза на активен тофацитиниб 5 mg

филмирани таблетки или базиран на теглото еквивалентен тофацитиниб перорален разтвор два пъти дневно (n = 88), или плацебо (n = 85). 58 (65,9%) пациенти в групата с тофацитиниб и 58 (68,2%) пациенти в групата на плацебо приемат МТХ по време на двойносляпата фаза, което е разрешено, но не се изисква по протокол.

133 пациенти с пЮИА [RF+ или RF- полиартрит и разширен олигоартрит] и 15 с ювенилен ПсА са рандомизирани в двойносляпата фаза на проучването и включени в анализите за ефикасност, представени по-долу.

Признаци и симптоми

Значително по-малък дял от пациентите с пЮИА в проучване ЛА-I, лекувани с тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно или базиран на теглото еквивалентен тофацитиниб перорален разтвор два пъти дневно, получават обостряне на седмица 44 в сравнение с пациентите на плацебо. Значително по-голям дял от пациентите с пЮИА, лекувани с тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки или базиран на теглото еквивалентен тофацитиниб перорален разтвор, постигат отговори ЛА ACR30/50/70 в сравнение с пациентите на плацебо на седмица 44 (таблица 27).

При подтиповете на ЮИА, RF+ полиартрит, RF- полиартрит, разширен олигоартрит и юПсА появата на обостряне на заболяването и резултатите ЛА ACR30/50/70 са в полза на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо и са в съответствие с тези за общата популация на проучването.

При пациентите с пЮИА, които получават тофацитиниб 5 mg два пъти дневно със съпътстваща употреба на МТХ на ден 1 [n = 101 (76%)] и при пациентите на монотерапия с тофацитиниб [n = 32 (24%)] появата на обостряне на заболяването и резултатите ЛА ACR30/50/70 са в полза на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо. В допълнение, при пациентите с пЮИА с предходно лечение с биологични DMARD (biological DMARD, bDMARD) [n = 39 (29%)] и при тези, които не са лекувани преди това с bDMARD [n = 94 (71%)] появата на обостряне на заболяването и резултатите ЛА ACR30/50/70 също са в полза на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо.

В проучване ЛА-I на седмица 2 от откритата фаза на въвеждане, отговорът ЛА ACR30 при пациенти с пЮИА е 45,03%.

Таблица 27: Първични и вторични крайни точки за ефикасност при пациенти с пЮИА на седмица 44* в проучване ЛА-I (всички p-стойности < 0,05)

Първична крайна точка (контролирана чрез грешка тип I)	Група на лечение	Честота на поява	Разлика (%) спрямо плацебо (95% CI)
Поява на обостряне на заболяването	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (N = 67)	28%	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Плацебо (N = 66)	53%	
Вторични крайни точки (контролирани чрез грешка тип I)	Група на лечение	Степен на отговор	Разлика (%) спрямо плацебо (95% CI)
ЛА ACR30	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (N = 67)	72%	24,7 (8,50; 40,8)
	Плацебо (N = 66)	47%	

ЛИА АCR50	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (N = 67)	67%	20,2 (3,72; 36,7)
	Плацебо (N = 66)	47%	
ЛИА АCR70	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (N = 67)	55%	17,4 (0,65; 34,0)
	Плацебо (N = 66)	38%	
Вторична крайна точка (контролирана чрез грешка тип I)	Група на лечение	LS средна (SEM)	Разлика спрямо плацебо (95% CI)
Промяна спрямо изходното ниво на двойносляпата фаза на индекса за инвалидност CHAQ	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (N = 67; N = 46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Плацебо (N = 66; N = 31)	0,00 (0,04)	

ACR (American College of Rheumatology) = Американска колегия по ревматология; CHAQ (childhood health assessment questionnaire) = Въпросник за оценка на детското здраве; CI = доверителен интервал; LS = най-малките квадрати; n = брой на пациентите с наблюдение при визитата; N = общ брой на пациентите; ЛИА = ЮИА; SEM = стандартна грешка (осреднено)

* 26-седмичната двойносляпа фаза е от седмица 18 до седмица 44 на и след деня на рандомизиране.

Крайните точки, контролирани чрез грешка тип I, са изпитани в следния ред: обостряне на заболяването, ЛИА АCR50, ЛИА АCR30, ЛИА АCR70, CHAQ - индекс за инвалидност.

В двойносляпата фаза всеки от компонентите на отговора ЛИА АCR показва по-голямо подобрение спрямо изходното ниво на откритата фаза (ден 1) на седмица 24 и на седмица 44 при пациентите с пЮИА, лекувани с тофацитиниб перорален разтвор в доза 5 mg два пъти дневно или базиран на теглото еквивалент два пъти дневно в сравнение с пациентите, получавали плацебо в проучване ЛИА-I.

Физическа функция и свързано със здравословното състояние качество на живот

Промените във физическата функция в проучване ЛИА-I са измерени чрез индекса за инвалидност CHAQ. Средната промяна от изходното ниво в двойносляпата фаза на индекса за инвалидност CHAQ при пациенти с пЮИА е значително по-ниска при тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно или базиран на теглото еквивалентен тофацитиниб перорален разтвор два пъти дневно в сравнение с плацебо на седмица 44 (таблица 27). Средната промяна от изходното ниво в двойносляпата фаза на индекса за инвалидност CHAQ е в полза на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо при подтиповете на ЮИА, RF+ полиартрит, RF- полиартрит, разширен олигоартрит и юПсА и са сходни с тези за общата популация на проучването.

5.2 Фармакокинетични свойства

ФК профил на тофацитиниб се характеризира с бърза абсорбция (пиковите плазмени концентрации се достигат в рамките на 0,5 – 1 час), бързо елиминиране (полуживот ~3 часа) и пропорционално на дозата повишаване на системната експозиция. Концентрациите в стационарно състояние се постигат до 24 – 48 часа с пренебрежимо кумулиране след приложение два пъти дневно.

Абсорбция и разпределение

Тофацитиниб се абсорбира добре, като пероралната бионаличност е 74%. Едновременното приложение на тофацитиниб с храни с високо съдържание на мазнини не води до промени в AUC, докато $C_{\max}$ се понижава с 32%. В клинични проучвания тофацитиниб е прилаган независимо от храненето.

След интравенозно приложение обемът на разпределение е 87 l. Приблизително 40% от циркулиращия тофацитиниб е свързан с плазмените протеини. Тофацитиниб се свързва предимно с албумин и не изглежда да се свързва с α 1-кисел гликопротеин. Тофацитиниб се разпределя равномерно между червените кръвни клетки и плазмата.

Биотрансформация и елиминиране

Механизмите на клирънс за тофацитиниб са приблизително 70% чернодробен метаболизъм и 30% бъбречна екскреция на основното вещество. Метаболизмът на тофацитиниб се медира главно от CYP3A4 с незначително участие на CYP2C19. В радиоизотопно проучване при хора, повече от 65% от общата циркулираща радиоактивност се открива като непроменено активно вещество, като оставащите 35% се свързват с 8 метаболита, всеки допринасящ за по-малко от 8% от общата радиоактивност. Всички метаболити се наблюдават при животински видове и се предвижда да имат 10 пъти по-малка мощност от тофацитиниб за инхибиране на JAK1/3. Не се откриват доказателства за стереоконверсия в човешки проби. Фармакологичната активност на тофацитиниб е свързана с изходната молекула. *In vitro* тофацитиниб е субстрат на MDR1, но не и на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), OATP1B1/1B3 или OCT1/2.

Фармакокинетика при пациенти

Ензимната активност на CYP ензимите е намалена при пациенти с РА поради хроничното възпаление. При пациенти с РА, пероралният клирънс на тофацитиниб не се променя с времето, което показва, че лечението с тофацитиниб не нормализира CYP ензимната активност.

Популационният ФК анализ при пациенти с РА показва, че системната експозиция (AUC) на тофацитиниб при много ниско и много високо телесно тегло (40 kg, 140 kg), е сходна (в рамките на 5%) с тази при пациент с тегло 70 kg. Оценено е, че пациентите в старческа възраст, на възраст 80 години, имат по-висока AUC с по-малко от 5% в сравнение със средната възраст от 55 години. Изчислено е, че при жените AUC е 7% по-ниска в сравнение с мъжете. Наличните данни също така показват, че няма значими разлики в AUC на тофацитиниб между бели, чернокожи и пациентите с азиатски произход. Наблюдавана е приблизително линейна зависимост между телесното тегло и обема на разпределение, което води до по-високи пикови ($C_{\max}$) и по-ниски минимални ($C_{\min}$) концентрации при пациенти с по-ниско тегло. Тази разлика обаче не се счита за клинично значима. Интериндивидуалната вариабилност (коефициент на вариация в проценти) на AUC на тофацитиниб е изчислена приблизително на 27%.

Резултатите от популационния ФК анализ при пациенти с активен ПсА, умерен до тежък УК или АС са консистентни с тези при пациентите с РА.

Бъбречно увреждане

Участниците с леко (креатининов клирънс 50 – 80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30 – 49 ml/min) и тежко (креатининов клирънс < 30 ml/min) бъбречно увреждане имат съответно 37%, 43% и 123% по-висока AUC в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2). При участниците с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), приносът на диализата за общия клирънс на тофацитиниб е относително малък. След единична доза от 10 mg средната AUC при участници с ESRD въз основа на концентрациите, измерени на ден без диализа, е приблизително 40% (90% доверителни интервали: 1,5 – 95%) по-висока в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция. В клинични проучвания тофацитиниб

не е оценен при пациенти с изходни стойности на креатининов клирънс (изчислени по формулата на Cockcroft-Gault) под 40 ml/min (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Участниците с леко (Child Pugh A) и умерено (Child Pugh B) чернодробно увреждане имат съответно 3% и 65% по-висока AUC в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. В клинични проучвания тофацитиниб не е оценен при участници с тежко (Child Pugh C) чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4) или при пациенти с положителен резултат от скрининг за хепатит В или С.

Взаимодействия

Тофацитиниб не е инхибитор или индуктор на CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4) и не е инхибитор на UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7). Тофацитиниб не е инхибитор на MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 или MRP при клинично значими концентрации.

Сравнение на ФК на таблетката с удължено освобождаване и на филмираната таблетка

Демонстрирана е биоеквивалентност (AUC и C_{max}) между тофацитиниб 11 mg таблетки с удължено освобождаване, прилагани веднъж дневно и тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки, прилагани два пъти дневно.

Педиатрична популация

Фармакокинетика при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

Популационният ФК анализ, базиран на резултатите за тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно и базиран на теглото еквивалентен тофацитиниб перорален разтвор два пъти дневно показва, че клирънсът и обемът на разпределение на тофацитиниб намаляват с понижаване на телесното тегло при пациенти с ЮИА. Наличните данни показват, че няма клинично значими разлики в експозицията на тофацитиниб (AUC) въз основа на възрастта, расата, пола, типа пациент или тежестта на заболяването на изходното ниво. Вариабилността между участниците (коefficient на вариация в проценти) на (AUC) на тофацитиниб е изчислена приблизително на 24%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В неклинични проучвания са наблюдавани ефекти върху имунната и хемопоеичната система, които се отдават на фармакологичните свойства (JAK инхибиране) на тофацитиниб. Вторични ефекти от имunosupресия, като бактериални и вирусни инфекции и лимфом, се наблюдават при клинично значими дози. Лимфом се наблюдава при 3 от 8 възрастни маймуни при нива, 6- или 3-кратно по-високи от нивата на клинична експозиция на тофацитиниб (AUC на несвързаното вещество при хора при доза от 5 mg или 10 mg два пъти дневно), и при 0 от 14 млади маймуни при нива, 5- или 2,5-кратно по-високи от нивата на клинична експозиция от 5 mg или 10 mg два пъти дневно. Нивото без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL) на експозицията при маймуни за лимфом е приблизително 1- или 0,5-кратно на нивото на клиничната експозиция от 5 mg или 10 mg два пъти дневно. Другите находки при дози, превишаващи експозициите при хора, включват ефекти върху чернодробната и стомашно-чревната система.

Тофацитиниб не е мутагенен или генотоксичен, въз основа на резултатите от серии от *in vitro* и *in vivo* тестове за генни мутации и хромозомни аберации.

Канцерогенният потенциал на тофацитиниб е оценен в 6-месечно проучване за канцерогенност при трансгенни rasH2 мишки и 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове. Тофацитиниб не е канцерогенен при мишки при експозиции до 38 или 19 пъти нивото на клинична експозиция при 5 mg или 10 mg два пъти дневно. Наблюдавани са доброкачествени тумори на тестикуларните интерстициални клетки (на Leydig) при плъхове: доброкачествените

тумори на клетките на Leydig при плъхове не се свързват с риск за тумори на клетките на Leydig при хора. Хиберноми (злокачествени образувания на кафявата мастна тъкан) се наблюдават при женски плъхове при експозиции, по-големи или равни на 83 или 41 пъти нивото на клинична експозиция при 5 mg или 10 mg два пъти дневно. Доброкачествени тимомии се наблюдават при женски плъхове при експозиция равна на 187 или 94 пъти нивото на клинична експозиция при 5 mg или 10 mg два пъти дневно.

Доказано е, че тофацитиниб е тератогенен при плъхове и зайци, както и че повлиява фертилитета при женски плъхове (намалена честота на бременност; намаляване броя на жълтите тела, местата на имплантиране и жизнеспособните фетуси, както и увеличаване на ранните резорбции), раждането и пери/постнаталното развитие. Тофацитиниб не оказва ефект върху фертилитета при мъжки животни, подвижността на сперматозоидите или концентрацията на спермата. Тофацитиниб се екскретира в млякото при плъхове в период на лактация в концентрации приблизително 2 пъти тези в серума от 1 до 8 часа след прием на дозата. В проучвания, проведени при ювенилни плъхове и маймуни, няма свързани с тофацитиниб ефекти върху костното развитие при мъжки или женски животни при експозиции, сходни с тези, постигнати при одобрените дози при хора.

Не са наблюдавани свързани с тофацитиниб находки в проучвания при ювенилни животни, които да показват по-висока чувствителност при педиатричната популация в сравнение с възрастни. В проучване на фертилитета при ювенилни плъхове няма данни за токсичност за развитието, ефекти върху половото съзряване, а също така не са получени данни за репродуктивна токсичност (чифтосване и фертилитет) след полова зрялост. В 1-месечно проучване при ювенилни плъхове и 39-седмично проучване при ювенилни маймуни са наблюдавани ефекти, свързани с тофацитиниб, върху имунните и хематологичните параметри, които съответстват на тези при JAK1/3 и JAK2 инхибиране. Тези ефекти са обратими и съответстват на наблюдаваните и при възрастни животни при подобни експозиции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

микрокристална целулоза
лактоза монохидрат
кроскармелоза натрий
магнезиев стеарат

Филмово покритие

хипромелоза 6cP (E464)
титанов диоксид (E171)
лактоза монохидрат
макрогол 3350
триацетин
FD&C синьо № 2/индигокармин алуминиев лак (E132) (само за дозировката от 10 mg)
FD&C синьо № 1/брилянтно синьо FCF алуминиев лак (E133) (само за дозировката от 10 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

XELJANZ 5 mg филмирани таблетки

Бутилки от HDPE със сушител силикагел и защитена от деца полипропиленова капачка, съдържащи 60 или 180 филмирани таблетки.

Блистери от алуминиево фолио/алуминиево фолио с покритие от PVC, съдържащи 14 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 56, 112 или 182 филмирани таблетки.

XELJANZ 10 mg филмирани таблетки

Бутилки от HDPE със сушител силикагел и защитена от деца полипропиленова капачка, съдържащи 60 или 180 филмирани таблетки.

Блистери от алуминиево фолио/алуминиево фолио с покритие от PVC, съдържащи 14 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 56, 112 или 182 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1178/001
EU/1/17/1178/002
EU/1/17/1178/003
EU/1/17/1178/004
EU/1/17/1178/005
EU/1/17/1178/006
EU/1/17/1178/007
EU/1/17/1178/008
EU/1/17/1178/009
EU/1/17/1178/014

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 март 2017 г.

Дата на последно подновяване: 04 март 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XELJANZ 11 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа тофацитинибов цитрат, еквивалентен на 11 mg тофацитиниб (tofacitinib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 152,23 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Розова, овална таблетка с приблизителни средни размери 10,8 mm × 5,5 mm × 4,4 mm (дължина по ширина по дебелина) с малък отвор в ръба на таблетката и надпис „JKI 11“ от едната страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Тофацитиниб в комбинация с метотрексат (MTX) е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит (РА) при възрастни пациенти с недостатъчен отговор или с непоносимост към едно или повече модифициращи болестта антиревматични лекарства (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) (вж. точка 5.1). Тофацитиниб може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато лечение с MTX не е подходящо (вж. точки 4.4 и 4.5).

Псориатичен артрит

Тофацитиниб в комбинация с MTX е показан за лечение на активен псориатичен артрит (ПсА) при възрастни пациенти с недостатъчен отговор или непоносимост към предходно лечение с модифиращо болестта антиревматично лекарство (DMARD) (вижте точка 5.1).

Анкилозиращ спондилит

Тофацитиниб е показан за лечение на възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит (АС) с недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се проследява от лекари специалисти с опит в диагностиката и лечението на заболявания, за които е показан тофацитиниб.

Дозировка

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит

Препоръчителната доза е една таблетка с удължено освобождаване от 11 mg, прилагана веднъж дневно, която не трябва да се превишава.

Не се изисква корекция на дозата, когато се използва в комбинация с МТХ.

За информация относно преминаването от тофацитиниб филмирани таблетки към тофацитиниб таблетки с удължено освобождаване или обратно вижте таблица 1.

Таблица 1: Преминаване от тофацитиниб филмирани таблетки към тофацитиниб таблетки с удължено освобождаване или обратно

Преминаване от тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки към тофацитиниб 11 mg таблетка с удължено освобождаване или обратно ^a	Лечението с тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно и тофацитиниб 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно може да става с преминаване от едната към другата форма в деня след последната доза от съответния вид таблетка.
---	---

^a Вижте точка 5.2 за сравнение на фармакокинетиката на формите с удължено освобождаване и на филмираната таблетка.

Прекъсване и прекратяване на приема

Лечението с тофацитиниб трябва да се прекъсне, ако пациентът развие сериозна инфекция, докато инфекцията не бъде овладяна.

Прекъсване на приема може да е необходимо за овладяване на свързани с дозата отклонения в лабораторните показатели, включващи лимфопения, неутропения и анемия. Както е описано съответно в таблици 2, 3 и 4 по-долу, препоръките за временно прекъсване или окончателно прекратяване на лечението са направени в зависимост от тежестта на отклоненията в лабораторните показатели (вж. точка 4.4).

Препоръчва се да не се започва прием при пациенти с абсолютен брой на лимфоцитите (ALC), по-нисък от 750 клетки/mm³.

Таблица 2: Нисък абсолютен брой на лимфоцитите

Нисък абсолютен брой на лимфоцитите (ALC) (вж. точка 4.4)	
Лабораторна стойност (клетки/mm ³)	Препоръка
ALC, по-висок или равен на 750	Трябва да се поддържа същата доза.
ALC 500-750	При персистиращо (2 последователни стойности в този диапазон при рутинни изследвания) понижение в този диапазон, приемът на тофацитиниб 11 mg с удължено освобождаване трябва да се прекъсне. Когато ALC се повиши над 750, лечението трябва да бъде възобновено според клиничната необходимост.
ALC, по-нисък от 500	Ако лабораторната стойност е потвърдена чрез повторно изследване в рамките на 7 дни, приемът трябва да се прекрати.

Препоръчва се да не се започва прием при пациенти с абсолютен брой на неутрофилите (ANC), по-нисък от 1 000 клетки/mm³.

Таблица 3: Нисък абсолютен брой на неутрофилите

Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC) (вж. точка 4.4)	
Лабораторна стойност (клетки/mm³)	Препоръка
ANC, по-висок от 1 000	Трябва да се поддържа същата доза.
ANC 500 – 1 000	При персистиращи (2 последователни стойности в този диапазон при рутинни изследвания) понижения в този диапазон, приемът на тофацитиниб 11 mg с удължено освобождаване трябва да се прекъсне. Когато ANC се повиши над 1 000, лечението трябва да бъде възобновено според клиничната необходимост.
ANC, по-нисък от 500	Ако лабораторната стойност е потвърдена чрез повторно изследване в рамките на 7 дни, приемът трябва да се прекрати.

Препоръчва се да не се започва прием при пациенти с хемоглобин, по-нисък от 9 g/dl.

Таблица 4: Ниска стойност на хемоглобин

Ниска стойност на хемоглобин (вж. точка 4.4)	
Лабораторна стойност (g/dl)	Препоръка
Понижена с по-малко или равно на 2 g/dl и по-висока или равна на 9,0 g/dl	Трябва да се поддържа същата доза.
Понижена с повече от 2 g/dl или по-ниска от 8,0 g/dl (потвърдено чрез повторно изследване)	Приемът трябва да се прекрати до нормализиране на стойностите на хемоглобина.

Взаимодействия

Общата дневна доза на тофацитиниб трябва да бъде намалена наполовина при пациентите, получаващи мощни инхибитори на цитохром P450 (CYP) 3A4 (напр. кетоконазол), и при пациентите, получаващи 1 или повече съпътстващи лекарствени продукти, които водят както до умерено инхибиране на CYP3A4, така и до мощно инхибиране на CYP2C19 (напр. флуконазол) (вж. точка 4.5), както следва:

- Дозата на тофацитиниб трябва да се намали до 5 mg филмирана таблетка веднъж дневно при пациентите, получаващи 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно.

Прекратяване на приема при АС

Наличните данни предполагат, че клинично подобрене на АС се наблюдава в рамките на 16 седмици от започване на лечението с тофацитиниб. Трябва много внимателно да се обмисли продължаване на терапията при пациент, при който не се наблюдава клинично подобрене в рамките на този времеви период.

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква корекция на дозата при пациенти на възраст 65 и повече години. Данните при пациенти на възраст 75 или повече години са ограничени. Вижте точка 4.4 за употреба при пациенти на възраст 65 и повече години.

Чернодробно увреждане

Таблица 5: Корекция на дозата при чернодробно увреждане

Степен на чернодробно увреждане	Класификация	Корекция на дозата при чернодробно увреждане за таблетките с различно количество на активното вещество
Леко	Child Pugh A	Не се изисква корекция на дозата.
Умерено	Child Pugh B	Дозата трябва да се намали до 5 mg филмирана таблетка веднъж дневно, когато показаната доза при нормална чернодробна функция е 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно (вж. точка 5.2).
Тежко	Child Pugh C	Тофацитиниб не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Таблица 6: Корекция на дозата при бъбречно увреждане

Степен на бъбречно увреждане	Креатининов клирънс	Корекция на дозата при бъбречно увреждане за таблетките с различно количество на активното вещество
Леко	50–80 ml/min	Не се изисква корекция на дозата.
Умерено	30–49 ml/min	Не се изисква корекция на дозата.
Тежко (включително при пациентите на хемодиализа)	< 30 ml/min	Дозата трябва да се намали до 5 mg филмирана таблетка веднъж дневно, когато показаната доза при нормална бъбречна функция е 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно (вж. точка 5.2). Пациентите с тежко бъбречно увреждане трябва да останат на намалена доза дори след хемодиализа (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на тофацитиниб форма с удължено освобождаване при деца на възраст от 0 години до под 18 години все още не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Тофацитиниб се прилага перорално със или без храна.

Таблетките с удължено освобождаване тофацитиниб 11 mg трябва да се приемат цели, за да се гарантира, че цялата доза е приложена правилно. Те не трябва да се разтрошават, разделят или дъвчат.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активна туберкулоза (ТБ), сериозни инфекции, като сепсис, или опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).
- Тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение при пациенти:

- на възраст 65 и повече години;
- с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови фактори (като настоящи или бивши дългогодишни пушачи);
- с рискови фактори за злокачествено заболяване (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване)

Употреба при пациенти на възраст 65 и повече години

Като се има предвид повишеният риск от сериозни инфекции, инфаркт на миокарда, злокачествени заболявания и смъртност по всякаква причина при тофацитиниб при пациенти на възраст 65 и повече години, тофацитиниб трябва да се използва при тези пациенти само при липса на подходящи алтернативи за лечение (вж. повече подробности по-долу в точка 4.4 и точка 5.1).

Комбинация с други лечения

Тофацитиниб не е проучван и употребата му трябва да се избягва в комбинация с биологични лекарства, като антагонисти на TNF, антагонисти на интерлевкин (IL)-1R, антагонисти на IL-6R, анти-CD20 моноклонални антитела, IL-17 антагонисти, IL-12/IL-23 антагонисти, интегринови антагонисти, селективни костимулиращи модулатори и мощни имуносупресори, като азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин и такролимус, поради вероятността от увеличена имуносупресия и повишен риск от инфекция.

Наблюдава се по-висока честота на нежеланите събития за комбинацията тофацитиниб с MTX спрямо тофацитиниб като монотерапия в клинични проучвания на РА.

Употребата на тофацитиниб в комбинация с инхибитори на фосфодиестераза 4 не е проучвана в клинични проучвания с тофацитиниб.

Венозна тромбоемболия (ВТЕ)

При пациенти, приемащи тофацитиниб, са наблюдавани сериозни събития на ВТЕ, включително белодробна емболия (БЕ), някои от които с летален изход, и дълбока венозна тромбоза (ДВТ). В рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с ревматоиден артрит, които са на възраст 50 или повече години, с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, е наблюдавано дозозависимо повишение на риска за ВТЕ при тофацитиниб, сравнен с TNF инхибитори (вж. точки 4.8 и 5.1).

При post hoc експлораторен анализ в рамките на това проучване, при пациентите с известни рискови фактори за ВТЕ е наблюдавана поява на последващи събития на ВТЕ, по-често при пациентите, лекувани с тофацитиниб, които при 12-месечно лечение са имали стойности на D-димер $\geq 2 \times \text{ULN}$ спрямо пациентите със стойности на D-димер $< 2 \times \text{ULN}$; това не е било наблюдавано при пациентите, лекувани с TNF инхибитор. Интерпретацията е ограничена от ниския брой събития на ВТЕ и ограничената наличност на тест за D-димер (оценен само на изходното ниво, на месец 12 и в края на проучването). При пациентите без събития на ВТЕ по време на проучването средните стойности на D-димер са били значително понижени на месец 12 в сравнение с изходното ниво във всички рамена на лечение. Въпреки това, стойности на D-димер $\geq 2 \times \text{ULN}$ на месец 12 са наблюдавани при приблизително 30% от пациентите без последващи събития на ВТЕ, което посочва ограничената специфичност на изследването на D-димер в това проучване.

При пациенти с рискови фактори за сърдечносъдово или злокачествено заболяване (вж. също точка 4.4, „Големи нежелани сърдечносъдови събития (включително инфаркт на миокарда)“ и „Злокачествени заболявания и лимфопролиферативни нарушения“) тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

При пациенти с рискови фактори за ВТЕ, различни от рискови фактори за МАСЕ или рискови фактори за злокачествено заболяване, тофацитиниб трябва да се използва с повишено внимание. Рисковите фактори за ВТЕ, различни от рискови фактори за МАСЕ или за злокачествено заболяване, включват предходна ВТЕ, пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция, обездвижване, употреба на комбинирани хормонални контрацептиви или хормонозаместителна терапия, наследствено нарушение на коагулацията. Трябва да се извършва периодична преоценка на пациентите по време на лечение с тофацитиниб с цел установяване на промени по отношение на риска за ВТЕ.

При пациентите с РА с известни рискови фактори за ВТЕ обмислете изследване на стойностите на D-димер след приблизително 12 месеца лечение. Ако резултатът от изследването на D-димер е $\geq 2 \times \text{ULN}$, потвърдете, че клиничните ползи превишават рисковете преди вземане на решение за продължаване на лечението с тофацитиниб.

Своевременно оценявайте пациентите с признаци и симптоми на ВТЕ и прекратете тофацитиниб при пациентите с подозирана ВТЕ, независимо от дозата и показанието.

Венозна тромбоза на ретината

Съобщава се за венозна тромбоза на ретината (ВТР) при пациенти, лекувани с тофацитиниб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят своевременно медицинска помощ, ако получат симптоми, предполагащи ВТР.

Сериозни инфекции

Сериозни и понякога летални инфекции, причинени от бактериални, микобактериални, инвазивни гъбични, вирусни или други опортюнистични патогени се съобщават при пациенти, получаващи тофацитиниб (вж. точка 4.8). Рискът от опортюнистични инфекции е по-висок в азиатските географски региони (вж. точка 4.8). Пациентите с ревматоиден артрит, които приемат кортикостероиди, може да са предразположени към инфекция.

Прием на тофацитиниб не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително локализиранни инфекции.

Трябва да се вземат предвид рисковете и ползите от лечението преди започване на лечение с тофацитиниб при пациенти:

- с рекурентни инфекции,
- с анамнеза за сериозна или опортюнистична инфекция,
- живели или пътували в области с ендемични микози,
- с подлежащи заболявания, които могат да ги предразположат към инфекция.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за развитие на признаци и симптоми на инфекции по време и след лечение с тофацитиниб. Лечението трябва да се прекъсне, ако пациентът развие сериозна инфекция, опортюнистична инфекция или сепсис. При пациент, който развие нова инфекция по време на лечението с тофацитиниб, трябва да се проведе своевременно и щателно диагностично изследване, подходящо за имунокомпрометиран пациент, трябва да се започне подходящо антимикробно лечение и пациентът трябва да се наблюдава внимателно.

Тъй като честотата на инфекциите в популациите на пациенти в старческа възраст и пациентите с диабет е по-висока, трябва да се обръща особено внимание при лечение на пациенти в старческа възраст и пациенти с диабет (вж. точка 4.8). При пациентите на възраст 65 и повече

години тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение (вж. точка 5.1).

Рискът от инфекция може да е по-висок с повишаване на степента на лимфопения и трябва да се вземе предвид броят на лимфоцитите при оценяване на риска от инфекции при отделните пациенти. Критериите за прекратяване и мониториране за лимфопения са представени в точка 4.2.

Туберкулоза

Рисковете и ползите от лечението трябва да бъдат взети предвид преди започване на тофацитиниб при пациенти:

- с експозиция на ТБ,
- които са живели или пътували в области на ендемична ТБ.

Преди и по време на лечението с тофацитиниб на пациентите трябва да се прави оценка и изследване за латентна или активна инфекция, съгласно приетите указания.

Пациентите с латентна ТБ, с положителен резултат при изследване, трябва да се лекуват със стандартна антимикобактериална терапия преди прилагане на тофацитиниб.

Антитуберкулозно лечение също трябва да се вземе предвид и преди прилагане на тофацитиниб на пациенти с отрицателен резултат за ТБ, но с анамнеза за латентна или активна ТБ, и когато не може да се потвърди подходящ курс на лечение, или при тези с отрицателен резултат, но с рискови фактори за ТБ инфекция. Препоръчва се консултация с медицински специалист с опит в лечението на ТБ, което да подпомогне вземането на решение за това дали започването на антитуберкулозно лечение е подходящо за конкретния пациент. Пациентите трябва да се следят внимателно за развитие на признаци и симптоми на ТБ, включително пациентите с отрицателен резултат за латентна ТБ преди да се започне лечение.

Вирусна реактивация

Наблюдавани са вирусна реактивация и случаи на реактивиране на херпес вирус (напр. херпес зостер) при пациенти, получаващи тофацитиниб (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с тофацитиниб, изглежда, че честотата на херпес зостер е повишена при:

- пациентите от японски или корейски произход.
- пациентите с АЛС под $1\,000$ клетки/ mm^3 (вж. точка 4.2).
- пациентите с дългогодишен РА, които преди това са получавали две или повече биологични модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD).
- пациентите, лекувани с 10 mg два пъти дневно.

Влиянието на тофацитиниб върху реактивирането на хроничен вирусен хепатит не е известно. Пациентите с положителен резултат от скрининг за хепатит В или С са изключени от клиничните проучвания. Преди започване на лечение с тофацитиниб трябва да се направи скрининг за вирусен хепатит в съответствие с клиничните препоръки.

Съобщава се за най-малко един потвърден случай на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) при пациенти с РА, получаващи тофацитиниб в постмаркетингови условия. ПМЛ може да е летална и трябва да се вземе предвид при диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с новопоявили се или влошаващи се неврологични симптоми.

Големи нежелани сърдечносъдови събития (включително инфаркт на миокарда)

Големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE) са наблюдавани при пациенти, приемащи тофацитиниб.

В рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА на възраст 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор се наблюдава повишена честота на инфаркти на миокарда при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF (вж. точки 4.8 и 5.1). При пациенти на възраст 65 и повече години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи, и пациенти с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови рискови фактори, тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение (вж. точка 5.1).

Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

Тофацитиниб може да повлияе на защитата на организма срещу злокачествени заболявания.

В рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА на възраст 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор се наблюдава повишена честота на злокачествени заболявания, в частност немеланомен рак на кожата (NMSC), рак на белия дроб и лимфом, при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF (вж. точки 4.8 и 5.1).

При други клинични проучвания и при постмаркетингова употреба също са наблюдавани NMSC, рак на белия дроб и лимфом при пациенти, лекувани с тофацитиниб.

При клинични проучвания и при постмаркетингова употреба са наблюдавани други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с тофацитиниб, включително, но не само, рак на млечната жлеза, меланом, рак на простатата и рак на панкреаса.

При пациенти на възраст 65 и повече години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи, и пациенти с други рискови фактори за злокачествени заболявания (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване, различно от успешно лекуван немеланомен рак на кожата) тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение (вж. точка 5.1). Препоръчва се периодичен дерматологичен преглед при всички пациенти, особено при тези с повишен риск за рак на кожата (вж. таблица 7 в точка 4.8).

Интерстициално белодробно заболяване

Препоръчва се особено внимание при пациенти с анамнеза за хронично белодробно заболяване, тъй като те могат да са по-предразположени към инфекции. Съобщава се за случаи на интерстициално белодробно заболяване (някои от които с летален изход) при пациенти, лекувани с тофацитиниб в клинични проучвания на РА и при постмаркетингови условия, въпреки че ролята на инхибирането на Янус киназата (JAK) при тези случаи е неизвестна. Известно е, че пациентите с РА от азиатски произход са с по-висок риск от интерстициално белодробно заболяване, поради което трябва да се обръща особено внимание при лечението на тези пациенти.

Стомашно-чревни перфорации

Съобщава се за случаи на стомашно-чревна перфорация в клинични проучвания, въпреки че ролята на JAK инхибирането при тези събития не е известна. Тофацитиниб трябва да се използва с особено внимание при пациенти, които могат да са с повишен риск за стомашно-чревна перфорация (напр. пациенти с анамнеза за дивертикулит, пациенти със съпътстваща употреба на кортикостероиди и/или нестероидни противовъзпалителни средства). При пациентите с нова поява на стомашни признаци и симптоми трябва да се извърши своевременно оценка за ранно идентифициране на стомашно-чревна перфорация.

Фрактури

Наблюдавани са фрактури при лекувани с тофацитиниб пациенти.

Тофацитиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни рискови фактори за фрактури, като пациенти в старческа възраст, пациенти от женски пол и пациенти, които използват кортикостероиди, независимо от показанието и дозата.

Чернодробни ензими

Лечението с тофацитиниб се свързва с по-висока честота на повишение на чернодробните ензими при някои пациенти (вж. точка 4.8 за изследвания на чернодробните ензими). Трябва да се обръща особено внимание при обмисляне на започване на лечение с тофацитиниб при пациентите с повишена аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST), особено при започване в комбинация с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти, като МТХ. След започване на лечението се препоръчва рутинно проследяване на чернодробните изследвания и своевременно установяване на причините за наблюдаваното повишение на чернодробните ензими, за да се идентифицират потенциалните случаи на индуцирано от лекарството чернодробно увреждане. При подозрение за индуцирано от лекарството чернодробно увреждане, приложението на тофацитиниб трябва да се прекрати до изключване на тази диагноза.

Свръхчувствителност

При постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на свръхчувствителност, свързана с приложението на тофацитиниб. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария; има случаи на сериозни реакции. В случай на сериозна алергична или анафилактична реакция, тофацитиниб трябва незабавно да се спре.

Лабораторни параметри

Лимфоцити

Лечението с тофацитиниб се свързва с повишена честота на лимфопения в сравнение с плацебо. Брой на лимфоцитите, по-нисък от $750 \text{ клетки}/\text{mm}^3$, се свързва с повишена честота на сериозни инфекции. Не се препоръчва започване или продължаване на лечението с тофацитиниб при пациенти с потвърден брой на лимфоцитите, по-нисък от $750 \text{ клетки}/\text{mm}^3$. Лимфоцитите трябва да се наблюдават на изходното ниво и на всеки 3 месеца след това. За препоръчителните промени въз основа на броя на лимфоцитите вижте точка 4.2.

Неутрофили

Лечението с тофацитиниб се свързва с повишена честота на неутропения (по-малко от $2\,000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$) в сравнение с плацебо. Не се препоръчва започване на лечение с тофацитиниб при пациенти с ANC, по-нисък от $1\,000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$. ANC трябва да се изследва на изходното ниво, след 4 до 8 седмици лечение и на всеки 3 месеца след това. За препоръчителните промени въз основа на ANC вижте точка 4.2.

Хемоглобин

Лечението с тофацитиниб се свързва с понижаване на нивата на хемоглобина. Не се препоръчва започване на лечение с тофацитиниб при пациенти със стойност на хемоглобина, по-ниска от 9 g/dl . Хемоглобинът трябва да се наблюдава на изходното ниво, след 4 до 8 седмици лечение и на всеки 3 месеца след това. За препоръчителните промени въз основа на нивото на хемоглобина вижте точка 4.2.

Наблюдение на липидите

Лечението с тофацитиниб се свързва с повишение на липидните параметри, като общ холестерол, липопротеини с ниска плътност (LDL холестерол) и липопротеини с висока плътност (HDL холестерол). Максималните ефекти като цяло се наблюдават в рамките на

6 седмици. Оценката на липидните параметри трябва да се извършва 8 седмици след започване на лечението с тофацитиниб. Пациентите трябва да се лекуват съгласно клиничните препоръки за лечение на хиперлипидемия. Повишените нива на общия и на LDL холестерол, свързани с тофацитиниб, могат да се понижат до нивата преди лечението чрез терапия със статини.

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Получени са съобщения за хипогликемия след започване на лечение с тофацитиниб при пациенти, приемащи лекарства за диабет. Може да е необходима корекция на дозата на антидиабетните лекарства при възникване на хипогликемия.

Ваксинации

Препоръчва се преди започване на лечение с тофацитиниб на пациентите да бъдат направени всички имунизации в съответствие с текущите препоръки за имунизация. Препоръчва се да не се прилагат живи ваксини заедно с тофацитиниб. При вземането на решение за използване на живи ваксини преди лечение с тофацитиниб, трябва да се вземе предвид съществуващата имуносупресия при конкретния пациент.

Профилактичното ваксиниране срещу херпес зостер трябва да се има предвид в съответствие с препоръките за ваксинация. Трябва да се обърне особено внимание на пациентите с дългогодишен РА, които преди това са получавали два или повече биологични DMARD. Ако се прилага жива ваксина срещу херпес зостер, тя трябва да се прилага само на пациенти с известна анамнеза за варицела или пациенти, серопозитивни за вируса на варицела зостер (VZV). Ако анамнезата за варицела се счита за съмнителна или ненадеждна, се препоръчва изследване за антитела срещу VZV.

Ваксинацията с живи ваксини трябва да се извършва поне 2 седмици, но за предпочитане 4 седмици преди започване на тофацитиниб или в съответствие с текущите препоръки за ваксинация относно имуномодулиращите лекарствени продукти. Липсват данни за вторично предаване на инфекции от живи ваксини на пациентите, получаващи тофацитиниб.

Стомашно-чревна обструкция при непроменящи се форми с удължено освобождаване

Необходимо е повишено внимание при прилагане на тофацитиниб таблетки с удължено освобождаване при пациенти със съществуващо тежко стомашно-чревно стеснение (патологично или ятрогенно). При пациенти с известни стриктури има редки съобщения за обструктивни симптоми във връзка с поглъщането на други лекарствени продукти, при които се използват непроменящи се форми с удължено освобождаване.

Съдържание на помощните вещества

Тофацитиниб таблетки с удължено освобождаване съдържат сорбитол. Трябва да се вземе предвид адитивният ефект на съпътстващо прилаганите продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

Съдържанието на сорбитол в лекарствените продукти за перорална употреба може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциал на други лекарствени продукти да повлияват фармакокинетиката (ФК) на тофацитиниб

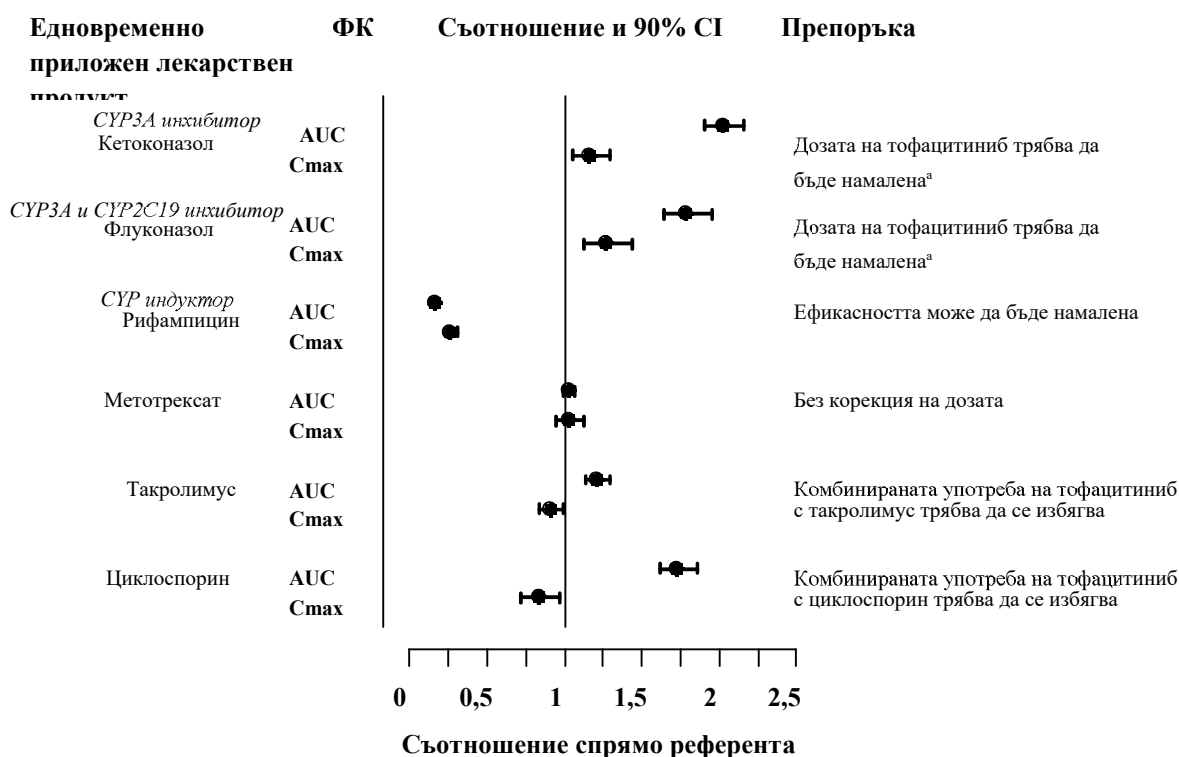
Тъй като тофацитиниб се метаболизира от CYP3A4, съществува вероятност за взаимодействие с лекарствени продукти, които инхибират или индуцират CYP3A4. Експозицията на тофацитиниб се повишава при едновременно приложение с мощни инхибитори на CYP3A4

(напр. кетоконазол) или когато приложението на едно или повече съпътстващи лекарствени продукти води до умерено инхибиране на CYP3A4 и мощно инхибиране на CYP2C19 (напр. флуконазол) (вж. точка 4.2).

Експозицията на тофацитиниб се понижава при едновременно приложение с мощни CYP индуктори (напр. рифампицин). Малко вероятно е самостоятелно инхибиторите на CYP2C19 или Р-гликопротеините да променят значимо ФК на тофацитиниб.

Едновременното приложение с кетоконазол (силен CYP3A4 инхибитор), флуконазол (умерен CYP3A4 и мощен CYP2C19 инхибитор), такролимус (слаб CYP3A4 инхибитор) и циклоспорин (умерен CYP3A4 инхибитор) увеличават AUC на тофацитиниб, докато рифампицин (мощен CYP индуктор) понижава AUC на тофацитиниб. Едновременното приложение на тофацитиниб с мощни CYP индуктори (напр. рифампицин) може да доведе до загуба или намаляване на клиничния отговор (вж. фигура 1). Не се препоръчва едновременното приложение на мощни индуктори на CYP3A4 с тофацитиниб. Едновременното приложение с кетоконазол и флуконазол повишава C_{max} на тофацитиниб, а такролимус, циклоспорин и рифампицин понижават C_{max} на тофацитиниб. Съпътстващото приложение с MTX 15 – 25 mg веднъж седмично не оказва ефект върху ФК на тофацитиниб при пациенти с РА (вж. фигура 1).

Фигура 1. Влияние на други лекарствени продукти върху ФК на тофацитиниб



Забележка: Референтната група е с приложение на тофацитиниб самостоятелно.

^a Дозата на тофацитиниб трябва да бъде намалена до 5 mg (като филмирана таблетка) веднъж дневно при пациентите, получаващи 11 mg (като таблетка с удължено освобождаване) веднъж дневно (вж. точка 4.2).

Потенциал на тофацитиниб да повлияе ФК на други лекарствени продукти

Едновременното приложение на тофацитиниб не повлиява ФК на пероралните контрацептиви, левоноргестрел и етинилестрадиол, при здрави доброволци от женски пол.

При пациенти с РА едновременно приложение на тофацитиниб с МТХ 15 – 25 mg веднъж седмично понижава AUC и C_{max} на МТХ със съответно 10% и 13%. Степента на понижение на експозицията на МТХ не налага промени в индивидуализираното прилагане на МТХ.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват адекватни данни и добре контролирани проучвания за употребата на тофацитиниб при бременни жени. Доказано е, че тофацитиниб е тератогенен при плъхове и зайци, както и че повлиява раждането и пери-/постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, употребата на тофацитиниб по време на бременност е противопоказана (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечение с тофацитиниб и в рамките на поне 4 седмици след последната доза.

Кърмене

Въз основа на публикуваните данни тофацитиниб се екскретира в кърмата при хора. Ефектите на тофацитиниб върху кърмачето от публикуваната литература и постмаркетинговите данни не са известни и информацията е ограничена до малък брой случаи без причинно-следствено свързани нежелани събития. Рискът за кърмачето не може да бъде изключен. Като предпазна мярка, употребата на тофацитиниб по време на кърмене е противопоказана (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Не са провеждани официални проучвания за потенциалния ефект върху фертилитета при хора. Тофацитиниб нарушава женския фертилитет, но не и мъжкия фертилитет при плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тофацитиниб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Ревматоиден артрит

Най-честите сериозни нежелани реакции са тежки инфекции (вж. точка 4.4). В популацията за дългосрочна безопасност при всички експозиции най-честите сериозни инфекции, съобщени при тофацитиниб, са пневмония (1,7%), херпес зостер (0,6%), инфекция на пикочните пътища (0,4%), целулит (0,4%), дивертикулит (0,3%) и апендицит (0,2%). По отношение на опортюнистичните инфекции, при тофацитиниб се съобщава за ТБ и други микобактериални инфекции, криптококи, хистоплазмоза, езофагеална кандидоза, мултидерматомен херпес зостер, инфекция с цитомегаловирус, инфекции с ВК вирус и листериоза. При някои пациенти се наблюдава дисеминирано, а не локализирано заболяване. Възможни са и други сериозни инфекции, които не са съобщени в клиничните проучвания (напр. кокцидиоидомикоза).

Най-често съобщаваните нежелани реакции през първите 3 месеца при двойнослепи плацебо-контролирани или контролирани с МТХ клинични проучвания са главоболие (3,9%), инфекции на горните дихателни пътища (3,8%), вирусна инфекция на горните дихателни пътища (3,3%), диария (2,9%), гадене (2,7%) и хипертония (2,2%).

Частта на пациентите, при които лечението се прекратява поради нежелани реакции през първите 3 месеца на двойнослепите, плацебо-контролирани или МТХ-контролирани проучвания, е 3,8% за пациентите, приемащи тофацитиниб. Най-честите инфекции, водещи до прекратяване на лечението през първите 3 месеца в контролирани клинични проучвания, са херпес зостер (0,19%) и пневмония (0,15%).

Псориатичен артрит

Като цяло, наблюдаваният профил на безопасност при пациентите с активен ПсА, лекувани с тофацитиниб, е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван при пациентите с РА, лекувани с тофацитиниб.

Анкилозиращ спондилит

Като цяло, наблюдаваният профил на безопасност при пациентите с активен АС, лекувани с тофацитиниб, съответства на профила на безопасност, наблюдаван при пациентите с РА, лекувани с тофацитиниб.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени в таблицата по-долу, са от клинични проучвания при пациенти с РА, ПсА, АС и УК и са представени по системо-органен клас (СОК) и категории по честота, дефинирани чрез използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 7: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Пневмония Грип Херпес зостер Инфекция на пикочните пътища Синузит Бронхит Назофарингит Фарингит	Туберкулоза Дивертикулит Пиелонефрит Целулит Херпес симплекс Вирусен гастроентерит Вирусна инфекция	Сепсис Уросепсис Дисеминирана ТБ Бактериемия Пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i> Пневмококова пневмония Бактериална пневмония Цитомегаловирусна инфекция Бактериален артрит	Туберкулоза на централната нервна система Криптококов менингит Некротизиращ фасциит Енцефалит Стафилококова бактериемия Инфекция, причинена от <i>Mycobacterium avium</i> комплекс Атипична микобактериална инфекция	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. Кисти и полипи)		Рак на белия дроб Немеланомен рак на кожата	Лимфом		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфопения Анемия	Левкопения Неутропения			
Нарушения на имунната система					Свърхчувствителност*; ангиоедем*; уртикария*
Нарушения на метаболизма и храненето		Дислипидемия Хиперлипидемия Дехидратация			
Психични нарушения		Безсъние			
Нарушения на нервната система	Главоболие	Парестезия			
Сърдечни нарушения		Инфаркт на миокарда			
Съдови нарушения	Хипертония	Венозна тромбоемболия**			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Диспнея Конгестия на синусите			

Системо-органен клас	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка Повръщане Диария Гадене Гастрит Диспепсия				
Хепатобилиарни нарушения		Чернодробна стеатоза Повишени чернодробни ензими Повишени трансаминази Повишена гама глутамил-трансфераза	Отклонения в чернодробните функционални показатели		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Акне	Еритем Пруритус			
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Ставен оток Тендонит	Мускулно-скелетна болка		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток	Пирексия Умора			
Изследвания	Повишена креатин-фосфокиназа в кръвта	Повишен креатинин в кръвта Повишен холестерол в кръвта Повишен липопротеин с ниска плътност Надаване на тегло			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Разтягане на лигамент Мускулно напрежение			

*Данни от спонтанни съобщения

**Венозна тромбоемболия включва БЕ, ДВТ и венозна тромбоза на ретината

Описание на избрани нежелани реакции

Венозна тромбоемболия

Ревматоиден артрит

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с ревматоиден артрит, които са на възраст 50 и повече години и са с поне един допълнителен сърдечносъдов (СС) рисков фактор, е наблюдавана ВТЕ с повишена и дозозависима честота при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с TNF инхибитори (вж. точка 5.1). Повечето от тези събития са сериозни и някои завършват със смърт. Честотата (95% CI) на БЕ при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитори е съответно 0,17 (0,08 – 0,33), 0,50 (0,32 – 0,74) и 0,06 (0,01 – 0,17) пациенти със събития на 100 пациентогодини. В сравнение с TNF инхибитори коефициентът на риск (HR) за БЕ е съответно 2,93 (0,79 – 10,83) и 8,26 (2,49, 27,43) при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно (вж. точка 5.1). При лекувани с тофацитиниб пациенти, при които се наблюдава БЕ, по-голямата част (97%) са с рискови фактори за ВТЕ.

Анкилозирац спондилит

В комбинирания рандомизиран, контролиран клинични изпитвания фаза 2 и фаза 3 не са наблюдавани събития на ВТЕ при 420 пациенти (233 пациентогодини наблюдение), получаващи тофацитиниб до 48 седмици.

Общи инфекции

Ревматоиден артрит

При контролирани клинични проучвания фаза 3, честотата на инфекциите в продължение на 0 – 3 месеца в групите на прием 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно (общо 616 пациенти) и 10 mg два пъти дневно (общо 642 пациенти) тофацитиниб като монотерапия са съответно 16,2% (100 пациенти) и 17,9% (115 пациенти) в сравнение с 18,9% (23 пациенти) в групата на плацебо (общо 122 пациенти). В контролирани клинични проучвания фаза 3, при фоново лечение с DMARD, честотата на инфекции в продължение на 0 – 3 месеца в групата на 5 mg два пъти дневно (общо 973 пациенти) и 10 mg два пъти дневно (общо 969 пациенти) тофацитиниб плюс DMARD са съответно 21,3% (207 пациенти) и 21,8% (211 пациенти) в сравнение с 18,4% (103 пациенти) в групата на плацебо плюс DMARD (общо 559 пациенти).

Най-често съобщаваните инфекции са инфекции на горните дихателни пътища и назофарингит (съответно 3,7% и 3,2%).

Общата честота на инфекции при тофацитиниб в популацията за дългосрочна безопасност при всички експозиции (общо 4 867 пациенти) е 46,1 пациенти със събития на 100 пациентогодини (43,8 и 47,2 пациенти със събития за съответно 5 mg и 10 mg два пъти дневно). За пациентите на монотерапия (общо 1 750) честотата е 48,9 и 41,9 пациенти със събития на 100 пациентогодини за съответно 5 mg и 10 mg два пъти дневно. За пациентите на фоново лечение с DMARD (общо 3 117) честотата е 41,0 и 50,3 пациенти със събития на 100 пациентогодини за съответно 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

Анкилозирац спондилит

В комбинирания клинични изпитвания фаза 2 и фаза 3 по време на плацебо-контролирания период до 16 седмици честотата на инфекции в групата на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (185 пациенти) е 27,6%, а честотата в групата на плацебо (187 пациенти) е 23,0%. В комбинирания клинични изпитвания фаза 2 и фаза 3 при 316 пациенти, лекувани с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно за период до 48 седмици, честотата на инфекции е 35,1%.

Сериозни инфекции

Ревматоиден артрит

В 6- и 24-месечните контролирани клинични проучвания, честотата на сериозни инфекции в групата на 5 mg два пъти дневно тофацитиниб като монотерапия е 1,7 пациенти със събития на 100 пациентогодини. В групата с 10 mg два пъти дневно тофацитиниб като монотерапия, честотата е 1,6 пациенти със събития на 100 пациентогодини; честотата е 0 събития на 100 пациентогодини в групата на плацебо, а честотата в групата на MTX е 1,9 пациенти със събития на 100 пациентогодини.

В проучвания с продължителност 6, 12 или 24 месеца, честотата на сериозни инфекции в групите с прием на 5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно тофацитиниб плюс DMARD са съответно 3,6 и 3,4 пациенти със събития на 100 пациентогодини в сравнение с 1,7 пациенти със събития на 100 пациентогодини, в групата на плацебо плюс DMARD.

В популацията за проучване на дългосрочна безопасност при всички експозиции, общите честоти на сериозните инфекции са съответно 2,4 и 3,0 пациенти със събития на 100 пациентогодини в групите на 5 mg и 10 mg два пъти дневно тофацитиниб. Най-честите сериозни инфекции включват пневмония, херпес зостер, инфекция на пикочните пътища, целулит, гастроентерит и дивертикулит. Съобщава се за случаи на опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА на възраст 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор се наблюдава дозозависимо повишение на честотата на инфаркти на миокарда при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF (вж. точка 4.4).

Честотата (95% CI) на сериозни инфекции при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и инхибитори на TNF е съответно 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) и 2,44 (2,02; 2,92) пациенти със събития на 100 пациентогодини. В сравнение с инхибитори на TNF коефициентът на риск (HR) за сериозни инфекции е съответно 1,17 (0,92; 1,50) и 1,48 (1,17; 1,87) за тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и тофацитиниб 5 mg два пъти дневно.

Анкилозиращ спондилит

В комбинираните клинични изпитвания фаза 2 и фаза 3 при 316 пациенти, лекувани с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно за период до 48 седмици, е наблюдавана една сериозна инфекция (асептичен менингит), водеща до честота 0,43 пациенти със събития на 100 пациентогодини.

Сериозни инфекции при пациенти в старческа възраст

От 4 271 пациенти, включени в проучвания I-VI при РА (вж. точка 5.1), общо 608 пациенти с РА са на 65 или повече години, включително 85 пациенти на 75 и повече години. Честотата на сериозните инфекции при лекуваните с тофацитиниб пациенти на възраст 65 или повече години е по-висока, отколкото при тези на възраст под 65 години (съответно 4,8 на 100 пациентогодини спрямо 2,4 на 100 пациентогодини).

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА на възраст 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор се наблюдава повишение на честотата на сериозните инфекции при пациенти на възраст 65 и повече години при тофацитиниб 10 mg два пъти дневно в сравнение с инхибитори на TNF и с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (вж. точка 4.4). Честотата (95% CI) на сериозни инфекции при пациенти ≥ 65 години е съответно 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) и 3,73 (2,81; 4,85) пациенти със събития на 100 пациентогодини при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и инхибитори на TNF.

В сравнение с инхибитори на TNF коефициентът на риск (HR) за сериозни инфекции при пациенти на възраст ≥ 65 години е съответно 1,08 (0,74; 1,58) и 1,55 (1,10; 2,19) за тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

Сериозни инфекции от неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност

Данните от неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност, оценяващо лечението с тофацитиниб при пациенти с РА от регистър (US Cohort), показват, че е наблюдавана числено по-висока честота на сериозни инфекции при прием на 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно, отколкото при прием на 5 mg филмирана таблетка два пъти дневно. Приблизителните честоти (95% CI) (т.е. некоригирани по възраст или пол) от наличните данни за всяка лекарствена форма на 12 месеца след започване на лечението са 3,45 (1,93; 5,69) и 2,78 (1,74; 4,21) и на 36 месеца – 4,71 (3,08; 6,91) и 2,79 (2,01; 3,77) пациенти със събития на 100 пациентогодини съответно за групата с 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно и за групата с 5 mg филмирана таблетка два пъти дневно. Некоригираният коефициент на риск е 1,30 (95% CI: 0,67; 2,50) на 12 месеца и 1,93 (95% CI: 1,15; 3,24) на 36 месеца за 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно в сравнение с 5 mg филмирана таблетка два пъти дневно. Данните са базирани на малък брой пациенти със събития, наблюдавани при сравнително големи доверителни интервали и ограничено време на проследяване.

Вирусна реактивация

Пациентите, лекувани с тофацитиниб, които са от японски и корейски произход, или пациентите с дългогодишен РА, които преди това са получавали две или повече биологични DMARD, или пациентите с абсолютен брой на лимфоцитите (ALC) по-нисък от 1000 клетки/ mm^3 или пациентите, лекувани с 10 mg два пъти дневно, могат да имат повишен риск от херпес зостер (вж. точка 4.4).

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, се наблюдава повишение на броя на случаите на херпес зостер при пациентите, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с TNF инхибитори. Честотата (95% CI) на херпес зостер при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитори е съответно 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) и 1,18 (0,90; 1,52) пациенти със събития на 100 пациентогодини.

Лабораторни изследвания

Лимфоцити

В контролираните клинични проучвания при РА, потвърдени понижения на ALC под 500 клетки/ mm^3 се установяват при 0,3% от пациентите, а ALC между 500 и 750 клетки/ mm^3 при 1,9% от пациентите, общо при 5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно.

В популацията за проучване на дългосрочна безопасност при РА, потвърдените понижения на ALC под 500 клетки/ mm^3 се установяват при 1,3% от пациентите, а ALC между 500 и 750 клетки/ mm^3 при 8,4% от пациентите, общо за 5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно.

Потвърденият ALC под 750 клетки/ mm^3 се свързва с повишена честота на сериозни инфекции (вж. точка 4.4).

Неутрофили

В контролираните клинични проучвания при РА, потвърдените понижения на ANC под 1 000 клетки/ mm^3 се установяват при 0,08% от пациентите общо за 5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно. Липсват потвърдени понижения на ANC под 500 клетки/ mm^3 ,

наблюдавани в която и да е терапевтична група. Няма ясна връзка между неутропенията и появата на сериозни инфекции.

В популацията с РА за проучване на дългосрочна безопасност, моделът и честотата на потвърдените понижения на ANC остават в съответствие с наблюденията в контролираните клинични проучвания (вж. точка 4.4).

Тромбоцити

Изисква се пациентите в контролираните клинични проучвания фаза 3 (РА, ПсА, АС) да са с брой на тромбоцитите $\geq 100\,000$ клетки/ mm^3 , за да отговарят на критериите за включване, поради което няма налична информация за пациенти с брой на тромбоцитите $< 100\,000$ клетки/ mm^3 преди започване на лечение с тофацитиниб.

Изследвания на чернодробните ензими

Потвърдени увеличения на чернодробните ензими с повече от 3 пъти горната граница на нормата (3x ULN) са наблюдавани нечесто при пациенти с РА. При тези пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими, промяната в схемата на лечение, като намаляване на дозата на съпътстващо DMARD, прекъсване на тофацитиниб или намаляване на дозата тофацитиниб, води до понижаване или нормализиране на чернодробните ензими.

В контролираната част на проучване фаза 3 при РА с монотерапия (0–3 месеца) (проучване I, вж. точка 5.1), повишения на ALT над 3x ULN се наблюдават при 1,65%, 0,41% и 0% от пациентите, получаващи съответно плацебо, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно. В това проучване, повишения на AST над 3x ULN се наблюдават при 1,65%, 0,41% и 0% от пациентите, получаващи съответно плацебо, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

В проучване фаза 3 при РА с монотерапия (0–24 месеца), (проучване VI, вж. точка 5.1), повишения на ALT над 3x ULN се наблюдават при 7,1%, 3,0% и 3,0% от пациентите, получаващи съответно MTX, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно. В това проучване, повишения на AST над 3x ULN се наблюдават при 3,3%, 1,6% и 1,5% от пациентите, получаващи съответно MTX, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

В контролираната част на проучвания фаза 3 при РА на фоново лечение с DMARD (0–3 месеца) (проучвания II – V, вж. точка 5.1), повишения на ALT над 3x ULN се наблюдават при 0,9%, 1,24% и 1,14% от пациентите, получаващи съответно плацебо, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно. В тези проучвания, повишения на AST над 3x ULN се наблюдават при 0,72%, 0,5% и 0,31% от пациентите, получаващи съответно плацебо, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

В дългосрочни проучвания при РА на продължителна монотерапия, повишения на ALT над 3 x ULN се наблюдават съответно при 1,1% и 1,4% от пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно. Повишения на AST над 3 x ULN се наблюдават при $< 1,0\%$ в двете групи с прием на тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

В дългосрочни проучвания при РА на продължителна фонова терапия с DMARD, повишения на ALT над 3x ULN се наблюдават съответно при 1,8% и 1,6% от пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно. Повишения на AST над 3x ULN се наблюдават при $< 1,0\%$ в двете групи с прием на тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, са наблюдавани повишения на ALT по-големи или равни на 3 x ULN при 6,01%, 6,54% и 3,77% от пациентите, получаващи съответно тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитори. Повишения на AST по-големи или равни на 3 x ULN са наблюдавани при 3,21%, 4,57% и 2,38% от пациентите, получаващи съответно тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитори.

Липиди

Повишенията на липидните параметри (общ холестерол, LDL холестерол, HDL холестерол, триглицериди) са оценени първо 1 месец след започване на тофацитиниб в контролирани двойнослепи клинични проучвания на РА. Наблюдавани са повишения в тази времева точка и те остават стабилни след това.

Промените на липидните параметри от изходните стойности до края на проучването (6 – 24 месеца) в контролираните клинични проучвания на РА са обобщени по-долу:

- Средният LDL холестерол се повишава с 15% в рамото на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и 20% в рамото на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно на месец 12, а на месец 24 се повишава с 16% в рамото с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и 19% в рамото с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.
- Средният HDL холестерол се повишава със 17% в рамото на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и 18% в рамото на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно на месец 12, а на месец 24 се повишава с 19% в рамото с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и 20% в рамото с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

При прекратяване на лечението с тофацитиниб, нивата на липидите се връщат до изходните стойности.

Средните стойности на съотношението LDL холестерол/HDL холестерол и на съотношението аполипопротеин В (АpoB)/АpoA1 са като цяло непроменени при пациентите, лекувани с тофацитиниб.

В контролирано клинично проучване при РА, повишените LDL холестерол и АpoB се понижават до нивата преди лечението в отговор на терапия със статини.

В популациите с РА за проучване на дългосрочна безопасност, повишенията на липидните параметри остават в съответствие с тези, наблюдавани в контролираните клинични проучвания.

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, промените в липидните параметри от изходните стойности до 24 месеца са обобщени по-долу:

- Средният LDL холестерол се повишава с 13,80%, 17,04% и 5,50% при пациентите, получаващи съответно тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитор на месец 12. На месец 24 повишението е съответно 12,71%, 18,14% и 3,64%,
- Средният HDL холестерол се повишава с 11,71%, 13,63% и 2,82% при пациентите, получаващи съответно тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитор на месец 12. На месец 24 повишението е съответно 11,58%, 13,54% и 1,42%.

Инфаркт на миокарда

Ревматоиден артрит

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, честотата (95% CI) на инфаркт на миокарда с нелетален изход при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и инхибитори на TNF е съответно 0,37 (0,22 – 0,57), 0,33 (0,19 – 0,53) и 0,16 (0,07 – 0,31) пациенти със събития на 100 пациентогодини. Съобщено е за няколко случая на инфаркт на миокарда с летален изход с подобна честота при пациенти, лекувани с тофацитиниб, сравняван с инхибитори на TNF (вж. точки 4.4 и 5.1).

Изискването на проучването е най-малко 1 500 пациенти да бъдат проследени в продължение на 3 години.

Злокачествени заболявания, с изключение на NMSC

Ревматоиден артрит

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, честотата (95% CI) на рак на белия дроб при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и инхибитори на TNF е съответно 0,23 (0,12 – 0,40), 0,32 (0,18 – 0,51) и 0,13 (0,05 – 0,26) пациенти със събития на 100 пациентогодини (вж. точки 4.4 и 5.1). Изискването на проучването е най-малко 1 500 пациенти да бъдат проследени в продължение на 3 години.

Честотата (95% CI) на лимфом при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитори е съответно 0,07 (0,02 – 0,18), 0,11 (0,04 – 0,24) и 0,02 (0,00 – 0,10) пациенти със събития на 100 пациентогодини (вж. точки 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране се препоръчва пациентът да се наблюдава за признаци и симптоми на нежелани реакции. Липсва специфичен антидот при предозиране с тофацитиниб. Лечението трябва да е симптоматично и поддържащо.

Фармакокинетичните данни, получени при единична доза 100 mg и по-ниски от нея, при здрави доброволци, сочат че над 95% от приложената доза се очаква да се елиминира в рамките на 24 часа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори. Инхибитори на Янус киназата (JAK); АТС код: L04AF01

Механизъм на действие

Тофацитиниб е мощен, селективен инхибитор на фамилията JAK кинази. При ензимни тестове, тофацитиниб инхибира JAK1, JAK2, JAK3 и в по-малка степен Tyk2. За разлика от това, тофацитиниб има висока степен на селективност срещу други кинази в човешкия геном. В човешки клетки, тофацитиниб преференциално инхибира сигналите от хетеродимерните цитокинови рецептори, които се свързват с JAK3 и/или JAK1 с функционална селективност спрямо цитокиновите рецептори, които сигнализират посредством двойки JAK2. Инхибирането на JAK1 и JAK3 от тофацитиниб отслабва сигналите на интерлевкините (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) и интерферони тип I и тип II, което води до модулиране на имунния и възпалителния отговор.

Фармакодинамични ефекти

При пациентите с РА, лечението до 6 месеца с тофацитиниб се свързва с дозозависими понижения на циркулиращите CD16/56+ клетки естествени убийци (NK), с оценени максимални понижения, проявяващи се приблизително 8 – 10 седмици след започване на лечението. Тези промени като цяло отзвучават в рамките на 2 – 6 седмици след прекратяване на лечението. Лечението с тофацитиниб се свързва с дозозависими повишения на броя на В клетките. Промените в броя на циркулиращите Т-лимфоцити и субпопулациите Т-лимфоцити (CD3+, CD4+ и CD8+) са малки и непостоянни.

След дългосрочно лечение (медиана на продължителността на лечението с тофацитиниб приблизително 5 години) броят на CD4+ и CD8+ показва медиана на понижение съответно с 28% и 27% от изходните стойности. За разлика от наблюдаваното понижение след краткосрочен прием, броят на CD16/56+ клетките естествени убийци показва медиана на повишение със 73% от изходните стойности. Броят на CD19+ В клетките не показва последващи повишения след дългосрочно лечение с тофацитиниб. Всички тези промени в различните подгрупи лимфоцити се възстановяват до изходни стойности след временно прекратяване на лечението. Липсват доказателства за връзка между сериозни или опортюнистични инфекции или херпес зостер и броя на различните подгрупи лимфоцити (вж. точка 4.2 за мониторирането на абсолютния брой на лимфоцитите).

Промените в общите серумни нива на IgG, IgM и IgA по време на 6-месечен прием на тофацитиниб при пациенти с РА са малки, не са дозозависими и са подобни на тези, наблюдавани при плацебо, което е показателно за липса на системно хуморално потискане.

След лечение с тофацитиниб при пациентите с РА се наблюдават бързи понижения на серумния С-реактивен протеин (CRP), които се поддържат през целия период на приема. Промените в CRP, наблюдавани при лечението с тофацитиниб, не са напълно обратими в рамките на 2 седмици след прекратяване, което показва по-голяма продължителност на фармакодинамичната активност в сравнение с полуживота.

Проучвания с ваксини

В контролирано клинично проучване при пациенти с РА, започващи прием на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно или плацебо, броят на пациентите с отговор към противогрипна ваксина е сходен в двете групи: тофацитиниб (57%) и плацебо (62%). За пневмококова полизахаридна ваксина, броят на пациентите с отговор е както следва: 32% от пациентите, получаващи тофацитиниб и МТХ; 62% за монотерапия с тофацитиниб; 62% за монотерапия с МТХ и 77% за плацебо. Клиничната значимост на това не е известна, но подобни резултати са получени в отделно проучване на ваксини, с противогрипна и пневмококова полизахаридна ваксина при пациенти, получаващи дългосрочно тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

Проведено е контролирано проучване при пациенти с РА на фоново лечение с МТХ, имунизирани с жива атенюирана ваксина срещу херпес вирус 2 до 3 седмици преди започване на 12-седмично лечение с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или плацебо. Доказателства за хуморален и клетъчно-медиран отговор към VZV са наблюдавани на 6-тата седмица както при пациентите, получаващи тофацитиниб, така и при плацебо. Тези отговори са подобни на отговорите, наблюдавани при здрави доброволци на възраст 50 и повече години. При пациент без анамнеза за предходна варицелна инфекция и без антиварицелни антитела на изходно ниво, се наблюдава дисеминиране на ваксиналния щам на варицела 16 дни след ваксинацията. Тофацитиниб е прекратен и пациентът се възстановява след лечение със стандартни дози антивирусен лекарствен продукт. При този пациент след това се наблюдава силен, макар и забавен, хуморален и клетъчен отговор към ваксината (вж. точка 4.4).

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността и безопасността на тофацитиниб филмирани таблетки са оценени в 6 рандомизирани, двойнослепи, контролирани многоцентрови проучвания при пациенти на възраст над 18 години с активен РА, диагностициран съгласно критериите на Американската колегия по ревматология (American College of Rheumatology, ACR). В таблица 8 е предоставена информацията относно съответния дизайн на проучването и характеристиките на популацията.

Таблица 8: Клинични проучвания фаза 3 на тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно при пациенти с РА

Проучвания	Проучване I (ORAL Solo)	Проучване II (ORAL Sync)	Проучване III (ORAL Standard)	Проучване IV (ORAL Scan)	Проучване V (ORAL Step)	Проучване VI (ORAL Start)	Проучване VII (ORAL Strategy)
Популация	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	Нелекувани с MTX ^a	MTX-IR
Контрола	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	MTX	MTX, ADA
Съпътстващо лечение	Няма ^b	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Няма ^b	3 паралелни рамена: • тофацитиниб монотерапия • тофацитиниб +MTX • ADA+MTX
Основни характеристики	Монотерапия	Различни csDMARD	Активна контрола (ADA)	Рентгенография	TNFi-IR	Монотерапия, активно сравнително вещество (MTX), рентгенография	Тофацитиниб със и без MTX в сравнение с ADA с MTX
Брой лекувани пациенти	610	792	717	797	399	956	1 146
Обща продължителност на проучването	6 месеца	1 година	1 година	2 години	6 месеца	2 години	1 година
Съставни първични крайни точки за ефикасност ^b	Месец 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR)< 2,6	Месец 6: ACR20 DAS28-4(ESR)< 2,6 Месец 3: HAQ-DI	Месец 6: ACR20 DAS28-4(ESR)< 2,6 Месец 3: HAQ-DI	Месец 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR)< 2,6 Месец 3: HAQ-DI	Месец 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR)< 2,6	Месец 6: mTSS ACR70	Месец 6: ACR50

Проучвания	Проучване I (ORAL Solo)	Проучване II (ORAL Sync)	Проучване III (ORAL Standard)	Проучване IV (ORAL Scan)	Проучване V (ORAL Step)	Проучване VI (ORAL Start)	Проучване VII (ORAL Strategy)
Време на задължително преминаване от плацебо към спасително лечение с тофацитиниб 5 mg или 10 mg два пъти дневно	Месец 3	Месец 6 (участниците, приемащи плацебо, с < 20% подобрение на броя на подути и болезнени стави, преминават на тофацитиниб на месец 3)			Месец 3	NA	NA

^a. ≤ 3 седмични дози (нелекувани с MTX).

^b. Антималарийните средства са разрешени.

^b. Съставни първични крайни точки, както следва: средна промяна от изходните стойности на mTSS; процент на участниците, постигнали ACR20 или ACR70 отговори; средна промяна от изходните стойности на HAQ-DI; процент на пациентите, постигнали DAS28-4(ESR) < 2,6 (ремисия).

mTSS = модифициран общ скор по Sharp, ACR20(70) = подобрение според Американската колегия по ревматология ≥ 20% (≥ 70%), DAS28 = скор за активност на заболяването – 28 стави, ESR = скорост на утаяване на еритроцитите, HAQ-DI = индекс за инвалидност на въпросника за оценка на здравословното състояние, DMARD = модифициращи болестта антиревматични средства, IR = пациенти с недостатъчен отговор, csDMARD = конвенционални синтетични DMARD, TNFi = инхибитор на тумор-некротизиращия фактор, NA = неприложимо

ADA = адалимумаб, MTX = метотрексат

Клиничен отговор

ACR отговор

Процентите на пациентите, лекувани с тофацитиниб, постигнали ACR20, ACR50 и ACR70 отговори в проучванията ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start и ORAL Strategy, са представени в таблица 9. Във всички проучвания пациентите, лекувани с 5 mg или 10 mg два пъти дневно тофацитиниб, са със статистически значима честота на ACR20, ACR50 и ACR70 отговори на месец 3 и месец 6 спрямо пациентите, приемали плацебо (или спрямо MTX в ORAL Start).

В хода на ORAL Strategy, отговорите при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX са числено сходни в сравнение с адалимумаб 40 mg + MTX, като и двата са числено по-високи, отколкото при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно.

Ефектът от лечението е сходен при пациентите, независимо от статуса за ревматоиден фактор, възраст, пол, раса или статус на заболяването. Времето до поява е кратко (от седмица 2 в проучвания ORAL Solo, ORAL Sync и ORAL Step) и степента на отговор продължава да се подобрява в хода на лечението. Както и при общия ACR отговор, при пациентите, лекувани с 5 mg или 10 mg два пъти дневно тофацитиниб, всеки от компонентите на ACR отговора се подобрява съответно от изходните стойности, включително: брой на болезнените и подути стави; обща оценка на пациента и лекаря; скор на индекса за инвалидност; оценка на болката и CRP в сравнение с пациентите, получаващи плацебо плюс MTX или други DMARD във всички проучвания.

Таблица 9: Част (%) на пациентите с ACR отговор

ORAL Solo: Пациенти с недостатъчен отговор към DMARD					
Крайна точка	Време	Плацебо N=122	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно монотерапия N=241		тофацитиниб 10 mg два пъти дневно монотерапия N=243
ACR20	Месец 3	26	60***		65***
	Месец 6	NA	69		71
ACR50	Месец 3	12	31***		37***
	Месец 6	NA	42		47
ACR70	Месец 3	6	15*		20***
	Месец 6	NA	22		29
ORAL Sync: Пациенти с недостатъчен отговор към DMARD					
Крайна точка	Време	Плацебо + DMARD N=158	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + DMARD N=312		тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + DMARD N=315
ACR20	Месец 3	27	56***		63***
	Месец 6	31	53***		57***
	Месец 12	NA	51		56
ACR50	Месец 3	9	27***		33***
	Месец 6	13	34***		36***
	Месец 12	NA	33		42
ACR70	Месец 3	2	8**		14***
	Месец 6	3	13***		16***
	Месец 12	NA	19		25
ORAL Standard: Пациенти с недостатъчен отговор към MTX					
Крайна точка	Време	Плацебо	тофацитиниб два пъти дневно + MTX		Адалимуаб 40 mg QOW + MTX
ACR20		N=105	5 mg N=198	10 mg N=197	N=199
	Месец 3	26	59***	57***	56***
	Месец 6	28	51***	51***	46**
	Месец 12	NA	48	49	48
ACR50	Месец 3	7	33***	27***	24***
	Месец 6	12	36***	34***	27**
	Месец 12	NA	36	36	33
ACR70	Месец 3	2	12**	15***	9*
	Месец 6	2	19***	21***	9*
	Месец 12	NA	22	23	17
ORAL Scan: Пациенти с недостатъчен отговор към MTX					
Крайна точка	Време	Плацебо + MTX N=156	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX N=316		тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + MTX N=309
ACR20	Месец 3	27	55***		66***
	Месец 6	25	50***		62***
	Месец 12	NA	47		55
	Месец 24	NA	40		50
ACR50	Месец 3	8	28***		36***
	Месец 6	8	32***		44***
	Месец 12	NA	32		39

	Месец 24	NA	28	40
ACR70	Месец 3	3	10**	17***
	Месец 6	1	14***	22***
	Месец 12	NA	18	27
	Месец 24	NA	17	26
ORAL Step: Пациенти с недостатъчен отговор към TNF инхибитор				
Крайна точка	Време	Плацебо + MTX N=132	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX N=133	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + MTX N=134
ACR20	Месец 3	24	41*	48***
	Месец 6	NA	51	54
ACR50	Месец 3	8	26***	28***
	Месец 6	NA	37	30
ACR70	Месец 3	2	14***	10*
	Месец 6	NA	16	16
ORAL Start: Нелекувани с MTX				
Крайна точка	Време	MTX N=184	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно монотерапия N=370	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно монотерапия N=394
ACR20	Месец 3	52	69***	77***
	Месец 6	51	71***	75***
	Месец 12	51	67**	71***
	Месец 24	42	63***	64***
ACR50	Месец 3	20	40***	49***
	Месец 6	27	46***	56***
	Месец 12	33	49**	55***
	Месец 24	28	48***	49***
ACR70	Месец 3	5	20***	26***
	Месец 6	12	25***	37***
	Месец 12	15	28**	38***
	Месец 24	15	34***	37***
ORAL Strategy: Пациенти с недостатъчен отговор към MTX				
Крайна точка	Време	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно N=384	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX N=376	Адалимумаб + MTX N=386
ACR20	Месец 3	62,50	70,48†	69,17
	Месец 6	62,84	73,14†	70,98
	Месец 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Месец 3	31,51	40,96†	37,31
	Месец 6	38,28	46,01†	43,78
	Месец 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Месец 3	13,54	19,41†	14,51
	Месец 6	18,23	25,00†	20,73
	Месец 12	21,09	28,99†	25,91

*p< 0,05, **p< 0,001, ***p< 0,0001 спрямо плацебо (спрямо MTX за ORAL Start)

†p< 0,05 – тофацитиниб 5 mg + MTX спрямо тофацитиниб 5 mg за ORAL Strategy (нормални p-стойности без коригиране за множествени сравнения)

QOW = през седмица, N = брой анализирани участници, ACR20/50/70 = подобрение според

Американската колегия по ревматология ≥ 20, 50, 70%, NA = неприложимо; MTX = метотрексат.

DAS28-4(ESR) отговор

Пациентите в проучванията фаза 3 са със среден скор за активност на заболяването (DAS28-4[ESR]) 6,1 – 6,7 на изходно ниво. Наблюдавани са значими понижения на DAS28-4(ESR) от

изходните стойности (средно подобрене) с 1,8 – 2,0 и 1,9 – 2,2 при пациентите, лекувани съответно с 5 mg и 10 mg тофацитиниб два пъти дневно, в сравнение с приемалите плацебо пациенти (0,7 – 1,1) на месец 3. Частта на пациентите, постигнали DAS28 клинична ремисия (DAS28-4(ESR) < 2,6) в ORAL Step, ORAL Sync и ORAL Standard, е представена в таблица 10.

Таблица 10: Брой (%) на пациентите, постигнали DAS28-4(ESR) < 2,6 ремисия на месец 3 и 6

	Времева точка	N	%
ORAL Step: Пациенти с недостатъчен отговор към инхибитор на TNF			
тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX	Месец 3	133	6
тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + MTX	Месец 3	134	8*
Плацебо + MTX	Месец 3	132	2
ORAL Sync: Пациенти с недостатъчен отговор към DMARD			
тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Месец 6	312	8*
тофацитиниб 10 mg два пъти дневно	Месец 6	315	11***
Плацебо	Месец 6	158	3
ORAL Standard: Пациенти с недостатъчен отговор към MTX			
тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX	Месец 6	198	6*
тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + MTX	Месец 6	197	11***
Адалимуаб 40 mg s.c. QOW + MTX	Месец 6	199	6*
Плацебо + MTX	Месец 6	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 спрямо плацебо, s.c. = подкожно, QOW = през седмица, N = брой анализирани пациенти, DAS28 = скор за активност на заболяването – 28 стави, ESR = скорост на утаяване на еритроцитите.

Рентгенографски отговор

В ORAL Scan и ORAL Start инхибирането на прогресията на структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и е представено като средна промяна от изходните стойности на mTSS и неговите компоненти, скор за ерозия и скор за стесняване на ставното пространство (JSN), на месец 6 и 12.

В ORAL Scan тофацитиниб 10 mg два пъти дневно плюс съпътстващо лечение с MTX води до значимо по-голямо инхибиране на прогресията на структурното увреждане в сравнение с плацебо плюс MTX на месец 6 и 12. Когато се прилага с доза от 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб плюс MTX показва сходни ефекти върху средната прогресия на структурното увреждане (които не са статистически значими). Анализите на скор на ерозия и JSN скор са в съответствие с общите резултати.

В групата с плацебо плюс MTX 78% от пациентите не получават рентгенографска прогресия (промяна на mTSS, по-малка или равна на 0,5) на месец 6 в сравнение с 89% и 87% от пациентите, лекувани съответно с тофацитиниб 5 mg или 10 mg (плюс MTX) два пъти дневно (като при двете дози разликата е значима спрямо групата на плацебо плюс MTX).

В ORAL Start тофацитиниб като монотерапия води до значимо по-голямо инхибиране на прогресията на структурното увреждане в сравнение с MTX на месец 6 и 12, както е показано в таблица 11, което се запазва и на месец 24. Анализите на скорове на ерозия и JSN са в съответствие с общите резултати.

В групата с MTX 70% от пациентите не получават рентгенографска прогресия на месец 6 в сравнение с 83% и 90% от пациентите, лекувани съответно с тофацитиниб 5 mg или 10 mg два пъти дневно, като при двете дози разликата е значима, спрямо групата с MTX.

Таблица 11: Рентгенографски промени на месец 6 и 12

ORAL Scan: Пациенти с недостатъчен отговор към MTX					
	Плацебо + MTX N=139 Средно (SD)^a	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX N=277 Средно (SD)^a	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX Средна разлика от плацебо^b (CI)	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + MTX N=290 Средно (SD)^a	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + MTX Средна разлика от плацебо^b (CI)
mTSS ^c			-		-
Изходни стойности	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Месец 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7, 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8, 0,0)
Месец 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3, 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5, -0,2)
ORAL Start: Нелекувани с MTX					
	MTX N=168 Средно (SD)^a	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно N=344 Средно (SD)^a	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно Средна разлика от MTX[†] (CI)	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно N=368 Средно (SD)^a	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно Средна разлика от MTX[†] (CI)
mTSS ^c			-		-
Изходни стойности	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Месец 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Месец 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

^aSD = стандартно отклонение

^bРазлика между средните стойности на най-малките квадрати – тофацитиниб минус плацебо (95% CI = 95% доверителен интервал)

^c Данните от месец 6 и месец 12 представляват средна промяна спрямо изходните стойности

[†]Разлика между средните стойности на най-малките квадрати – тофацитиниб минус MTX (95% CI = 95% доверителен интервал)

Отговор по отношение на физическата функция и свързани със здравословното състояние резултати

Тофацитиниб, самостоятелно или в комбинация с MTX, показва подобрения във физическата функция, измерени чрез HAQ-DI. Пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg или 10 mg два пъти дневно, показват значимо по-голямо подобрение от изходните стойности по отношение на физическата функция в сравнение с плацебо на месец 3 (проучвания ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard и ORAL Step) и месец 6 (проучвания ORAL Sync и ORAL Standard).

Пациентите, лекувани с тофацитиниб 5 mg или 10 mg два пъти дневно, показват значимо по-голямо подобрение по отношение на физическата функция в сравнение с плацебо не по-рано от седмица 2 в ORAL Solo и ORAL Sync. Промените на HAQ-DI от изходните стойности в проучвания ORAL Standard, ORAL Step и ORAL Sync са представени в таблица 12.

Таблица 12: LS средна промяна от изходните стойности на HAQ-DI на месец 3

Плацебо + MTX	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + MTX	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + MTX	Адалимуаб 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: Пациенти с недостатъчен отговор към MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Пациенти с недостатъчен отговор към инхибитор на TNF			
N=118	N=117	N=125	NA

-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Плацебо + DMARD	тофацитиниб 5 mg два пъти дневно + DMARD	тофацитиниб 10 mg два пъти дневно + DMARD	
ORAL Sync: Пациенти с недостатъчен отговор към DMARD			
N=147	N=292	N=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** p < 0,0001, тофацитиниб спрямо плацебо + MTX, LS = метод на най-малките квадрати, N = брой пациенти, QOW = през седмица, NA = неприложимо, HAQ-DI = индекс за инвалидност на въпросника за оценка на здравословното състояние

Свързаното със здравословното състояние качество на живот е оценено чрез Кратък въпросник за здравето (Short Form Health Survey, SF-36). Пациентите, лекувани с 5 mg или 10 mg тофацитиниб два пъти дневно, получават значително по-голямо подобрене от изходните стойности в сравнение с плацебо във всичките 8 области, както и по отношение на резултатите за обобщение на физическия компонент (Physical Component Summary) и обобщение на психичния компонент (Mental Component Summary) на месец 3 в ORAL Solo, ORAL Scan и ORAL Step. В ORAL Scan, средните подобрения на SF-36 се поддържат до 12 месеца при пациентите, лекувани с тофацитиниб.

Подобрението по отношение на умората е оценено чрез скалата Функционална оценка на лечението на хронично заболяване – умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F) на месец 3 във всички проучвания. Пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg или 10 mg два пъти дневно, показват значимо по-голямо подобрене от изходните стойности по отношение на умората в сравнение с плацебо във всичките 5 проучвания. В ORAL Standard и ORAL Scan средните подобрения на FACIT-F се поддържат до 12 месеца при лекуваните с тофацитиниб пациенти.

Подобрението по отношение на съня е оценено с използване на обобщените скали Индекс за проблеми със съня I и II (Sleep Problems Index I и II) на Изследването на медицинските резултати – сън (Medical Outcomes Study Sleep, MOS-Sleep) на месец 3 във всички проучвания. Пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg или 10 mg два пъти дневно, показват значимо по-голямо подобрене от изходните стойности по отношение на двете скали в сравнение с плацебо в ORAL Sync, ORAL Standard и ORAL Scan. В ORAL Standard и ORAL Scan, средните подобрения по двете скали се поддържат до 12 месеца при лекуваните с тофацитиниб пациенти.

Продължителност на клиничните отговори

Продължителността на ефекта е оценена чрез честотите на ACR20, ACR50, ACR70 отговорите в проучванията с продължителност до две години. Промените в средните HAQ-DI и DAS28-4(ESR) се поддържат в двете терапевтични групи с тофацитиниб до края на проучванията.

Доказателства за персистиране на ефикасността при лечението с тофацитиниб за период до 5 години са предоставени и от данни от едно рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на възраст 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, както и от завършени, открити, дългосрочни, проследяващи проучвания до 8 години.

Дългосрочни контролирани данни за безопасност

Проучването ORAL Surveillance (A3921133) е голямо (N = 4 362), рандомизирано, контролирано с активно вещество, постмаркетингово проучване за проследяване на безопасността при пациенти с ревматоиден артрит, които са на възраст 50 и повече години и имат поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор (СС рисковите фактори са дефинирани като: настоящи пушачи, диагностицирана хипертония, захарен диабет, фамилен анамнез за преждевременна коронарна болест на сърцето, анамнез за коронарна артериална болест, включително анамнез за реваскуларизационна процедура, байпас на коронарна

артерия с присадка (графт), инфаркт на миокарда, сърдечен арест, нестабилна стенокардия, остър коронарен синдром и наличие на извънставни прояви, свързани с РА, напр. възли, синдром на Sjögren, анемия при хронично заболяване, белодробни прояви). По-голямата част от пациентите на тофацитиниб (повече от 90%), които са настоящи или бивши пушачи, са с продължителност на тютюнопушене повече от 10 години и медиана съответно 35,0 и 39,0 години тютюнопушене. Изисква се пациентите да приемат установена доза метотрексат при включване в проучването; по време на проучването е разрешена корекция на дозата.

Пациентите са рандомизирани в отворено проучване на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или TNF инхибитори (TNF инхибиторът е или етанерцепт 50 mg веднъж седмично, или адалимумаб 40 mg през седмица) в съотношение 1:1:1. Съвместните първични крайни точки са били установени злокачествени заболявания (с изключение на NMSC) и установени големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE); кумулативната честота и статистическата оценка на крайните точки били заслепени. Проучването е било зависимо от събития, за което също така се изисквало проследяването на поне 1 500 пациенти за 3 години. Лечението с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно е било прекратено и пациентите преминават на 5 mg два пъти дневно поради дозозависим сигнал за събития на венозна тромбоемболия (ВТЕ). За пациенти в терапевтичното рамо на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно данните, събрани преди и след промяна на дозата, са анализирани за тяхната първоначално рандомизирана терапевтична група.

Проучването не отговаря на критерия за неинфериорност за първичното сравнение между комбиниранияте дози тофацитиниб и инхибитора на TNF, тъй като горната граница на 95 % CI за HR надвишава предварително определения критерий за неинфериорност 1,8 за установените MACE и установените злокачествени заболявания с изключение на NMSC.

Резултатите за потвърдени MACE, потвърдени злокачествени заболявания, с изключение на NMSC, и избрани други събития са предоставени по-долу.

MACE (включително инфаркт на миокарда) и венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Наблюдава се увеличаване броя на случаите на инфаркт на миокарда с нелетален изход при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с инхибитор на TNF. Наблюдавано е дозозависимо повишение на честотата на събития с ВТЕ при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с инхибитор на TNF (вж. точки 4.4 и 4.8).

Таблица 13: Честота и коефициент на риска при MACE, инфаркт на миокарда и венозна тромбоемболия

	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно ^a	Всички групи с тофацитиниб ^b	Инхибиторна TNF (TNFi)
MACE^b				
IR (95 % CI) на 100 PY	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
HR (95 % CI) срещу TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
ИМ с летален изход^b				
IR (95 % CI) на 100 PY	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95 % CI) срещу TNFi	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
ИМ с нелетален изход^b				

	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно ^a	Всички групи с тофацитиниб ^b	Инхибитор на TNF (TNFi)
IR (95 % CI) на 100 PY	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
HR (95 % CI) срещу TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
ВТЕ^c				
IR (95% CI) на 100 PY	0,33 (0,19, 0,53)	0,70 (0,49, 0,99)	0,51 (0,38, 0,67)	0,20 (0,10, 0,37)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,66 (0,76, 3,63)	3,52 (1,74, 7,12)	2,56 (1,30, 5,05)	
БЕ^c				
IR (95% CI) на 100 PY	0,17 (0,08, 0,33)	0,50 (0,32, 0,74)	0,33 (0,23, 0,46)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95% CI) срещу TNFi	2,93 (0,79, 10,83)	8,26 (2,49, 27,43)	5,53 (1,70, 18,02)	
ДВТ^c				
IR (95% CI) на 100 PY	0,21 (0,11, 0,38)	0,31 (0,17, 0,51)	0,26 (0,17, 0,38)	0,14 (0,06, 0,29)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,54 (0,60, 3,97)	2,21 (0,90, 5,43)	1,87 (0,81, 4,30)	

^a Терапевтичната група с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно включва данни от пациенти, които са преминали от тофацитиниб 10 mg два пъти дневно към тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в резултат на модифициране на проучването.

^b Комбинация от тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

^c Въз основа на събития, настъпващи по време на лечението или в рамките на 60 дни след прекратяване на лечението.

^d Въз основа на събития, настъпващи по време на лечението или в рамките на 28 дни след прекратяване на лечението. Съкращения: MACE = големи нежелани сърдечносъдови събития, MI = инфаркт на миокарда, ВТЕ = венозна тромбоемболия, БЕ = белодробна емболия, ДВТ = дълбока венозна тромбоза, TNF = инхибитор на тумор-некротизиращия фактор, IR = честота, HR = коефициент на риск, CI = доверителен интервал, PY = пациентогодини, Inf = безкрайност

Следните прогностични фактори за развитието на ИМ (с летален и нелетален изход) са идентифицирани с помощта на мултивариантния модел на Cox с ретроспективен подбор: възраст ≥ 65 години, мъжки пол, настоящ или бивш пушач, анамнеза за диабет и анамнеза за коронарна артериална болест (която включва инфаркт на миокарда, коронарна болест на сърцето, стабилна ангина пекторис или процедури, свързани с коронарната артерия) (вж. точки 4.4 и 4.8).

Злокачествени заболявания

Наблюдава се увеличаване на броя на случаите на злокачествените заболявания с изключение на NMSC, в частност рак на белия дроб, лимфом и повишение на честотата на NMSC при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с инхибитор на TNF.

Таблица 14: Честота и коефициент на риска при злокачествени заболявания^a

	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно ^b	Всички групи с тофацитиниб ^b	Инхибитор на TNF (TNFi)
Злокачествени заболявания, с изключение на NMSC				
IR (95 % CI) на 100 PY	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)

	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно ^б	Всички групи с тофацитиниб ^а	Инхибитор на TNF (TNFi)
HR (95 % CI) срещу TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Рак на белия дроб				
IR (95 % CI) на 100 PY	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
HR (95 % CI) срещу TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Лимфом				
IR (95 % CI) на 100 PY	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
HR (95 % CI) срещу TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
NMSC				
IR (95% CI) на 100 PY	0,61 (0,41, 0,86)	0,69 (0,47, 0,96)	0,64 (0,50, 0,82)	0,32 (0,18, 0,52)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,90 (1,04, 3,47)	2,16 (1,19, 3,92)	2,02 (1,17, 3,50)	

^а За злокачествени заболявания, с изключение на NMSC, рак на белия дроб и лимфом въз основа на събития, настъпващи по време на лечението или след прекратяване на лечението до края на проучването. За NMSC въз основа на събития, възникнали по време на лечение или в рамките на 28 дни след прекратяване на лечението.

^б Терапевтичната група с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно включва данни от пациенти, които са преминали от тофацитиниб 10 mg два пъти дневно към тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в резултат на модифициране на проучването.

^в Комбинация от тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

Съкращения: NMSC = немеланомен рак на кожата, TNF = инхибитор на тумор-некротизиращия фактор, IR = честота, HR = коефициент на риск, CI = доверителен интервал, PY = пациентогодини

Следните прогностични фактори за развитието на злокачествени заболявания с изключение на NMSC са идентифицирани с помощта на мултивариантния модел на Cox с ретроспективен подбор: възраст ≥ 65 години и настоящ или бивш пушач (вж. точки 4.4 и 4.8).

Смъртност

Наблюдавана е повишена смъртност при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с TNF инхибитори. Смъртността се дължи основно на сърдечносъдови събития, инфекции и злокачествени заболявания.

Таблица 15: Честота на смъртност ^а и коефициент на риска

	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно ^б	Всички групи с тофацитиниб ^а	TNF инхибитор (TNFi)
Смъртност (по всякаква причина)				
IR (95% CI) на 100 PY	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Летални инфекции				
IR (95% CI) на 100 PY	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Летални СС събития				
IR (95% CI) на 100 PY	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)

	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно ^б	Всички групи с тофацитиниб ^в	TNF инхибитор (TNFi)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Летални злокачествени заболявания				
IR (95% CI) на 100 PY	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95% CI) срещу TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

^в Въз основа на събития, настъпващи по време на лечението или в рамките на 28 дни след прекратяване на лечението.

^б За терапевтичната група с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно са включени данни от пациенти, които са преминали от тофацитиниб 10 mg два пъти дневно към тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в резултат на модифициране на проучването.

^в Комбинация от тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

Съкращения: TNF = тумор-некротизиращ фактор, IR = честота, HR = коефициент на риск, CI = доверителен интервал, PY = пациентогодини, CC = сърдечносъдов, Inf = безкрайност

Псориатичен артрит

Ефикасността и безопасността на тофацитиниб филмирани таблетки са оценени в 2 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза 3 при възрастни пациенти с активен ПсА (≥ 3 подути и ≥ 3 болезнени стави). Изисква се пациентите да имат активен плакетен псориазис при скрининговата визита. При двете проучвания първичните крайни точки са честота на ACR20 отговор и промяна спрямо изходните стойности на HAQ-DI на месец 3.

В проучване PsA-I (OPAL BROADEN) са оценени 422 пациенти с предходен недостатъчен отговор (поради липса на ефикасност или непоносимост) към csDMARD (MTX за 92,7% от пациентите); 32,7% от пациентите в това проучване са с предходен недостатъчен отговор към > 1 csDMARD или 1 csDMARD и таргетно синтетично DMARD (tsDMARD). В OPAL BROADEN не е позволено предходно лечение с инхибитор на TNF. Изисква се всички пациенти да имат 1 съпътстващо csDMARD; 83,9% от пациентите получават съпътстващ MTX, 9,5% от пациентите получават съпътстващ сулфасалазин и 5,7% – съпътстващ лефлуномид. Медианата на продължителността на ПсА е 3,8 години. На изходно ниво 79,9% и 56,2% от пациентите имат съответно ентезит и дактилит. Пациентите, рандомизирани на тофацитиниб, получават 5 mg два пъти дневно или тофацитиниб 10 mg два пъти дневно за 12 месеца. Пациентите, рандомизирани на плацебо, преминават по заслепен начин на месец 3 към прием или на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, или на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и получават лечение до месец 12. Пациентите, рандомизирани на адалимумаб (активно контролно рамо), получават 40 mg подкожно всеки 2 седмици за 12 месеца.

В проучване PsA-II (OPAL BEYOND) са оценени 394 пациенти, при които е прекратен приемът на инхибитор на TNF поради липса на ефикасност или непоносимост; 36,0% са с предходен неадекватен отговор към > 1 биологично DMARD. Изисква се всички пациенти да имат 1 съпътстващо csDMARD; 71,6% от пациентите получават съпътстващ MTX, 15,7% от пациентите получават съпътстващ сулфасалазин и 8,6% – съпътстващ лефлуномид. Медианата на продължителността на ПсА е 7,5 години. На изходно ниво 80,7% и 49,2% от пациентите имат съответно ентезит и дактилит. Пациентите, рандомизирани на тофацитиниб, получават 5 mg два пъти дневно или тофацитиниб 10 mg два пъти дневно за 6 месеца. Пациентите, рандомизирани на плацебо, преминават по заслепен начин на месец 3 към прием или на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, или на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и получават лечение до месец 6.

Признаци и симптоми

Лечението с тофацитиниб води до значими подобрения на някои признаци и симптоми на ПсА, оценено според критериите за ACR20 отговор, в сравнение с плацебо на месец 3. Резултатите за ефикасност от оценени значими крайни точки са показани в таблица 16.

Таблица 16: Част (%) от пациентите с ПсА, при които е постигнат клиничен отговор и средна промяна от изходните стойности в проучвания OPAL BROADEN и OPAL BEYOND

	Пациенти с недостатъчен отговор към конвенционални синтетични DMARD ^a (нелекувани с TNFi)			Пациенти с недостатъчен отговор към TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^b	
Група на лечение	Плацебо	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Адалимумаб 40 mg s.c. q2W	Плацебо	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Месец 3	33%	50% ^{г,*}	52% [*]	24%	50% ^{г,***}
Месец 6	NA	59%	64%	NA	60%
Месец 12	NA	68%	60%	-	-
ACR50					
Месец 3	10%	28% ^{д,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{д,*}
Месец 6	NA	38%	42%	NA	38%
Месец 12	NA	45%	41%	-	-
ACR70					
Месец 3	5%	17% ^{д,*}	19% [*]	10%	17%
Месец 6	NA	18%	30%	NA	21%
Месец 12	NA	23%	29%	-	-
ΔLEI ^c					
Месец 3	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
Месец 6	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
Месец 12	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^c					
Месец 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
Месец 6	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
Месец 12	NA	-7,4	-6,1	-	-

	Пациенти с недостатъчен отговор към конвенционални синтетични DMARD ^a (нелекувани с TNFi)			Пациенти с недостатъчен отговор към TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^b	
Група на лечение	Плацебо	Тофациитиниб 5 mg два пъти дневно	Адалимумаб 40 mg s.c. q2W	Плацебо	Тофациитиниб 5 mg два пъти дневно
PASI75 ^ж					
Месец 3	15%	43% ^{г,***}	39% ^{**}	14%	21%
Месец 6	NA	46%	55%	NA	34%
Месец 12	NA	56%	56%	-	-

* Номинална $p \leq 0,05$; ** Номинална $p < 0,001$; *** Номинална $p < 0,0001$ за активно лечение спрямо плацебо на месец 3.

Съкращения: BSA = площ на телесна повърхност; ΔLEI = промяна от изходната стойност на индекса за ентезит Лийдс (Leeds Enthesitis Index); ΔDSS = промяна от изходната стойност на скората за тежест на дактилит; ACR20/50/70 = подобрене според Американска колегия по ревматология $\geq 20\%$, 50% , 70% ; csDMARD = конвенционално синтетично модифициращо болестта антиревматично средство; N = брой на рандомизирани и лекуваните пациенти; NA = неприложимо, тъй като няма налични данни за лечението с плацебо след месец 3 поради преминаване от плацебо към тофациитиниб 5 mg два пъти дневно или тофациитиниб 10 mg два пъти дневно; s.c. q2w = подкожно веднъж на всеки 2 седмици; TNFi = инхибитор на тумор-некротизиращия фактор; PASI = индекс за площ на засягане и тежест на псориазис; PASI75 $\geq 75\%$ подобрене на PASI.

^a Недостатъчен отговор към поне 1 csDMARD поради липса на ефикасност и/или непоносимост.

^b Недостатъчен отговор към поне 1 TNFi поради липса на ефикасност и/или непоносимост.

^г OPAL BEYOND е с продължителност 6 месеца.

^г Постигната статистическа значимост глобално при $p \leq 0,05$ съгласно предварително указаната низходяща стъпкова тестова процедура.

^д Постигната статистическа значимост в групата ACR (ACR50 и ACR70) при $p \leq 0,05$ съгласно предварително указаната низходяща стъпкова тестова процедура.

^е За пациентите с изходен скор > 0 .

^ж За пациентите с изходна BSA $\geq 3\%$ и PASI > 0 .

Пациентите, нелекувани с инхибитор на TNF и пациентите с недостатъчен отговор към инхибитор на TNF, лекувани с тофациитиниб 5 mg два пъти дневно, имат значимо по-висока честота на ACR20 отговор в сравнение с плацебо на месец 3. При прегледа на възрастта, пола, расата, активността на заболяването на изходно ниво и подтипа на PsA не са установени разлики в отговора към тофациитиниб. Броят на пациентите с arthritis mutilans или аксиално засягане е твърде малък, за да се направи смислена оценка. Статистически значимите честоти на ACR20 отговор са наблюдавани при тофациитиниб 5 mg два пъти дневно в двете проучвания още на седмица 2 (първата оценка, извършена след определянето на изходно ниво) в сравнение с плацебо.

В OPAL BROADEN отговор по отношение на минималната болестна активност (Minimal Disease Activity, MDA) е постигнат от съответно 26,2%, 25,5% и 6,7% от пациентите, лекувани с тофациитиниб 5 mg два пъти дневно, адалимумаб и плацебо (разлика в лечението с тофациитиниб 5 mg два пъти дневно от плацебо 19,5% [95% CI: 9,9; 29,1]) на месец 3. В OPAL BEYOND, MDA е постигнат от съответно 22,9% и 14,5% от лекуваните с тофациитиниб 5 mg два пъти дневно и плацебо пациенти, но при тофациитиниб 5 mg два пъти дневно не се постига номинална статистическа значимост (разлика в лечението спрямо плацебо 8,4% [95% CI: -1,0; 17,8] на месец 3).

Рентгенографски отговор

При проучването OPAL BROADEN прогресията на структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски с използване на van der Heijde модифицирания общ скор по Sharp (mTSS) и частта на пациентите с рентгенографска прогресия (повишение на mTSS от изходната стойност по-голямо от 0,5) е оценено на месец 12. На месец 12, 96% и 98 % от пациентите, получаващи тофациитиниб 5 mg два пъти дневно и адалимумаб 40 mg подкожно на всеки

2 седмици, са без рентгенографска прогресия (повишение на mTSS от изходната стойност, по-малко или равно на 0,5).

Физическа функция и свързано със здравословното състояние качество на живот

Подобренето на физическата функция е измерено чрез HAQ-DI. При пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, се наблюдава по-голямо подобрене ($p \leq 0,05$) спрямо изходното ниво на физическата функция в сравнение с плацебо на месец 3 (вж. таблица 17).

Таблица 17: Промяна от изходната стойност на HAQ-DI в проучвания за ПсА OPAL BROADEN и OPAL BEYOND

	Средна промяна по метода на най-малките квадрати от изходните стойности на HAQ-DI				
	Пациенти с недостатъчен отговор към конвенционални синтетични DMARD ^a (нелекувани с TNFi)			TNFi Пациенти с недостатъчен отговор към TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
Група на лечение	Плацебо	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Адалимумаб 40 mg s.c. q2W	Плацебо	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно
N	104	107	106	131	129
Месец 3	-0,18	-0,35 ^{b,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{b,***}
Месец 6	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
Месец 12	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

* Номинална $p \leq 0,05$; *** Номинална $p < 0,0001$ за активно лечение спрямо плацебо на месец 3.

Съкращения: DMARD = модифициращо болестта антиревматично средство; HAQ-DI = индекс за инвалидност на въпросника за оценка на здравословното състояние; N = общ брой на пациентите в статистическия анализ; s.c. q2w = подкожно веднъж на всеки 2 седмици; TNFi = инхибитор на тумор-некротизиращия фактор.

^a Недостатъчен отговор към поне едно конвенционално синтетично DMARD (csDMARD) поради липса на ефикасност и/или непоносимост.

^b Недостатъчен отговор към поне един инхибитор на TNFi (TNFi) поради липса на ефикасност и/или непоносимост.

^{*} Постигната статистическа значимост общо при $p \leq 0,05$ съгласно предварително указаната низходяща стъпкова тестова процедура.

Честотата на пациентите с отговор съгласно HAQ-DI (отговор, дефиниран като намаление спрямо изходната стойност от $\geq 0,35$) на месец 3 в проучвания OPAL BROADEN и OPAL BEYOND е съответно 53% и 50% при пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, 31% и 28% при пациентите, получаващи плацебо, и 53% при пациентите, получаващи адалимумаб 40 mg подкожно веднъж на всеки 2 седмици (само при OPAL BROADEN).

Свързаното със здравословното състояние качество на живот е оценено чрез SF-36v2, умората е оценена чрез FACIT-F. При пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, се наблюдава по-голямо подобрене от изходната стойност в сравнение с плацебо в домейна на физическата функция на SF-36v2, обобщения скор за физическия компонент на SF-36v2 и FACIT-F скоровете на месец 3 в проучванията OPAL BROADEN и OPAL BEYOND (номинална $p \leq 0,05$). Подобренятията от изходните стойности по отношение на SF-36v2 и FACIT-F се поддържат до месец 6 (OPAL BROADEN и OPAL BEYOND) и месец 12 (OPAL BROADEN).

При пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, се наблюдава по-голямо подобрене по отношение на артритната болка (според измереното чрез 0–100 визуалната аналогова скала) от изходната стойност на седмица 2 (първата оценка, извършена след определянето на изходно ниво) до месец 3 в сравнение с плацебо в проучванията OPAL BROADEN и OPAL BEYOND (номинална $p \leq 0,05$).

Анкилозиращ спондилит

Програмата за клинично разработване на тофацитиниб за оценка на ефикасността и безопасността включва едно плацебо-контролирано потвърдително изпитване (проучване AS-I). Проучване AS-I е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване с 48-седмично лечение при 269 възрастни пациенти с недостатъчен отговор (недостатъчен клиничен отговор или непоносимост) към най-малко 2 НСПВС. Пациентите са рандомизирани и лекувани с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или плацебо за 16 седмици заслепено лечение, след което всички са продължили с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно за допълнителни 32 седмици. Пациентите са с активно заболяване според дефинираното чрез Индекса за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) и скората за болка в гърба (BASDAI въпрос 2), по-голям или равен на 4, независимо от лечение с нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС), кортикостероид или DMARD.

Приблизително 7% и 21% от пациентите използват съпътстващо лечение съответно с метотрексат или сулфасалазин от изходното ниво до седмица 16. Разрешено е пациентите да получават установена ниска доза перорални кортикостероиди (8,6% получават) и/или НСПВС (81,8% получават) от изходното ниво до седмица 48. Двадесет и два процента от пациентите са с недостатъчен отговор към 1 или 2 TNF блокера. Първичната крайна точка е да се оцени процентът пациенти, които достигат ASAS20 отговор на 16-та седмица.

Клиничен отговор

Пациентите, лекувани с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, постигат по-голямо подобрене по отношение на ASAS20 и ASAS40 отговорите в сравнение с плацебо на седмица 16 (таблица 18). Отговорите се поддържат от седмица 16 до седмица 48 при пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно.

Таблица 18: ASAS20 и ASAS40 отговори на седмица 16, проучване AS-I

	Плацебо (N = 136)	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (N = 133)	Разлика спрямо плацебо (95% CI)
ASAS20 отговор*, %	29	56	27 (16; 38)**
ASAS40 отговор*, %	13	41	28 (18; 38)**

* контролиран чрез грешка тип I.

** p < 0,0001.

Ефикасността на тофацитиниб е доказана при пациентите, нелекувани с bDMARD, и тези с недостатъчен отговор към инхибитори на TNF, получавали (IR)/bDMARD (не-IR) (таблица 19).

Таблица 19: ASAS20 и ASAS40 отговори (%) по история на лечението на седмица 16, проучване AS-I

История на предходно лечение	Крайна точка за ефикасност					
	ASAS20			ASAS40		
	Плацебо N	Тофацити ниб 5 mg два пъти дневно N	Разлика спрямо плацебо (95% CI)	Плацебо N	Тофацити ниб 5 mg два пъти дневно N	Разлика спрямо плацебо (95% CI)
Нелекувани с bDMARD	105	102	28 (15; 41)	105	102	31 (19; 43)
Употреба на TNFi-IR или bDMARD (не-IR)	31	31	23 (1; 44)	31	31	19 (2; 37)

ASAS20 = Подобрене от изходното ниво $\geq 20\%$ и ≥ 1 единица повишение в най-малко 3 домейна по скала от 0 до 10, и без влошаване от $\geq 20\%$ и ≥ 1 единица в оставащия домейн; ASAS40 = Подобрене от изходното ниво $\geq 40\%$ и ≥ 2 единици в най-малко 3 домейна по скала от 0 до 10 и без никакво влошаване в оставащия домейн; bDMARD = биологично модифициращо болестта антиревматично лекарство; CI = доверителен интервал; не-IR = не-недостатъчен отговор; TNFi-IR = недостатъчен отговор към инхибитор на тумор-некротизиращ фактор.

Подобренията на компонентите на ASAS отговора и други измервания на активността на заболяването са по-високи при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо на седмица 16, както е показано в таблица 20. Подобренията се поддържат от седмица 16 до седмица 48 при пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно.

Таблица 20: ASAS компоненти и други измервания на активността на заболяването на седмица 16, проучване AS-I

	Плацебо (N = 136)		Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (N = 133)		
	Изходно ниво (средно)	Седмица 16 (LSM промяна от изходното ниво)	Изходно ниво (средно)	Седмица 16 (LSM промяна от изходното ниво)	Разлика спрямо плацебо (95% CI)
ASAS компоненти					
– Глобална оценка на активността на заболяването на пациента (0-10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07, -1,05)**
– Обща болка в гърба (0-10) ^{a,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10, -1,14)**
– BASFI (0-10) ^{b,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66, -0,80)**
– Възпаление (0-10) ^{b,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18, -1,25)**
BASDAI скор ^c	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88, -1,00)**
BASMI ^{d,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67, -0,37)**
hsCRP ^{e,*} (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20, -0,72)**
ASDAScrp ^{ж,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16, -0,79)**

* контролирано чрез грешка I тип.

** p < 0,0001.

^a Измерено по цифрова оценъчна скала като 0 = неактивно или без болка, 10 = много активно или най-силна болка.

^b Функционален индекс на Бат за анкилозиращ спондилит, измерено по цифрова оценъчна скала като 0 = лесно и 10 = невъзможно.

^b Възпалението е средното от две съобщени от пациента самостоятелни оценки на сковаността в BASDAI.

^c Общ скор по Индекса за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат.

^d Метрологичен индекс за измерване на анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

^e С-реактивен протеин с висока чувствителност.

^ж Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит с С-реактивен протеин.

LSM= средна промяна по метода на най-малките квадрати

Други резултати, свързани със здравето

Пациентите, лекувани с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, постигат по-големи подобрения от изходното ниво по отношение на оценката на Качество на живот при анкилозиращ спондилит (Ankylosing Spondylitis Quality of Life, ASQoL) (-4,0 спрямо -2,0) и по отношение на общия скор от Функционална оценка на терапията при хронично заболяване – умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) (6,5 спрямо 3,1) в сравнение с пациентите,

лекувани с плацебо на седмица 16 ($p < 0,001$). Пациентите, лекувани с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, постигат по-големи подобрения от изходното ниво в свързаното със здравето качество на живот, оценено чрез Кратка форма на здравно проучване версия 2 (Short Form health survey, SF-36v2), в домейна Обобщена оценка на здравето с физикални компоненти (Physical Component Summary, PCS), в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо на седмица 16.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тофацитиниб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ювенилен идиопатичен артрит и улцерозен колит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение на тофацитиниб 11 mg таблетка с удължено освобождаване, пиковите плазмени концентрации се достигат след 4 часа и полуживотът е ~6 часа. Концентрациите в стационарно състояние се постигат в рамките на 48 часа с пренебрежимо кумулиране след приложение един път дневно. AUC и C_{max} на тофацитиниб в стационарно състояние за тофацитиниб 11 mg таблетка с удължено освобождаване, прилагана веднъж дневно, са еквивалентни на тези на тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки, прилагани два пъти дневно.

Абсорбция и разпределение

Едновременно приложение на тофацитиниб 11 mg таблетка с удължено освобождаване с храна с високо съдържание на мазнини не води до промени в AUC, докато C_{max} се повишава с 27%.

След интравенозно приложение обемът на разпределение е 87 l. Приблизително 40% от циркулиращия тофацитиниб е свързан с плазмените протеини. Тофацитиниб се свързва предимно с албумин и не изглежда да се свързва с $\alpha 1$ -кисел гликопротеин. Тофацитиниб се разпределя равномерно между червените кръвни клетки и плазмата.

Биотрансформация и елиминиране

Механизмите на клирънс за тофацитиниб са приблизително 70% чернодробен метаболизъм и 30% бъбречна екскреция на основното вещество. Метаболизмът на тофацитиниб се медира главно от CYP3A4 с незначително участие на CYP2C19. В радиоизотопно проучване при хора, повече от 65% от общата циркулираща радиоактивност се открива като непроменено активно вещество, като оставащите 35% се свързват с 8 метаболита, всеки допринасящ за по-малко от 8% от общата радиоактивност. Всички метаболити се наблюдават при животински видове и се предвижда да имат 10 пъти по-малка мощност от тофацитиниб за инхибиране на JAK1/3. Не се откриват доказателства за стереоконверсия в човешки проби. Фармакологичната активност на тофацитиниб е свързана с изходната молекула. *In vitro* тофацитиниб е субстрат на MDR1, но не и на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), OATP1B1/1B3 или OCT1/2.

Фармакокинетика при пациенти

Ензимната активност на CYP ензимите е намалена при пациенти с РА поради хроничното възпаление. При пациенти с РА, пероралният клирънс на тофацитиниб не се променя с времето, което показва, че лечението с тофацитиниб не нормализира CYP ензимната активност.

Популационният ФК анализ при пациенти с РА показва, че системната експозиция (AUC) на тофацитиниб при много ниско и много високо телесно тегло (40 kg, 140 kg), е сходна (в рамките на 5%) с тази при пациент с тегло 70 kg. Оценено е, че пациентите в старческа възраст, на възраст 80 години, имат по-висока AUC с по-малко от 5% в сравнение със средната възраст

от 55 години. Изчислено е, че при жените AUC е 7% по-ниска в сравнение с мъжете. Наличните данни също така показват, че няма значими разлики в AUC на тофацитиниб между бели, чернокожи и пациентите с азиатски произход. Наблюдавана е приблизително линейна зависимост между телесното тегло и обема на разпределение, което води до по-високи пикови (C_{max}) и по-ниски минимални (C_{min}) концентрации при пациенти с по-ниско тегло. Тази разлика обаче не се счита за клинично значима. Интериндивидуалната вариабилност (коефициент на вариация в проценти) на AUC на тофацитиниб е изчислена приблизително на 27%.

Резултатите от популационния ФК анализ при пациенти с активен ПсА или АС са сходни с тези при пациентите с РА.

Бъбречно увреждане

Участниците с леко (креатининов клирънс 50 – 80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30 – 49 ml/min) и тежко (креатининов клирънс < 30 ml/min) бъбречно увреждане имат съответно 37%, 43% и 123% по-висока AUC в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2). При участниците с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), приносът на диализата за общия клирънс на тофацитиниб е относително малък. След единична доза от 10 mg средната AUC при участници с ESRD въз основа на концентрациите, измерени на ден без диализа, е приблизително 40% (90% доверителни интервали: 1,5 – 95%) по-висока в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция. В клинични проучвания тофацитиниб не е оценен при пациенти с изходни стойности на креатининов клирънс (изчислени по формулата на Cockcroft-Gault) под 40 ml/min (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Участниците с леко (Child Pugh A) и умерено (Child Pugh B) чернодробно увреждане имат съответно 3% и 65% по-висока AUC в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. В клинични проучвания тофацитиниб не е оценен при участници с тежко (Child Pugh C) чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4) или при пациенти с положителен резултат от скрининг за хепатит В или С.

Взаимодействия

Тофацитиниб не е инхибитор или индуктор на CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4) и не е инхибитор на UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7). Тофацитиниб не е инхибитор на MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 или MRP при клинично значими концентрации.

Сравнение на ФК на таблетката с удължено освобождаване и на филмираната таблетка

Демонстрирана е биоеквивалентност (AUC и C_{max}) между тофацитиниб 11 mg таблетки с удължено освобождаване, прилагани веднъж дневно и тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки прилагани два пъти дневно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В неклинични проучвания са наблюдавани ефекти върху имунната и хемопоеичната система, които се отдават на фармакологичните свойства (JAK инхибиране) на тофацитиниб. Вторични ефекти от имunosупресия, като бактериални и вирусни инфекции и лимфом, се наблюдават при клинично значими дози. Лимфом се наблюдава при 3 от 8 възрастни маймуни при нива, 6- или 3-кратно по-високи от нивата на клинична експозиция на тофацитиниб (AUC на несвързаното вещество при хора при доза от 5 mg или 10 mg два пъти дневно), и при 0 от 14 млади маймуни при нива, 5- или 2,5-кратно по-високи от нивата на клинична експозиция от 5 mg или 10 mg два пъти дневно. Нивото без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL) на експозицията при маймуни за лимфоми е приблизително 1- или 0,5-кратно на нивото на клиничната експозиция от 5 mg или 10 mg два пъти дневно. Другите находки при дози, превишаващи експозициите при хора, включват ефекти върху чернодробната и стомашно-чревната система.

Тофацитиниб не е мутагенен или генотоксичен, въз основа на резултатите от серии от *in vitro* и *in vivo* тестове за генни мутации и хромозомни аберации.

Канцерогенният потенциал на тофацитиниб е оценен в 6-месечно проучване за канцерогенност при трансгенни rasH2 мишки и 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове. Тофацитиниб не е канцерогенен при мишки при експозиции до 38 или 19 пъти нивото на клинична експозиция при 5 mg или 10 mg два пъти дневно. Наблюдавани са доброкачествени тумори на тестикуларните интерстициални клетки (на Leydig) при плъхове: доброкачествените тумори на клетките на Leydig при плъхове не се свързват с риск за тумори на клетките на Leydig при хора. Хиберноми (злокачествени образувания на кафявата мастна тъкан) се наблюдават при женски плъхове при експозиции, по-големи или равни на 83 или 41 пъти нивото на клинична експозиция при 5 mg или 10 mg два пъти дневно. Доброкачествени тимомы се наблюдават при женски плъхове при експозиция равна на 187 или 94 пъти нивото на клинична експозиция при 5 mg или 10 mg два пъти дневно.

Доказано е, че тофацитиниб е тератогенен при плъхове и зайци, както и че повлиява фертилитета при женски плъхове (намалена честота на бременност; намаляване броя на жълтите тела, местата на имплантиране и жизнеспособните фетуси, както и увеличаване на ранните резорбции), раждането и пери/постнаталното развитие. Тофацитиниб не оказва ефект върху фертилитета при мъжки животни, подвижността на сперматозоидите или концентрацията на спермата. Тофацитиниб се екскретира в млякото при плъхове в период на лактация в концентрации приблизително 2 пъти тези в серума от 1 до 8 часа след прием на дозата. В проучвания, проведени при ювенилни плъхове и маймуни, няма свързани с тофацитиниб ефекти върху костното развитие при мъжки или женски животни при експозиции, сходни с тези, постигнати при одобрените дози при хора.

Не са наблюдавани свързани с тофацитиниб находки в проучвания при ювенилни животни, които показват по-висока чувствителност при педиатричната популация в сравнение с възрастни. В проучване на фертилитета при ювенилни плъхове няма данни за токсичност за развитието, ефекти върху половото съзряване, а също така не са получени данни за репродуктивна токсичност (чифтосване и фертилитет) след полова зрялост. В 1-месечно проучване при ювенилни плъхове и 39-седмично проучване при ювенилни маймуни са наблюдавани ефекти, свързани с тофацитиниб, върху имунните и хематологичните параметри, които съответстват на тези при JAK1/3 и JAK2 инхибиране. Тези ефекти са обратими и съответстват на наблюдаваните и при възрастни животни при подобни експозиции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

сорбитол (E420)
хидроксиетилцелулоза
коповидон
магнезиев стеарат

Филмово покритие

целулозен ацетат
хидроксипропилцелулоза (E463)
хипромелоза (E464)
титанов диоксид (E171)
триацетин
червен железен оксид (E172)

Печатно мастило

шеллак (E904)
амониев хидроксид (E527)
пропиленгликол (E1520)
черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от HDPE с 2 опаковки сушител силикагел и защитена от деца полипропиленова капачка, съдържащи 30 или 90 таблетки с удължено освобождаване.

Блистери от алуминиево фолио/алуминиево фолио с покритие от PVC, съдържащи 7 таблетки с удължено освобождаване. Всяка опаковка съдържа 28 или 91 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1178/010
EU/1/17/1178/011
EU/1/17/1178/012
EU/1/17/1178/013

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 март 2017 г.

Дата на последно подновяване: 04 март 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XELJANZ 1 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml перорален разтвор съдържа тофацитинибов цитрат, еквивалентен на 1 mg тофацитиниб (tofacitinib).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки ml перорален разтвор съдържа 2,39 mg пропиленгликол.

Всеки ml перорален разтвор съдържа 0,9 mg натриев бензоат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тофацитиниб е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (положителен [RF+] или отрицателен [RF-] за ревматоиден фактор полиартрит и разширен олигоартрит) и ювенилен псориатичен артрит (ПсА) при пациенти на възраст 2 и повече години с недостатъчен отговор към предходна терапия с модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD).

Тофацитиниб може да се прилага в комбинация с метотрексат (MTX) или като монотерапия в случай на непоносимост към MTX, или когато продължаващото лечение с MTX не е подходящо.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се проследява от лекари специалисти с опит в диагностиката и лечението на заболявания, за които е показан тофацитиниб.

Дозировка

Тофацитиниб може да се използва като монотерапия или в комбинация с метотрексат (MTX).

Препоръчителната доза при пациенти на възраст 2 и повече години се базира на следните категории за тегло:

Таблица 1: Доза тофацитиниб за пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и ювенилен ПсА на възраст две и повече години

Телесно тегло (kg)	Схема на лечение
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml перорален разтвор) два пъти дневно
20 - < 40	4 mg (4 ml перорален разтвор) два пъти дневно
≥ 40	5 mg (5 ml перорален разтвор или 5 mg филмирана таблетка) два пъти дневно

Пациенти с тегло ≥ 40 kg, лекувани с тофацитиниб 5 ml перорален разтвор два пъти дневно, може да преминат към тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно. Пациентите с тегло < 40 kg не могат да преминат от тофацитиниб перорален разтвор към лечение с тофацитиниб таблетки.

Корекция на дозата

Не се изисква корекция на дозата, когато се използва в комбинация с МТХ.

Прекъсване и прекратяване на приема

Наличните данни предполагат, че клинично подобрене се наблюдава в рамките на 18 седмици от започване на лечението с тофацитиниб. Трябва много внимателно да се обмисли продължаване на терапията при пациент, при който не се наблюдава подобрене в рамките на този период.

Лечението с тофацитиниб трябва да се прекъсне, ако пациентът развие сериозна инфекция, докато инфекцията не бъде овладяна.

Прекъсване на приема може да е необходимо за овладяване на свързани с дозата отклонения в лабораторните показатели, включващи лимфопения, неутропения и анемия. Както е описано съответно в таблици 2, 3 и 4 по-долу, препоръките за временно прекъсване или окончателно прекратяване на лечението са направени в зависимост от тежестта на отклоненията в лабораторните показатели (вж. точка 4.4).

Препоръчва се да не се започва прием при педиатрични пациенти с абсолютен брой на лимфоцитите (ALC) под 750 клетки/mm³.

Таблица 2: Нисък абсолютен брой на лимфоцитите

Нисък абсолютен брой на лимфоцитите (ALC) (вж. точка 4.4)	
Лабораторна стойност (клетки/mm ³)	Препоръка
ALC, по-висок или равен на 750	Трябва да се поддържа същата доза.
ALC 500-750	При персистиращо (2 последователни стойности в този диапазон при рутинни изследвания) понижение в този диапазон, дозата трябва да се намали или приемът трябва да се прекъсне, докато ALC се повиши над 750. При пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, приемът трябва да се прекъсне. Когато ALC се повиши над 750, лечението трябва да бъде възобновено според клиничната необходимост.
ALC, по-нисък от 500	Ако лабораторната стойност е потвърдена чрез повторно изследване в рамките на 7 дни, приемът трябва да се прекрати.

Препоръчва се да не се започва прием при педиатрични пациенти с абсолютен брой на неутрофилите (ANC) под 1200 клетки/mm³.

Таблица 3: Нисък абсолютен брой на неутрофилите

Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC) (вж. точка 4.4)	
Лабораторна стойност (клетки/mm³)	Препоръка
ANC, по-висок от 1 000	Трябва да се поддържа същата доза.
ANC 500–1 000	При персистиращо (2 последователни стойности в този диапазон при рутинни изследвания) понижение в този диапазон, дозата трябва да се намали или приемът трябва да се прекъсне, докато ANC се повиши над 1 000. При пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, приемът трябва да се прекъсне. Когато ANC се повиши над 1 000, лечението трябва да бъде възобновено според клиничната необходимост.
ANC, по-нисък от 500	Ако лабораторната стойност е потвърдена чрез повторно изследване в рамките на 7 дни, приемът трябва да се прекрати.

Препоръчва се да не се започва прием при педиатрични пациенти с хемоглобин, по-нисък от 10 g/dl.

Таблица 4: Ниска стойност на хемоглобин

Ниска стойност на хемоглобин (вж. точка 4.4)	
Лабораторна стойност (g/dl)	Препоръка
Понижена с по-малко или равно на 2 g/dl и по-висока или равна на 9,0 g/dl	Трябва да се поддържа същата доза.
Понижена с повече от 2 g/dl или по-ниска от 8,0 g/dl (потвърдено чрез повторно изследване)	Приемът трябва да се прекрати до нормализиране на стойностите на хемоглобина.

Взаимодействия

Общата дневна доза на тофацитиниб трябва да бъде намалена до 5 mg филмирана таблетка веднъж дневно или еквивалентна, базирана на теглото, веднъж дневно при пациенти, получаващи 5 mg филмирана таблетка или еквивалентна, базирана на теглото, два пъти дневно при пациенти, получаващи мощни инхибитори на цитохром P450 (CYP) 3A4 (напр. кетоконазол), и при пациенти, получаващи 1 или повече съпътстващи лекарствени продукти, които водят както до умерено инхибиране на CYP3A4, така и до мощно инхибиране на CYP2C19 (напр. флуконазол) (вж. точка 4.5).

Специални популации

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на тофацитиниб перорален разтвор не са установени при пациенти в старческа възраст.

Чернодробно увреждане

Таблица 5: Корекция на дозата при чернодробно увреждане

Степен на чернодробно увреждане	Класификация	Корекция на дозата при чернодробно увреждане за перорален разтвор
Леко	Child Pugh A	Не се изисква корекция на дозата.
Умерено	Child Pugh B	Когато показаната доза при наличието на нормална чернодробна функция е 5 mg или еквивалентна, базирана на теглото, два пъти дневно, дозата трябва да се намали до 5 mg или еквивалентна, базирана на теглото, веднъж дневно (вж. точка 5.2).
Тежко	Child Pugh C	Тофацитиниб не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Таблица 6: Корекция на дозата при бъбречно увреждане

Степен на бъбречно увреждане	Креатининов клирънс	Корекция на дозата при бъбречно увреждане за перорален разтвор
Леко	50–80 ml/min	Не се изисква корекция на дозата.
Умерено	30–49 ml/min	Не се изисква корекция на дозата.
Тежко (включително при пациенти на хемодиализа)	< 30 ml/min	Когато показаната доза при нормална бъбречна функция е 5 mg или еквивалентна, базирана на теглото, два пъти дневно, дозата трябва да се намали до 5 mg или еквивалентна, базирана на теглото, веднъж дневно. Пациентите с тежко бъбречно увреждане трябва да останат на намалена доза дори след хемодиализа (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация (деца на възраст под 2 години)

Безопасността и ефикасността на тофацитиниб при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Тофацитиниб перорален разтвор трябва да се прилага с използване на предоставения адаптер за бутилка, поставящ се чрез натискане и дозиращата спринцовка за перорални форми.

Тофацитиниб се прилага перорално със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активна туберкулоза (ТБ), сериозни инфекции, като сепсис, или опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).
- Тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тофациитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение при пациенти:

- на възраст 65 и повече години;
- с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови фактори (като настоящи или бивши дългогодишни пушачи);
- с рискови фактори за злокачествено заболяване (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване)

Комбинация с други лечения

Тофациитиниб не е проучван и употребата му трябва да се избягва в комбинация с биологични лекарства, като антагонисти на TNF, антагонисти на интерлевкин (IL)-1R, антагонисти на IL-6R, анти-CD20 моноклонални антитела, антагонисти на IL-17, антагонисти на IL-12/IL-23, интегринови антагонисти, селективни костимулиращи модулатори и мощни имуносупресори, като азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин и такролимус, поради вероятността от увеличена имуносупресия и повишен риск от инфекция.

Наблюдава се по-висока честота на нежелани събития за комбинацията тофациитиниб с МТХ спрямо тофациитиниб като монотерапия в клинични проучвания на РА.

Употребата на тофациитиниб в комбинация с инхибитори на фосфодиестераза 4 не е проучвана в клинични проучвания с тофациитиниб.

Венозна тромбоемболия (ВТЕ)

При пациенти, приемащи тофациитиниб, са наблюдавани сериозни събития на ВТЕ, включително белодробна емболия (БЕ), някои от които с летален изход, както и дълбока венозна тромбоза (ДВТ). В рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с ревматоиден артрит, които са на възраст 50 или повече години, с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, е наблюдавано дозозависимо повишение на риска за ВТЕ при тофациитиниб, сравнен с TNF инхибитори (вж. точки 4.8 и 5.1).

При post hoc експлораторен анализ в рамките на това проучване, при пациентите с известни рискови фактори за ВТЕ е наблюдавана поява на последващи събития на ВТЕ, по-често при пациентите, лекувани с тофациитиниб, които при 12-месечно лечение са имали стойности на D-димер $\geq 2 \times \text{ULN}$ спрямо пациентите със стойности на D-димер $< 2 \times \text{ULN}$; това не е било наблюдавано при пациентите, лекувани с TNF инхибитор. Интерпретацията е ограничена от ниския брой събития на ВТЕ и ограничената наличност на тест за D-димер (оценен само на изходното ниво, на месец 12 и в края на проучването). При пациентите без събития на ВТЕ по време на проучването средните стойности на D-димер са били значително понижени на месец 12 в сравнение с изходното ниво във всички рамена на лечение. Въпреки това, стойности на D-димер $\geq 2 \times \text{ULN}$ на месец 12 са наблюдавани при приблизително 30% от пациентите без последващи събития на ВТЕ, което посочва ограничената специфичност на изследването на D-димер в това проучване.

При пациенти с рискови фактори за сърдечносъдово или злокачествено заболяване (вж. също точка 4.4, „Големи нежелани сърдечносъдови събития (включително инфаркт на миокарда)“ и „Злокачествени заболявания и лимфопролиферативни нарушения“) тофациитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

При пациенти с рискови фактори за ВТЕ, различни от рискови фактори за МАСЕ или рискови фактори за злокачествено заболяване, тофациитиниб трябва да се използва с повишено внимание. Рисковите фактори за ВТЕ, различни от рискови фактори за МАСЕ или за злокачествено заболяване, включват предходна ВТЕ, пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция, обездвижване, употреба на комбинирани хормонални контрацептиви

или хормонозаместителна терапия, наследствено нарушение на коагулацията. Трябва да се извършва периодична преоценка на пациентите по време на лечение с тофацитиниб с цел установяване на промени по отношение на риска за ВТЕ.

При пациентите с РА с известни рискови фактори за ВТЕ обмислете изследване на стойностите на D-димер след приблизително 12 месеца лечение. Ако резултатът от изследването на D-димер е $\geq 2 \times \text{ULN}$, потвърдете, че клиничните ползи превишават рисковете преди вземане на решение за продължаване на лечението с тофацитиниб.

Своевременно оценявайте пациентите с признаци и симптоми на ВТЕ и прекратете тофацитиниб при пациентите с подозирана ВТЕ, независимо от дозата или показанието.

Венозна тромбоза на ретината

Съобщава се за венозна тромбоза на ретината (ВТР) при пациенти, лекувани с тофацитиниб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят своевременно медицинска помощ, ако получат симптоми, предполагащи ВТР.

Сериозни инфекции

Сериозни и понякога летални инфекции, причинени от бактериални, микобактериални, инвазивни гъбични, вирусни или други опортюнистични патогени се съобщават при пациенти, получаващи тофацитиниб (вж. точка 4.8). Рискът от опортюнистични инфекции е по-висок в азиатските географски региони (вж. точка 4.8). Пациентите с ревматоиден артрит, които приемат кортикостероиди, може да са предразположени към инфекция.

Прием на тофацитиниб не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително локализирани инфекции.

Трябва да се вземат предвид рисковете и ползите от лечението преди започване на лечение с тофацитиниб при пациенти:

- с рекурентни инфекции,
- с анамнеза за сериозна или опортюнистична инфекция,
- живели или пътували в области с ендемични микози,
- с подлежащи заболявания, които могат да ги предразположат към инфекция.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за развитие на признаци и симптоми на инфекции по време и след лечение с тофацитиниб. Лечението трябва да се прекъсне, ако пациентът развие сериозна инфекция, опортюнистична инфекция или сепсис. При пациент, който развие нова инфекция по време на лечението с тофацитиниб, трябва да се проведе своевременно и щателно диагностично изследване, подходящо за имунокомпрометиран пациент, трябва да се започне подходящо антимикробно лечение и пациентът трябва да се наблюдава внимателно.

Тъй като честотата на инфекциите в популациите на пациенти в старческа възраст и пациентите с диабет е по-висока, трябва да се обръща особено внимание при лечение на пациенти в старческа възраст и пациенти с диабет (вж. точка 4.8). При пациенти на възраст 65 и повече години тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение (вж. точка 5.1).

Рискът от инфекция може да е по-висок с повишаване на степента на лимфопения и трябва да се вземе предвид броят на лимфоцитите при оценяване на риска от инфекции при отделните пациенти. Критериите за прекратяване и мониториране за лимфопения са представени в точка 4.2.

Туберкулоза

Рисковете и ползите от лечението трябва да бъдат взети предвид преди започване на тофацитиниб при пациенти:

- с експозиция на ТБ,
- които са живели или пътували в области на ендемична ТБ.

Преди и по време на лечението с тофацитиниб на пациентите трябва да се прави оценка и изследване за латентна или активна инфекция, съгласно приетите указания.

Пациентите с латентна ТБ, с положителен резултат при изследване, трябва да се лекуват със стандартна антимикобактериална терапия преди прилагане на тофацитиниб.

Антитуберкулозно лечение също трябва да се вземе предвид и преди прилагане на тофацитиниб на пациенти с отрицателен резултат за ТБ, но с анамнеза за латентна или активна ТБ, и когато не може да се потвърди подходящ курс на лечение, или при тези с отрицателен резултат, но с рискови фактори за ТБ инфекция. Препоръчва се консултация с медицински специалист с опит в лечението на ТБ, което да подпомогне вземането на решение за това, дали започването на антитуберкулозно лечение е подходящо за конкретния пациент. Пациентите трябва да се следят внимателно за развитие на признаци и симптоми на ТБ, включително пациентите с отрицателен резултат за латентна ТБ, преди да се започне лечение.

Вирусна реактивация

Наблюдавани са вирусна реактивация и случаи на реактивиране на херпес вирус (напр. херпес зостер) при пациенти, получаващи тофацитиниб (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с тофацитиниб, изглежда, че честотата на херпес зостер е повишена при:

- пациентите от японски или корейски произход.
- пациентите с АЛС под $1\,000$ клетки/ mm^3 (вж. точка 4.2).
- пациентите с дългогодишен РА, които преди това са получавали две или повече биологични модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD).

Влиянието на тофацитиниб върху реактивирането на хроничен вирусен хепатит не е известно. Пациентите с положителен резултат от скрининг за хепатит В или С са изключени от клиничните проучвания. Преди започване на лечение с тофацитиниб трябва да се направи скрининг за вирусен хепатит в съответствие с клиничните препоръки.

Съобщава се за най-малко един потвърден случай на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) при пациенти с РА, получаващи тофацитиниб в постмаркетингови условия. ПМЛ може да е летална и трябва да се вземе предвид при диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с новопоявили се или влошаващи се неврологични симптоми.

Големи нежелани сърдечносъдови събития (включително инфаркт на миокарда)

Големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE) са наблюдавани при пациенти, приемащи тофацитиниб.

В рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА на възраст 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор се наблюдава повишена честота на инфаркти на миокарда при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF (вж. точки 4.8 и 5.1). При пациенти на възраст 65 и повече години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи, и пациенти с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови рискови фактори, тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение (вж. точка 5.1).

Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

Тофациитиниб може да повлияе на защитата на организма срещу злокачествени заболявания.

В рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА на възраст 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор се наблюдава повишена честота на злокачествени заболявания, в частност немеланомен рак на кожата (NMSC), рак на белия дроб и лимфом, при тофациитиниб в сравнение с инхибитори на TNF (вж. точки 4.8 и 5.1).

При други клинични проучвания и при постмаркетингова употреба също са наблюдавани NMSC, рак на белия дроб и лимфом при пациенти, лекувани с тофациитиниб.

При клинични проучвания и при постмаркетингова употреба са наблюдавани други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с тофациитиниб, включително, но не само, рак на млечната жлеза, меланом, рак на простатата и рак на панкреаса.

При пациенти на възраст 65 и повече години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи, и при пациенти с други рискови фактори за злокачествени заболявания (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване, различно от успешно лекуван немеланомен рак на кожата) тофациитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение (вж. точка 5.1). Препоръчва се периодичен дерматологичен преглед при всички пациенти, особено тези с повишен риск за рак на кожата (вж. таблица 7 в точка 4.8).

Интерстициално белодробно заболяване

Препоръчва се особено внимание при пациенти с анамнеза за хронично белодробно заболяване, тъй като те могат да са по-предразположени към инфекции. Съобщава се за случаи на интерстициално белодробно заболяване (някои от които с летален изход) при пациенти, лекувани с тофациитиниб в клинични проучвания на РА и при постмаркетингови условия, въпреки че ролята на инхибирането на Янус киназата (JAK) при тези случаи е неизвестна. Известно е, че пациентите с РА от азиатски произход са с по-висок риск от интерстициално белодробно заболяване, поради което трябва да се обръща особено внимание при лечението на тези пациенти.

Стомашно-чревни перфорации

Съобщава се за случаи на стомашно-чревна перфорация в клинични проучвания, въпреки че ролята на JAK инхибирането при тези събития не е известна. Тофациитиниб трябва да се използва с особено внимание при пациенти, които могат да са с повишен риск за стомашно-чревна перфорация (напр. пациенти с анамнеза за дивертикулит, пациенти със съпътстваща употреба на кортикостероиди и/или нестероидни противовъзпалителни средства). При пациентите с новопоявили се коремни признаци и симптоми трябва да се извърши своевременна оценка за ранно идентифициране на стомашно-чревна перфорация.

Фрактури

Наблюдавани са фрактури при лекувани с тофациитиниб пациенти.

Тофациитиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни рискови фактори за фрактури, като пациенти в старческа възраст, пациенти от женски пол и пациенти, които използват кортикостероиди, независимо от показанието и дозата.

Чернодробни ензими

Лечението с тофациитиниб се свързва с по-висока честота на повишение на чернодробните

ензими при някои пациенти (вж. точка 4.8 за изследвания на чернодробните ензими). Трябва да се обръща особено внимание при обмисляне на започване на лечение с тофацитиниб при пациентите с повишена аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST), особено при започване в комбинация с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти, като МТХ. След започване на лечението се препоръчва рутинно проследяване на чернодробните изследвания и своевременно установяване на причините за наблюдаваното повишение на чернодробните ензими, за да се идентифицират потенциалните случаи на индуцирано от лекарството чернодробно увреждане. При подозрение за индуцирано от лекарството чернодробно увреждане, приложението на тофацитиниб трябва да се прекрати до изключване на тази диагноза.

Свърхчувствителност

При постмаркетинговия опит се съобщава за случаи на свърхчувствителност, свързана с приложението на тофацитиниб. Алергичните реакции включват ангидем и уртикария; има случаи на сериозни реакции. В случай на сериозна алергична или анафилактична реакция, тофацитиниб трябва незабавно да се спре.

Лабораторни параметри

Лимфоцити

Лечението с тофацитиниб се свързва с повишена честота на лимфопения в сравнение с плацебо. Брой на лимфоцитите, по-нисък от $750 \text{ клетки}/\text{mm}^3$, се свързва с повишена честота на сериозни инфекции. Не се препоръчва започване или продължаване на лечението с тофацитиниб при пациенти с потвърден брой на лимфоцитите, по-нисък от $750 \text{ клетки}/\text{mm}^3$. Лимфоцитите трябва да се наблюдават на изходното ниво и на всеки 3 месеца след това. За препоръчителните промени въз основа на броя на лимфоцитите вижте точка 4.2.

Неутрофили

Лечението с тофацитиниб се свързва с повишена честота на неутропения (по-малко от $2\,000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$) в сравнение с плацебо. Не се препоръчва започване на лечение с тофацитиниб при възрастни пациенти с ANC, по-нисък от $1000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ и при педиатрични пациенти с ANC под $1200 \text{ клетки}/\text{mm}^3$. ANC трябва да се изследва на изходното ниво, след 4 до 8 седмици лечение и на всеки 3 месеца след това. За препоръчителните промени въз основа на ANC вижте точка 4.2.

Хемоглобин

Лечението с тофацитиниб се свързва с понижаване на нивата на хемоглобина. Не се препоръчва започване на лечение с тофацитиниб при възрастни пациенти със стойност на хемоглобина, по-ниска от 9 g/dl и при педиатрични пациенти със стойност на хемоглобин под 10 g/dl . Хемоглобинът трябва да се наблюдава на изходното ниво, след 4 до 8 седмици лечение и на всеки 3 месеца след това. За препоръчителните промени въз основа на нивото на хемоглобина вижте точка 4.2.

Наблюдение на липидите

Лечението с тофацитиниб се свързва с повишение на липидните параметри, като общ холестерол, липопротеини с ниска плътност (LDL холестерол) и липопротеини с висока плътност (HDL холестерол). Максималните ефекти като цяло се наблюдават в рамките на 6 седмици. Оценката на липидните параметри трябва да се извършва 8 седмици след започване на лечението с тофацитиниб. Пациентите трябва да се лекуват съгласно клиничните препоръки за лечение на хиперлипидемия. Повишените нива на общия и на LDL холестерол, свързани с тофацитиниб, могат да се понижат до нивата преди лечението чрез терапия със статини.

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Получени са съобщения за хипогликемия след започване на лечение с тофацитиниб при пациенти, приемащи лекарства за диабет. Може да е необходима корекция на дозата на антидиабетните лекарства при възникване на хипогликемия.

Ваксинации

Препоръчва се преди започване на лечение с тофацитиниб на пациентите, особено при пациентите с полиартикуларен ЮИА (пЮИА) и ювенилен ПсА (юПсА), да бъдат направени всички имунизации в съответствие с текущите препоръки за имунизация. Препоръчва се да не се прилагат живи ваксини заедно с тофацитиниб. При вземането на решение за използване на живи ваксини преди лечение с тофацитиниб, трябва да се вземе предвид съществуващата имуносупресия при конкретния пациент.

Профилактичното ваксиниране срещу херпес зостер трябва да се има предвид в съответствие с препоръките за ваксинация. Трябва да се обърне особено внимание на пациентите с дългогодишен РА, които преди това са получавали два или повече биологични DMARD. Ако се прилага жива ваксина срещу херпес зостер, тя трябва да се прилага само на пациенти с известна анамнеза за варицела или пациенти, серопозитивни за вируса на варицела зостер (VZV). Ако анамнезата за варицела се счита за съмнителна или ненадеждна, се препоръчва изследване за антитела срещу VZV.

Ваксинацията с живи ваксини трябва да се извършва поне 2 седмици, но за предпочитане 4 седмици преди започване на тофацитиниб или в съответствие с текущите препоръки за ваксинация относно имуномодулиращите лекарствени продукти. Липсват данни за вторично предаване на инфекции от живи ваксини на пациентите, получаващи тофацитиниб.

Съдържание на помощните вещества

Пропиленгликол

Този лекарствен продукт съдържа 2,39 mg пропиленгликол във всеки ml.

Примери за експозициите на пропиленгликол въз основа на дневни дози (вж. точка 4.2) са, както следва:

- Доза 3,2 mg два пъти дневно XELJANZ 1 mg/ml перорален разтвор, приложен на дете с тегло от 10 kg до < 20 kg, ще доведе до експозиция на пропиленглигол 1,53 mg/kg/ден.
- Доза 4 mg два пъти дневно XELJANZ 1 mg/ml перорален разтвор, приложен на дете с тегло от 20 kg до < 40 kg ще доведе до експозиция на пропиленглигол 0,96 mg/kg/ден.
- Доза 5 mg два пъти дневно XELJANZ 1 mg/ml перорален разтвор, приложен на дете с тегло ≥ 40 kg, ще доведе до експозиция на пропиленглигол от 0,60 mg/kg/ден.

Натриев бензоат

Този лекарствен продукт съдържа 0,9 mg натриев бензоат във всеки ml.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциал на други лекарствени продукти да повлияват фармакокинетиката (ФК) на тофацитиниб

Тъй като тофацитиниб се метаболизира от CYP3A4, съществува вероятност за взаимодействие с лекарствени продукти, които инхибират или индуцират CYP3A4. Експозицията на

тофацитиниб се повишава при едновременно приложение с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол) или когато приложението на едно или повече съпътстващи лекарствени продукти води до умерено инхибиране на CYP3A4 и мощно инхибиране на CYP2C19 (напр. флуконазол) (вж. точка 4.2).

Експозицията на тофацитиниб се понижава при едновременно приложение с мощни CYP индуктори (напр. рифампицин). Малко вероятно е самостоятелно инхибиторите на CYP2C19 или Р-глицопропротеините да променят значимо ФК на тофацитиниб.

Едновременното приложение с кетоконазол (силен CYP3A4 инхибитор), флуконазол (умерен CYP3A4 и мощен CYP2C19 инхибитор), такролимус (слаб CYP3A4 инхибитор) и циклоспорин (умерен CYP3A4 инхибитор) увеличават AUC на тофацитиниб, докато рифампицин (мощен CYP индуктор) понижава AUC на тофацитиниб. Едновременното приложение на тофацитиниб с мощни CYP индуктори (напр. рифампицин) може да доведе до загуба или намаляване на клиничния отговор (вж. фигура 1). Не се препоръчва едновременното приложение на мощни индуктори на CYP3A4 с тофацитиниб. Едновременното приложение с кетоконазол и флуконазол повишава C_{max} на тофацитиниб, а такролимус, циклоспорин и рифампицин понижават C_{max} на тофацитиниб. Съпътстващото приложение с MTX 15 – 25 mg веднъж седмично не оказва ефект върху ФК на тофацитиниб при пациенти с РА (вж. фигура 1).

Фигура 1. Влияние на други лекарствени продукти върху ФК на тофацитиниб



Забележка: Референтната група е с приложение на тофацитиниб самостоятелно.

^a Дозата на тофацитиниб трябва да бъде намалена до 5 mg филмирана таблетка веднъж дневно или еквивалентен перорален разтвор, базиран на теглото, при пациентите, получаващи 5 mg или еквивалентен перорален разтвор, базиран на теглото, два пъти дневно (вж. точка 4.2).

Потенциал на тофацитиниб да повлияе ФК на други лекарствени продукти

Едновременното приложение на тофацитиниб не повлиява ФК на пероралните контрацептиви, левоноргестрел и етинилестрадиол, при здрави доброволци от женски пол.

При пациенти с РА едновременно приложение на тофацитиниб с МТХ 15 – 25 mg веднъж седмично понижава АUC и C_{max} на МТХ със съответно 10% и 13%. Степента на понижение на експозицията на МТХ не налага промени в индивидуализираното прилагане на МТХ.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват адекватни данни и добре контролирани проучвания за употребата на тофацитиниб при бременни жени. Доказано е, че тофацитиниб е тератогенен при плъхове и зайци, както и че повлиява раждането и пери-/постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, употребата на тофацитиниб по време на бременност е противопоказана (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечение с тофацитиниб и в рамките на поне 4 седмици след последната доза.

Кърмене

Въз основа на публикуваните данни тофацитиниб се екскретира в кърмата при хора. Ефектите на тофацитиниб върху кърмачето от публикуваната литература и постмаркетинговите данни не са известни и информацията е ограничена до малък брой случаи без причинно-следствено свързани нежелани събития. Рискът за кърмачето не може да бъде изключен. Като предпазна мярка, употребата на тофацитиниб по време на кърмене е противопоказана (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Не са провеждани официални проучвания за потенциалния ефект върху фертилитета при хора. Тофацитиниб нарушава женския фертилитет, но не и мъжкия фертилитет при плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тофацитиниб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Ревматоиден артрит

Най-честите сериозни нежелани реакции са тежки инфекции (вж. точка 4.4). В популацията за дългосрочна безопасност при всички експозиции най-честите сериозни инфекции, съобщени при тофацитиниб, са пневмония (1,7%), херпес зостер (0,6%), инфекция на пикочните пътища (0,4%), целулит (0,4%), дивертикулит (0,3%) и апендицит (0,2%). По отношение на опортюнистичните инфекции, при тофацитиниб се съобщава за ТБ и други микобактериални инфекции, криптококи, хистоплазмоза, езофагеална кандидоза, мултидерматомен херпес зостер, инфекция с цитомегаловирус, инфекции с ВК вирус и листериоза. При някои пациенти

се наблюдава дисеминирано, а не локализирано заболяване. Възможни са и други сериозни инфекции, които не са съобщени в клиничните проучвания (напр. кокцидиоидомикоза).

Най-често съобщаваните нежелани реакции през първите 3 месеца при двойнослепи плацебо-контролирани или контролирани с МТХ клинични проучвания са главоболие (3,9%), инфекции на горните дихателни пътища (3,8%), вирусна инфекция на горните дихателни пътища (3,3%), диария (2,9%), гадене (2,7%) и хипертония (2,2%).

Частта на пациентите, при които лечението се прекратява поради нежелани реакции през първите 3 месеца на двойнослепите, плацебо-контролирани или МТХ-контролирани проучвания, е 3,8% за пациентите, приемащи тофацитиниб. Най-честите инфекции, водещи до прекратяване на лечението през първите 3 месеца в контролирани клинични проучвания, са херпес зостер (0,19%) и пневмония (0,15%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени в таблицата по-долу, са от клинични проучвания при възрастни пациенти с РА, ПсА и УК са представени по системно-органен клас (СОК) и категории по честота, дефинирани чрез използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 7: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	Много редки $< 1/10\,000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Пневмония Грип Херпес зостер Инфекция на пикочните пътища Синузит Бронхит Назофарингит Фарингит	Туберкулоза Дивертикулит Пиелонефрит Целулит Херпес симплекс Вирусен гастроентерит Вирусна инфекция	Сепсис Уросепсис Дисеминирана ТБ Бактериемия Пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i> Пневмококова пневмония Бактериална пневмония Цитомегаловирусна инфекция Бактериален артрит	Туберкулоза на централната нервна система Криптококов менингит Некротизиращ фасциит Енцефалит Стафилококова бактериемия Инфекция, причинена от <i>Mycobacterium avium</i> комплекс Атипична микобактериална инфекция	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Рак на белия дроб Немеланомен рак на кожата	Лимфом		

Системо-органен клас	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфопения Анемия	Левкопения Неутропения			
Нарушения на имунната система					Свръхчувствителност*; ангиоедем*; уртикария*
Нарушения на метаболизма и храненето		Дислипидемия Хиперлипидемия Дехидратация			
Психични нарушения		Безсъние			
Нарушения на нервната система	Главоболне	Парестезия			
Сърдечни нарушения		Инфаркт на миокарда			
Съдови нарушения	Хипертония	Венозна тромбоемболия**			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Диспнея Конгестия на синусите			
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка Повръщане Диария Гадене Гастрит Диспепсия				
Хепатобилиарни нарушения		Чернодробна стеатоза Повишени чернодробни ензими Повишени трансаминази Повишена гама глутамил-трансфераза	Отклонения в чернодробните функционални показатели		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Акне	Еритем Пруритус			
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Ставен оток Тендонит	Мускулно-скелетна болка		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток	Пирексия Умора			

Системо-органен клас	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Изследвания	Повишена креатин-фосфокиназа в кръвта	Повишен креатинин в кръвта Повишен холестерол в кръвта Повишен липопротеин с ниска плътност Наддаване на тегло			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Разтягане на лигамент Мускулно напрежение			

*Данни от спонтанни съобщения

**Венозна тромбоемболия включва БЕ, ДВТ и венозна тромбоза на ретината

Описание на избрани нежелани реакции

Венозна тромбоемболия

Ревматоиден артрит

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с ревматоиден артрит, които са на възраст 50 и повече години и са с поне един допълнителен сърдечносъдов (СС) рисков фактор, е наблюдавана ВТЕ с повишена и дозозависима честота при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с TNF инхибитори (вж. точка 5.1) . Повечето от тези събития са сериозни и някои завършват със смърт. Честотата (95% CI) на БЕ при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитори е съответно 0,17 (0,08 – 0,33), 0,50 (0,32 – 0,74) и 0,06 (0,01 – 0,17) пациенти със събития на 100 пациентогодини. В сравнение с TNF инхибитори коефициентът на риск (HR) за БЕ е съответно 2,93 (0,79 – 10,83) и 8,26 (2,49, 27,43) при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно (вж. точка 5.1). При лекувани с тофацитиниб пациенти, при които е наблюдавана БЕ, по-голямата част (97%) са с рискови фактори за ВТЕ.

Общи инфекции

Ревматоиден артрит

При контролирани клинични проучвания фаза 3, честотата на инфекциите в продължение на 0 – 3 месеца в групите на прием 5 mg два пъти дневно (общо 616 пациенти) и 10 mg два пъти дневно (общо 642 пациенти) тофацитиниб като монотерапия са съответно 16,2% (100 пациенти) и 17,9% (115 пациенти) в сравнение с 18,9% (23 пациенти) в групата на плацебо (общо 122 пациенти). В контролирани клинични проучвания фаза 3, при фоново лечение с DMARD, честотата на инфекции в продължение на 0–3 месеца в групата на 5 mg два пъти дневно (общо 973 пациенти) и 10 mg два пъти дневно (общо 969 пациенти) тофацитиниб плюс DMARD са съответно 21,3% (207 пациенти) и 21,8% (211 пациенти) в сравнение с 18,4% (103 пациенти) в групата на плацебо плюс DMARD (общо 559 пациенти).

Най-често съобщаваните инфекции са инфекции на горните дихателни пътища и назофарингит (съответно 3,7% и 3,2%).

Общата честота на инфекции при тофацитиниб в популацията за дългосрочна безопасност при всички експозиции (общо 4 867 пациенти) е 46,1 пациенти със събития на 100 пациентогодини (43,8 и 47,2 пациенти със събития за съответно 5 mg и 10 mg два пъти дневно). За пациентите на монотерапия (общо 1 750) честотата е 48,9 и 41,9 пациенти със събития на 100 пациентогодини за съответно 5 mg и 10 mg два пъти дневно. За пациентите на фоново лечение с DMARD (общо 3 117) честотата е 41,0 и 50,3 пациенти със събития на 100 пациентогодини за съответно 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

Сериозни инфекции

Ревматоиден артрит

В 6- и 24-месечните контролирани клинични проучвания, честотата на сериозни инфекции в групата на 5 mg два пъти дневно тофацитиниб като монотерапия е 1,7 пациенти със събития на 100 пациентогодини. В групата с 10 mg два пъти дневно тофацитиниб като монотерапия, честотата е 1,6 пациенти със събития на 100 пациентогодини; честотата е 0 събития на 100 пациентогодини в групата на плацебо, а честотата в групата на MTX е 1,9 пациенти със събития на 100 пациентогодини.

В проучвания с продължителност 6, 12 или 24 месеца, честотата на сериозни инфекции в групите с прием на 5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно тофацитиниб плюс DMARD са съответно 3,6 и 3,4 пациенти със събития на 100 пациентогодини в сравнение с 1,7 пациенти със събития на 100 пациентогодини, в групата на плацебо плюс DMARD.

В популацията за проучване на дългосрочна безопасност при всички експозиции, общите честоти на сериозните инфекции са съответно 2,4 и 3,0 пациенти със събития на 100 пациентогодини в групите на 5 mg и 10 mg два пъти дневно тофацитиниб. Най-честите сериозни инфекции включват пневмония, херпес зостер, инфекция на пикочните пътища, целулит, гастроентерит и дивертикулит. Съобщава се за случаи на опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

В голямо (N=4 362) рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА на възраст 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор се наблюдава дозозависимо повишение на честота на сериозни инфекции при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF (вж. точка 4.4).

Честотата (95% CI) на сериозни инфекции при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и инхибитори на TNF е съответно 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) и 2,44 (2,02; 2,92) пациенти със събития на 100 пациентогодини. В сравнение с инхибитори на TNF коефициентът на риск (HR) за сериозни инфекции е съответно 1,17 (0,92; 1,50) и 1,48 (1,17; 1,87) за тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и тофацитиниб 5 mg два пъти дневно.

Вирусна реактивация

Пациентите, лекувани с тофацитиниб, които са от японски и корейски произход, или пациентите с дългогодишен РА, които преди това са получавали две или повече биологични DMARD, или пациентите с абсолютен брой на лимфоцитите (ALC) по-нисък от 1000 клетки/mm³ или пациентите, лекувани с 10 mg два пъти дневно, могат да имат повишен риск от херпес зостер (вж. точка 4.4).

В голямо (N=4 362) рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, се наблюдава повишение на броя на случаите на херпес зостер при пациентите, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с TNF инхибитори. Честотата (95% CI) на херпес зостер при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF

инхибитори е съответно 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) и 1,18 (0,90; 1,52) пациенти със събития на 100 пациентогодини.

Лабораторни изследвания

Лимфоцити

В контролираните клинични проучвания при РА, потвърдени понижения на ALC под 500 клетки/mm³ се установяват при 0,3% от пациентите, а ALC между 500 и 750 клетки/mm³ при 1,9% от пациентите, общо при 5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно.

В популацията за проучване на дългосрочна безопасност при РА, потвърдените понижения на ALC под 500 клетки/mm³ се установяват при 1,3% от пациентите, а ALC между 500 и 750 клетки/mm³ при 8,4% от пациентите, общо за 5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно.

Потвърденият ALC под 750 клетки/mm³ се свързва с повишена честота на сериозни инфекции (вж. точка 4.4).

Неутрофили

В контролираните клинични проучвания при РА, потвърдените понижения на ANC под 1 000 клетки/mm³ се установяват при 0,08% от пациентите общо за 5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно. Липсват потвърдени понижения на ANC под 500 клетки/mm³, наблюдавани в която и да е терапевтична група. Няма ясна връзка между неутропенията и появата на сериозни инфекции.

В популацията с РА за проучване на дългосрочна безопасност, моделът и честотата на потвърдените понижения на ANC остават в съответствие с наблюденията в контролираните клинични проучвания (вж. точка 4.4).

Изследвания на чернодробните ензими

Потвърдени увеличения на чернодробните ензими с повече от 3 пъти горната граница на нормата (3x ULN) са наблюдавани нечесто при пациенти с РА. При тези пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими, промяната в схемата на лечение, като намаляване на дозата на съпътстващо DMARD, прекъсване на тофацитиниб или намаляване на дозата тофацитиниб, води до понижаване или нормализиране на чернодробните ензими.

В контролираната част на проучване фаза 3 при РА с монотерапия (0 – 3 месеца) (проучване I, вж. точка 5.1), повишение на ALT над 3x ULN се наблюдава при 1,65%, 0,41% и 0% от пациентите, получаващи съответно плацебо, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно. В това проучване, повишение на AST над 3x ULN се наблюдава при 1,65%, 0,41% и 0% от пациентите, получаващи съответно плацебо, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

В проучване фаза 3 при РА с монотерапия (0 – 24 месеца), (проучване VI, вж. точка 5.1), повишение на ALT над 3x ULN се наблюдава при 7,1%, 3,0% и 3,0% от пациентите, получаващи съответно MTX, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно. В това проучване, повишение на AST над 3x ULN се наблюдава при 3,3%, 1,6% и 1,5% от пациентите, получаващи съответно MTX, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

В контролираната част на проучвания фаза 3 при РА на фоново лечение с DMARD (0 – 3 месеца) (проучвания II – V, вж. точка 5.1), повишения на ALT над 3x ULN се наблюдават при 0,9%, 1,24% и 1,14% от пациентите, получаващи съответно плацебо, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно. В тези проучвания, повишение на AST над 3x ULN се наблюдава при 0,72%, 0,5% и 0,31% от пациентите, получаващи съответно плацебо, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

В дългосрочни проучвания при РА на продължителна монотерапия, повишения на ALT над 3 x ULN се наблюдават съответно при 1,1% и 1,4% от пациентите, получаващи тофацитиниб 5

mg и 10 mg два пъти дневно. Повишения на AST над 3 x ULN се наблюдават при < 1,0% в двете групи с прием на тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

В дългосрочни проучвания при РА на продължителна фонова терапия с DMARD, повишения на ALT над 3x ULN се наблюдават съответно при 1,8% и 1,6% от пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно. Повишения на AST над 3x ULN се наблюдават при < 1,0% в двете групи с прием на тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, са наблюдавани повишения на ALT по-големи или равни на 3 x ULN при 6,01%, 6,54% и 3,77% от пациентите, получаващи съответно тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитори. Повишения на AST по-големи или равни на 3 x ULN са наблюдавани при 3,21%, 4,57% и 2,38% от пациентите, получаващи съответно тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитори.

Липиди

Повишението на липидните параметри (общ холестерол, LDL холестерол, HDL холестерол, триглицериди) са оценени първо 1 месец след започване на тофацитиниб в контролирани двойнослепи клинични проучвания на РА. Наблюдавани са повишения в тази времева точка и те остават стабилни след това.

Промените на липидните параметри от изходните стойности до края на проучването (6 – 24 месеца) в контролираните клинични проучвания на РА са обобщени по-долу:

- Средният LDL холестерол се повишава с 15% в рамото на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и 20% в рамото на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно на месец 12, а на месец 24 се повишава с 16% в рамото с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и 19% в рамото с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.
- Средният HDL холестерол се повишава със 17% в рамото на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и 18% в рамото на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно на месец 12, а на месец 24 се повишава с 19% в рамото с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и 20% в рамото с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

При прекратяване на лечението с тофацитиниб, нивата на липидите се връщат до изходните стойности.

Средните стойности на съотношението LDL холестерол/HDL холестерол и на съотношението аполипопротеин В (ApoB)/ApoA1 са като цяло непроменени при пациентите, лекувани с тофацитиниб.

В контролирано клинично проучване при РА, повишените LDL холестерол и ApoB се понижават до нивата преди лечението в отговор на терапия със статини.

В популациите с РА за проучване на дългосрочна безопасност, повишението на липидните параметри остава в съответствие с тези, наблюдавани в контролираните клинични проучвания.

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, промените в липидните параметри от изходните стойности до 24 месеца са обобщени по-долу:

- Средният LDL холестерол се повишава с 13,80%, 17,04% и 5,50% при пациентите, получаващи съответно тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти

дневно и TNF инхибитор на месец 12. На месец 24 повишението е съответно 12,71%, 18,14% и 3,64%,

- Средният HDL холестерол се повишава с 11,71%, 13,63% и 2,82% при пациентите, получаващи съответно тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитор на месец 12. На месец 24 повишението е съответно 11,58%, 13,54% и 1,42%.

Инфаркт на миокарда

Ревматоиден артрит

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, честотата (95% CI) на инфаркт на миокарда с нелетален изход при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и инхибитори на TNF е съответно 0,37 (0,22 - 0,57), 0,33 (0,19 - 0,53) и 0,16 (0,07 - 0,31) пациенти със събития на 100 пациентогодини. Съобщено е за няколко случая на инфаркт на миокарда с летален изход с подобна честота при пациенти, лекувани с тофацитиниб, сравняван с инхибитори на TNF (вж. точки 4.4 и 5.1). Изискването на проучването е най-малко 1 500 пациенти да бъдат проследени в продължение на 3 години.

Злокачествени заболявания, с изключение на NMSC

Ревматоиден артрит

В голямо (N=4 362), рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, честотата (95% CI) на рак на белия дроб при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и инхибитори на TNF е 0,23 (0,12 - 0,40), 0,32 (0,18 - 0,51) и 0,13 (0,05 - 0,26) пациенти със събития на 100 пациентогодини (вж. точки 4.4 и 5.1). Изискването на проучването е най-малко 1 500 пациенти да бъдат проследени в продължение на 3 години.

Честотата (95% CI) на лимфом при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитори е съответно 0,07 (0,02 - 0,18), 0,11 (0,04 - 0,24) и 0,02 (0,00 - 0,10) пациенти със събития на 100 пациентогодини (вж. точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и ювенилен ПсА

Нежеланите реакции при пациентите с ЮИА в програмата за клинично разработване са сходни по тип и честота с реакциите, наблюдавани при възрастни пациенти с РА, с изключение на някои инфекции (грип, фарингит, синусит, вирусна инфекция) и стомашно-чревни или общи нарушения (коремна болка, гадене, повръщане, пирексия, главоболие, кашлица), които са по-чести в педиатричната популация с ЮИА. MTX е най-често използваното съпътстващо конвенционално синтетично DMARD (conventional synthetic DMARD, csDMARD) (на ден 1, 156 от 157 пациенти с прием на csDMARD приемат MTX). Има недостатъчно данни за профила на безопасност на тофацитиниб, използван съпътстващо с някакво друго csDMARD.

Инфекции

В двойнослепата част на основното проучване фаза 3 (проучване ЛА-I) инфекция е най-често съобщаваната нежелана реакция (44,3%). По принцип инфекциите са леки до умерени по тежест.

В интегрираната популация за безопасност 7 пациенти имат сериозни инфекции по време на лечението с тофацитиниб в рамките на съобщения период (до 28 дни след последната доза от изпитваното лекарство), което представлява честота 1,92 пациенти със събития на 100 пациентогодини: пневмония, епидурален емпием (със синусит и субпериостален абсцес),

пилонидална киста, апендицит, пиелонефрит, причинен от *Escherichia*, абсцес на крайник и инфекция на пикочните пътища.

В интегрираната популация за безопасност 3 пациенти са с несериозни събития на херпес зостер в рамките на съобщения интервал, което представлява коефициент на честота 0,82 пациенти със събития на 100 пациентогодини. Един (1) допълнителен пациент е със събитие на сериозен херпес зостер извън съобщения интервал.

Чернодробни събития

Изисква се пациентите в основното проучване на ЮИА да имат нива на AST и ALT под 1,5 пъти горната граница на нормата (ГГН), за да отговарят на критериите за включване. В интегрираната популация за безопасност 2 пациенти са с повишения на ALT ≥ 3 пъти ГГН при 2 последователни визити. Никое събитие не покрива критериите на закона на Ну (Nu's Law criteria). И двамата пациенти са на фонова терапия с МТХ и всяко събитие отзвучава след прекратяване на МТХ и окончателно прекратяване на тофацитиниб.

Лабораторни изследвания

Промените в лабораторните изследвания при пациентите с ЮИА в програмата за клинично разработване са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с РА. Изисква се пациентите в основното проучване на ЮИА да са с брой на тромбоцитите $\geq 100\,000$ клетки/ mm^3 , за да отговарят на критериите за включване; няма налична информация за пациенти с брой на тромбоцитите $< 100\,000$ клетки/ mm^3 преди започване на лечение с тофацитиниб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране се препоръчва пациентът да се наблюдава за признаци и симптоми на нежелани реакции. Липсва специфичен антидот при предозиране с тофацитиниб. Лечението трябва да е симптоматично и поддържащо.

Фармакокинетичните данни, получени при единична доза 100 mg и по-ниски от нея, при здрави доброволци, сочат че над 95% от приложената доза се очаква да се елиминира в рамките на 24 часа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори. Инхибитори на Янус киназата (JAK); АТС код: L04AF01

Механизъм на действие

Тофацитиниб е мощен, селективен инхибитор на фамилията JAK кинази. При ензимни тестове, тофацитиниб инхибира JAK1, JAK2, JAK3 и в по-малка степен Tyk2. За разлика от това, тофацитиниб има висока степен на селективност срещу други кинази в човешкия геном. В човешки клетки, тофацитиниб преференциално инхибира сигналите от хетеродимерните цитокинови рецептори, които се свързват с JAK3 и/или JAK1 с функционална селективност

спрямо цитокиновите рецептори, които сигнализират посредством двойки JAK2. Инхибирането на JAK1 и JAK3 от тофацитиниб отслабва сигналите на интерлевкините (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) и интерферони тип I и тип II, което води до модулиране на имунния и възпалителния отговор.

Фармакодинамични ефекти

При пациентите с РА, лечението до 6 месеца с тофацитиниб се свързва с дозозависими понижения на циркулиращите CD16/56+ клетки естествени убийци (NK), с оценени максимални понижения, проявяващи се приблизително 8 – 10 седмици след започване на лечението. Тези промени като цяло отзвучават в рамките на 2 – 6 седмици след прекратяване на лечението. Лечението с тофацитиниб се свързва с дозозависими повишения на броя на В клетките. Промените в броя на циркулиращите Т-лимфоцити и субпопулациите Т-лимфоцити (CD3+, CD4+ и CD8+) са малки и непостоянни.

След дългосрочно лечение (медиана на продължителността на лечението с тофацитиниб приблизително 5 години) броят на CD4+ и CD8+ показва медиана на понижение съответно с 28% и 27% от изходните стойности. За разлика от наблюдаваните понижения след краткосрочен прием, броят на CD16/56+ клетките естествени убийци показва медиана на повишение със 73% от изходните стойности. Броят на CD19+ В клетките не показва последващи повишения след дългосрочно лечение с тофацитиниб. Всички тези промени в различните подгрупи лимфоцити се възстановяват до изходни стойности след временно прекратяване на лечението. Липсват доказателства за връзка между сериозни или опортюнистични инфекции или херпес зостер и броя на различните подгрупи лимфоцити (вж. точка 4.2 за мониторирането на абсолютния брой на лимфоцитите).

Промените в общите серумни нива на IgG, IgM и IgA по време на 6-месечен прием на тофацитиниб при пациенти с РА са малки, не са дозозависими и са подобни на тези, наблюдавани при плацебо, което е показателно за липса на системно хуморално потискане.

След лечение с тофацитиниб при пациентите с РА се наблюдават бързи понижения на серумния С-реактивен протеин (CRP), които се поддържат през целия период на приема. Промените в CRP, наблюдавани при лечението с тофацитиниб, не са напълно обратими в рамките на 2 седмици след прекратяване, което показва по-голяма продължителност на фармакодинамичната активност в сравнение с полуживота.

Проучвания с ваксини

В контролирано, клинично проучване при пациенти с РА, започващи прием на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно или плацебо, броят на пациентите с отговор към противогрипна ваксина е сходен в двете групи: тофацитиниб (57%) и плацебо (62%). За пневмококова полизахаридна ваксина, броят на пациентите с отговор е както следва: 32% от пациентите, получаващи тофацитиниб и МТХ; 62% за монотерапия с тофацитиниб; 62% за монотерапия с МТХ и 77% за плацебо. Клиничната значимост на това не е известна, но подобни резултати са получени в отделно проучване на ваксини, с противогрипна и пневмококова полизахаридна ваксина при пациенти, получаващи дългосрочно тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

Проведено е контролирано проучване при пациенти с РА на фоново лечение с МТХ, имунизирани с жива атенюирана ваксина срещу херпес вирус 2 до 3 седмици преди започване на 12-седмично лечение с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или плацебо. Доказателства за хуморален и клетъчно-медиран отговор към VZV са наблюдавани на 6-тата седмица както при пациентите, получаващи тофацитиниб, така и при плацебо. Тези отговори са подобни на отговорите, наблюдавани при здрави доброволци на възраст 50 и повече години. При пациент, без анамнеза за предходна варицелна инфекция и без антиварицелни антитела на изходно ниво, се наблюдава дисеминиране на ваксиналния щам на варицела 16 дни след ваксинацията. Тофацитиниб е прекратен и пациентът се възстановява след лечение със стандартни дози

антивирусен лекарствен продукт. При този пациент след това се наблюдава силен, макар и забавен, хуморален и клетъчен отговор към ваксината (вж. точка 4.4).

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничен отговор

Програмата за тофацитиниб при ЮИА фаза 3 се състои от едно завършено изпитване фаза 3 (проучване ЛА-I [A3921104]) и едно текущо дългосрочно продължение (LTE) (A3921145) на изпитването. В тези проучвания са включени следните подгрупи от пациенти с ЮИА: пациенти с RF+ или RF- полиартрит, разширен олигоартрит, системен ЮИА с активен артрит и без настоящи системни симптоми (наричани набор данни за пЮИА) и две отделни подгрупи пациенти с ювенилен ПсА и артрит, свързан с ентезит (АСЕ). Популацията за ефикасност с ЮИА обаче включва само подгрупите с RF+ или RF-полиартрит или разширен олигоартрит; резултати, на базата на които не могат да се направят заключения, са наблюдавани в подгрупата на пациентите със системен ЮИА с активен артрит и без настоящи системни симптоми. Пациентите с ювенилен ПсА са включени като отделна подгрупа за ефикасност. Пациентите с АСЕ не са включени в анализа на ефикасността.

Всички отговарящи на критериите пациенти в проучване ЛА-I получават открито тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно или еквивалентен тофацитиниб перорален разтвор, базиран на теглото, два пъти дневно за 18 седмици (фаза на въвеждане); пациентите, които постигат отговор най-малко ЛА ACR30 в края на откритата фаза са рандомизирани (1:1) на активен тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки или тофацитиниб перорален разтвор, или плацебо в 26-седмичната двойносляпа, плацебо-контролирана фаза. Пациентите, които не постигат ЛА ACR30 отговор в края на откритата фаза на въвеждане или получават един епизод на обостряне на заболяването по което и да е време, са изключени от проучването. Общо 225 пациенти са включени в откритата фаза на въвеждане. От тях 173 (76,9%) пациенти отговарят на критериите за рандомизиране в двойносляпата фаза на активен тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки или базиран на теглото еквивалентен тофацитиниб перорален разтвор два пъти дневно (n = 88), или плацебо (n = 85). 58 (65,9%) пациенти в групата с тофацитиниб и 58 (68,2%) пациенти в групата на плацебо приемат МТХ по време на двойносляпата фаза, което е разрешено, но не се изисква по протокол.

133 пациенти с пЮИА [RF+ или RF- полиартрит и разширен олигоартрит] и 15 с ювенилен ПсА са рандомизирани в двойно-сляпата фаза на проучването и включени в анализите за ефикасност, представени по-долу.

Признаци и симптоми

Значително по-малък дял от пациентите с пЮИА в проучване ЛА-I, лекувани с тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно или базиран на теглото еквивалентен тофацитиниб перорален разтвор два пъти дневно, получават обостряне на седмица 44 в сравнение с пациентите на плацебо. Значително по-голям дял от пациентите с пЮИА, лекувани с тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки или базиран на теглото еквивалентен тофацитиниб перорален разтвор постигат отговори ЛА ACR30/50/70 в сравнение с пациентите на плацебо на седмица 44 (таблица 8).

При подтиповете на ЮИА, RF+ полиартрит, RF- полиартрит, разширен олигоартрит и юПсА появата на обостряне на заболяването и резултатите ЛА ACR30/50/70 са в полза на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо и са в съответствие с тези за общата популация на проучването.

При пациентите с пЮИА, които получават тофацитиниб 5 mg два пъти дневно със съпътстваща употреба на МТХ на ден 1 [n = 101 (76%)] и при пациентите на монотерапия с тофацитиниб [n = 32 (24%)] появата на обостряне на заболяването и резултатите ЛА ACR30/50/70 са в полза на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо. В допълнение, при пациентите с пЮИА с предходно лечение с биологични DMARD (biological DMARD, bDMARD) [n = 39

(29%)] и при тези, които не са лекувани преди това с bDMARD [n = 94 (71%)] появата на обостряне на заболяването и резултатите JIA ACR30/50/70 също са в полза на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо.

В проучване JIA-I на седмица 2 от откритата фаза на въвеждане, отговорът JIA ACR30 при пациенти с пЮИА е 45,03%.

Таблица 8: Първични и вторични крайни точки за ефикасност при пациенти с пЮИА на седмица 44* в проучване JIAI (всички p-стойности < 0,05)

Първична крайна точка (контролирана чрез грешка тип I)	Група на лечение	Честота на поява	Разлика (%) спрямо плацебо (95% CI)
Поява на обостряне на заболяването	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (N = 67)	28%	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Плацебо (N = 66)	53%	
Вторични крайни точки (контролирани чрез грешка тип I)	Група на лечение	Степен на отговор	Разлика (%) спрямо плацебо (95% CI)
JIA ACR30	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (N = 67)	72%	24,7 (8,50; 40,8)
	Плацебо (N = 66)	47%	
JIA ACR50	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (N = 67)	67%	20,2 (3,72; 36,7)
	Плацебо (N = 66)	47%	
JIA ACR70	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (N = 67)	55%	17,4 (0,65; 34,0)
	Плацебо (N = 66)	38%	
Вторична крайна точка (контролирана чрез грешка тип I)	Група на лечение	LS средна (SEM)	Разлика спрямо плацебо (95% CI)
Промяна спрямо изходното ниво на двойносляпата фаза на индекса за инвалидност CHAQ	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (N = 67; N = 46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Плацебо (N = 66; N = 31)	0,00 (0,04)	

ACR (American College of Rheumatology) = Американска колегия по ревматология; CHAQ (childhood health assessment questionnaire) = Въпросник за оценка на детското здраве; CI = доверителен интервал; LS = най-малките квадрати; n = брой на пациентите с наблюдение при визитата; N = общ брой на пациентите; JIA = ЮИА; SEM = стандартна грешка (осреднено)

* 26-седмичната двойносляпа фаза е от седмица 18 до седмица 44 на и след деня на рандомизиране.

Крайните точки, контролирани чрез грешка тип I, са изпитани в следния ред: обостряне на заболяването, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ индекс за инвалидност.

В двойнослепата фаза всеки от компонентите на отговора JIA ACR показва по-голямо подобрене спрямо изходното ниво на откритата фаза (ден 1) на седмица 24 и на седмица 44 при пациентите с пЮИА, лекувани с тофацитиниб перорален разтвор в доза 5 mg два пъти дневно или базиран на теглото еквивалент, два пъти дневно в сравнение с пациентите, получавали плацебо в проучване JIA-I.

Физическа функция и свързано със здравословното състояние качество на живот

Промените във физическата функция в проучване JIA-I са измерени чрез индекса за инвалидност CHAQ. Средната промяна от изходното ниво в двойнослепата фаза на индекса за инвалидност CHAQ при пациенти с пЮИА е значително по-ниска при тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно или базиран на теглото еквивалентен тофацитиниб перорален разтвор два пъти дневно в сравнение с плацебо на седмица 44 (таблица 8). Средната промяна от изходното ниво в двойнослепата фаза на индекса за инвалидност CHAQ е в полза на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо при подтиповете на ЮИА RF+ полиартрит, RF- полиартрит, разширен олигоартрит и юПсА и са сходни с тези за общата популация в проучването.

Дългосрочни контролирани данни за безопасност при РА

Проучването ORAL Surveillance (A3921133) е голямо (N = 4 362), рандомизирано, контролирано с активно вещество, постмаркетингово проучване за проследяване на безопасността при пациенти с ревматоиден артрит, които са на възраст 50 и повече години и имат поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор (СС рискови фактори са дефинирани като: настоящи пушачи, диагностицирана хипертония, захарен диабет, фамилен анамнез за преждевременна коронарна болест на сърцето, анамнез за коронарна артериална болест, включително анамнез за реваскуларизационна процедура, байпас на коронарна артерия с присадка (графт), инфаркт на миокарда, сърдечен арест, нестабилна стенокардия, остър коронарен синдром и наличие на извънставни прояви, свързани с РА, напр. възли, синдром на Sjögren, анемия при хронично заболяване, белодробни прояви). По-голямата част от пациентите на тофацитиниб (повече от 90%), които са настоящи или бивши пушачи, са с продължителност на тютюнопушене повече от 10 години и медиана съответно 35,0 и 39,0 години тютюнопушене. Изисква се пациентите да приемат установена доза метотрексат при включване в проучването; по време на проучването е разрешена корекция на дозата.

Пациентите са рандомизирани в отворено проучване на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или TNF инхибитори (TNF инхибиторът е или етанерцепт 50 mg веднъж седмично, или адалимумаб 40 mg през седмица) в съотношение 1:1:1. Съвместните първични крайни точки са установени злокачествени заболявания (с изключение на NMSC) и установени големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE); кумулативната честота и статистическата оценка на крайните точки били заслепени. Проучването е било зависимо от събития проучване, за което също така се изисквало проследяването на поне 1 500 пациенти за 3 години. Лечението с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно е било прекратено и пациентите преминават на 5 mg два пъти дневно, поради дозозависим сигнал за събития на венозна тромбоемболия (ВТЕ). За пациенти в терапевтичното рамо на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно данните, събрани преди и след промяна на дозата, са анализирани за тяхната първоначално рандомизирана терапевтична група.

Проучването не отговаря на критерия за неинфериорност за първичното сравнение между комбинираните дози тофацитиниб и инхибитора на TNF, тъй като горната граница на 95% CI за HR надвишава предварително определения критерий за неинфериорност 1,8 за установените MACE и установените злокачествени заболявания с изключение на NMSC.

Резултатите за потвърдени MACE, потвърдени злокачествени заболявания, с изключение на NMSC, и избрани други събития са предоставени по-долу.

MACE (включително инфаркт на миокарда) и венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Наблюдава се увеличаване броя на случаите на инфаркт на миокарда с нелетален изход при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с инхибитор на TNF. Наблюдавано е дозозависимо повишение на честотата на събития с ВТЕ при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с инхибитор на TNF (вж. точки 4.4 и 4.8).

Таблица 9: Честота и коефициент на риска при MACE, инфаркт на миокарда и венозна тромбоемболия

	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно ^a	Всички групи с тофацитиниб ^b	Инхибитор на TNF (TNFi)
MACE^b				
IR (95% CI) на 100 PY	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
ИМ с летален изход^b				
IR (95% CI) на 100 PY	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95% CI) срещу TNFi	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
ИМ с нелетален изход^b				
IR (95% CI) на 100 PY	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
HR (95% CI) срещу TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
ВТЕ^c				
IR (95% CI) на 100 PY	0,33 (0,19, 0,53)	0,70 (0,49, 0,99)	0,51 (0,38, 0,67)	0,20 (0,10, 0,37)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,66 (0,76, 3,63)	3,52 (1,74, 7,12)	2,56 (1,30, 5,05)	
БЕ^c				
IR (95% CI) на 100 PY	0,17 (0,08, 0,33)	0,50 (0,32, 0,74)	0,33 (0,23, 0,46)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95% CI) срещу TNFi	2,93 (0,79, 10,83)	8,26 (2,49, 27,43)	5,53 (1,70, 18,02)	
ДВТ^c				
IR (95% CI) на 100 PY	0,21 (0,11, 0,38)	0,31 (0,17, 0,51)	0,26 (0,17, 0,38)	0,14 (0,06, 0,29)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,54 (0,60, 3,97)	2,21 (0,90, 5,43)	1,87 (0,81, 4,30)	

^a Терапевтичната група с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно включва данни от пациенти, които са преминали от тофацитиниб 10 mg два пъти дневно към тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в резултат на модифициране на проучването.

^b Комбинация от тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

^c Въз основа на събития, настъпващи по време на лечението или в рамките на 60 дни след прекратяване на лечението.

^d Въз основа на събития, настъпващи по време на лечението или в рамките на 28 дни след прекратяване на лечението.

Съкращения: MACE = големи нежелани сърдечносъдови събития, MI = инфаркт на миокарда, ВТЕ = венозна тромбоемболия, БЕ = белодробна емболия, ДВТ = дълбока венозна тромбоза, TNFi = инхибитор на тумор-некротизиращия фактор, IR = честота, HR = коефициент на риск, CI = доверителен интервал, PY = пациентогодини, Inf = безкрайност

Следните прогностични фактори за развитието на ИМ (с летален и нелетален изход) са идентифицирани с помощта на мултивариантния модел на Cox с ретроспективен подбор: възраст ≥ 65 години, мъжки пол, настоящ или бивш пушач, анамнеза за диабет и анамнеза за коронарна артериална болест (която включва инфаркт на миокарда, коронарна болест на

сърцето, стабилна ангина пекторис или процедури, свързани с коронарната артерия) (вж. точки 4.4 и 4.8).

Злокачествени заболявания

Наблюдава се увеличаване на броя на случаите на злокачествените заболявания с изключение на NMSC, в частност рак на белия дроб, лимфом и повишение на честотата на NMSC при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с инхибитор на TNF.

Таблица 10: Честота и коефициент на риска при злокачествени заболявания^a

	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно^b	Всички групи с тофацитиниб^b	Инхибитор на TNF (TNFi)
Злокачествени заболявания, с изключение на NMSC				
IR (95% CI) на 100 PY	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Рак на белия дроб				
IR (95% CI) на 100 PY	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Лимфом				
IR (95% CI) на 100 PY	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
HR (95% CI) срещу TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
NMSC				
IR (95% CI) на 100 PY	0,61 (0,41, 0,86)	0,69 (0,47, 0,96)	0,64 (0,50, 0,82)	0,32 (0,18, 0,52)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,90 (1,04, 3,47)	2,16 (1,19, 3,92)	2,02 (1,17, 3,50)	

^a За злокачествени заболявания, с изключение на NMSC, рак на белия дроб и лимфом въз основа на събития, настъпващи по време на лечението или след прекратяване на лечението до края на проучването. За NMSC въз основа на събития, възникнали по време на лечение или в рамките на 28 дни след прекратяване на лечението.

^b Терапевтичната група с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно включва данни от пациенти, които са преминали от тофацитиниб 10 mg два пъти дневно към тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в резултат на модифициране на проучването.

^c Комбинация от тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

Съкращения: NMSC = немеланомен рак на кожата, TNF = инхибитор на тумор-некротизиращия фактор, IR = честота, HR = коефициент на риск, CI = доверителен интервал, PY = пациентогодини

Следните прогностични фактори за развитието на злокачествени заболявания с изключение на NMSC са идентифицирани с помощта на мултивариантния модел на Cox с ретроспективен подбор: възраст ≥ 65 години и настоящ или бивш пушач (вж. точки 4.4 и 4.8).

Смъртност

Наблюдавана е повишена смъртност при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с TNF инхибитори. Смъртността се дължи главно на сърдечносъдови събития, инфекции и злокачествени заболявания.

Таблица 11: Честота на смъртност^a и коефициент на риска

	Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно	Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно ^b	Всички групи с тофацитиниб ^b	TNF инхибитор (TNFi)
Смъртност (по всякаква причина)				
IR (95% CI) на 100 PY	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Летални инфекции				
IR (95% CI) на 100 PY	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Летални СС събития				
IR (95% CI) на 100 PY	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95% CI) срещу TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Летални злокачествени заболявания				
IR (95% CI) на 100 PY	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95% CI) срещу TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Въз основа на събития, настъпващи по време на лечението или в рамките на 28 дни след прекратяване на лечението.

^b За терапевтичната група с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно са включени данни от пациенти, които са преминали от тофацитиниб 10 mg два пъти дневно към тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в резултат на модифициране на проучването.

^c Комбинация от тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

Съкращения: TNF = тумор-некротизиращ фактор, IR = честота, HR = коефициент на риск, CI = доверителен интервал, PY = пациентогодини, СС = сърдечносъдов, Inf = безкрайност

5.2 Фармакокинетични свойства

ФК профил на тофацитиниб се характеризира с бърза абсорбция (пиковите плазмени концентрации се достигат в рамките на 0,5 – 1 час), бързо елиминиране (полуживот ~3 часа) и пропорционално на дозата повишаване на системната експозиция. Концентрациите в стационарно състояние се постигат до 24 – 48 часа с пренебрежимо кумулиране след приложение два пъти дневно.

Абсорбция и разпределение

Тофацитиниб се абсорбира добре, като пероралната бионаличност е 74%. Едновременното приложение на тофацитиниб с храни с високо съдържание на мазнини не води до промени в AUC, докато C_{max} се понижава с 32%. В клинични проучвания тофацитиниб е прилаган независимо от храненето.

След интравенозно приложение обемът на разпределение е 87 l. Приблизително 40% от циркулиращия тофацитиниб е свързан с плазмените протеини. Тофацитиниб се свързва предимно с албумин и не изглежда да се свързва с α1-кисел гликопротеин. Тофацитиниб се разпределя равномерно между червените кръвни клетки и плазмата.

Биотрансформация и елиминиране

Механизмите на клирънс за тофацитиниб са приблизително 70% чернодробен метаболизъм и 30% бъбречна екскреция на основното вещество. Метаболизмът на тофацитиниб се медира главно от CYP3A4 с незначително участие на CYP2C19. В радиоизотопно проучване при хора, повече от 65% от общата циркулираща радиоактивност се открива като непроменено активно вещество, като оставащите 35% се свързват с 8 метаболита, всеки допринасящ за по-малко от 8% от общата радиоактивност. Всички метаболити се наблюдават при животински видове и се предвижда да имат 10 пъти по-малка мощност от тофацитиниб за инхибиране на JAK1/3. Не се откриват доказателства за стереоконверсия в човешки проби. Фармакологичната активност на тофацитиниб е свързана с изходната молекула. *In vitro* тофацитиниб е субстрат на MDR1, но не и на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), OATP1B1/1B3 или OCT1/2.

Бъбречно увреждане

Участниците с леко (креатининов клирънс 50 – 80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30 – 49 ml/min) и тежко (креатининов клирънс < 30 ml/min) бъбречно увреждане имат съответно 37%, 43% и 123% по-висока AUC в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2). При участниците с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), приносът на диализата за общия клирънс на тофацитиниб е относително малък. След единична доза от 10 mg средната AUC при участници с ESRD въз основа на концентрациите, измерени на ден без диализа, е приблизително 40% (90% доверителни интервали: 1,5 – 95%) по-висока в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция. В клинични проучвания тофацитиниб не е оценен при пациенти с изходни стойности на креатининов клирънс (изчислени по формулата на Cockcroft-Gault) под 40 ml/min (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Участниците с леко (Child Pugh A) и умерено (Child Pugh B) чернодробно увреждане имат съответно 3% и 65% по-висока AUC в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. В клинични проучвания тофацитиниб не е оценен при участници с тежко (Child Pugh C) чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4) или при пациенти с положителен резултат от скрининг за хепатит В или С.

Взаимодействия

Тофацитиниб не е инхибитор или индуктор на CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4) и не е инхибитор на UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7). Тофацитиниб не е инхибитор на MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 или MRP при клинично значими концентрации.

Фармакокинетика при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

Популационният ФК анализ, базиран на резултатите от тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно и еквивалентен тофацитиниб перорален разтвор, базиран на теглото, два пъти дневно показва, че клирънсът и обемът на разпределение на тофацитиниб намаляват с понижаване на телесното тегло при пациенти с ЮИА. Наличните данни показват, че няма клинично значими разлики в експозицията на тофацитиниб (AUC) въз основа на възрастта, расата, пола, типа на пациента или изходната тежест на заболяването. Вариационността между участниците (коефициент на вариация в проценти) на (AUC) е изчислена приблизително на 24%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В неклинични проучвания са наблюдавани ефекти върху имунната и хемопоестичната система, които се отдават на фармакологичните свойства (JAK инхибиране) на тофацитиниб. Вторични ефекти от имunosупресия, като бактериални и вирусни инфекции и лимфом, се наблюдават при клинично значими дози. Лимфом се наблюдава при 3 от 8 възрастни маймуни при нива, 6- или

3-кратно по-високи от нивата на клинична експозиция на тофацитиниб (AUC на несвързаното вещество при хора при доза от 5 mg или 10 mg два пъти дневно), и при 0 от 14 млади маймуни при нива, 5- или 2,5-кратно по-високи от нивата на клинична експозиция от 5 mg или 10 mg два пъти дневно. Нивото без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL) на експозицията при маймуни за лимфоми е приблизително 1- или 0,5-кратно на нивото на клиничната експозиция от 5 mg или 10 mg два пъти дневно. Другите находки при дози, превишаващи експозициите при хора, включват ефекти върху чернодробната и стомашно-чревната система.

Тофацитиниб не е мутагенен или генотоксичен, въз основа на резултатите от серии от *in vitro* и *in vivo* тестове за генни мутации и хромозомни аберации.

Канцерогенният потенциал на тофацитиниб е оценен в 6-месечно проучване за канцерогенност при трансгенни *gasH2* мишки и 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове. Тофацитиниб не е канцерогенен при мишки при експозиции до 38 или 19 пъти нивото на клинична експозиция при 5 mg или 10 mg два пъти дневно. Наблюдавани са доброкачествени тумори на тестикуларните интерстициални клетки (на Leydig) при плъхове: доброкачествените тумори на клетките на Leydig при плъхове не се свързват с риск за тумори на клетките на Leydig при хора. Хиберноми (злокачествени образувания на кафявата мастна тъкан) се наблюдават при женски плъхове при експозиции, по-големи или равни на 83 или 41 пъти нивото на клинична експозиция при 5 mg или 10 mg два пъти дневно. Доброкачествени тимомы се наблюдават при женски плъхове при експозиция равна на 187 или 94 пъти нивото на клинична експозиция при 5 mg или 10 mg два пъти дневно.

Доказано е, че тофацитиниб е тератогенен при плъхове и зайци, както и че повлиява фертилитета при женски плъхове (намалена честота на бременност; намаляване броя на жълтите тела, местата на имплантиране и жизнеспособните фетуси, както и увеличаване на ранните резорбции), раждането и перипостнаталното развитие. Тофацитиниб не оказва ефект върху фертилитета при мъжки животни, подвижността на сперматозоидите или концентрацията на спермата. Тофацитиниб се екскретира в млякото при плъхове в период на лактация в концентрации приблизително 2 пъти тези в серума от 1 до 8 часа след прием на дозата. В проучвания, проведени при ювенилни плъхове и маймуни, няма свързани с тофацитиниб ефекти върху костното развитие при мъжки или женски животни при експозиции, сходни с тези, постигнати при одобрените дози при хора.

Не са наблюдавани свързани с тофацитиниб находки в проучвания при ювенилни животни, които да показват по-висока чувствителност при педиатричната популация в сравнение с възрастни. В проучване на фертилитета при ювенилни плъхове няма данни за токсичност за развитието, ефекти върху половото съзряване, а също така не са получени данни за репродуктивна токсичност (чифтосване и фертилитет) след полова зрялост. В 1-месечно проучване при ювенилни плъхове и 39-седмично проучване при ювенилни маймуни са наблюдавани ефекти, свързани с тофацитиниб, върху имунните и хематологичните параметри, които съответстват на тези при JAK1/3 и JAK2 инхибиране. Тези ефекти са обратими и съответстват на наблюдаваните и при възрастни животни при подобни експозиции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аромат на грозде [съдържащ пропиленгликол (E1520), глицерин (E422) и естествени аромати]
Хлороводородна киселина
Млечна киселина (E270)
Пречистена вода
Натриев бензоат (E211)
Сукралоза (E955)
Ксилитол (E967)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност след първоначално отваряне

Трябва да се изхвърли след 60 дни от първоначалното отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната бутилка и опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.6 Вид и съдържание на опаковката

Бели на цвят бутилки от HDPE 250 ml, съдържащи 240 ml перорален разтвор, със защитена от деца полипропиленова капачка с PP слой, индукционно запечатана с алуминиево фолио и 5 ml дозираща спринцовка за перорални форми, градуирана до 3,2 ml, 4 ml и 5 ml.

Системата за затваряне на опаковката включва адаптер за бутилка от полиетилен с ниска плътност (LDPE), поставящ се чрез натискане (PIBA).

Вид опаковка: всяка опаковка съдържа една бутилка, един адаптер за бутилка, поставящ се чрез натискане, и една дозираща спринцовка за перорални форми.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1178/015

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 март 2017 г.

Дата на последно подновяване: 04 март 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара на XELJANZ във всяка държава-членка, ПРУ трябва да съгласува с националните компетентни власти съдържанието и формата на обучителната програма, включително начин на комуникация, форми за разпространение и всички други аспекти на

програмата. ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която XELJANZ се предлага на пазара, на медицинските специалисти, които възнамеряват да предписват XELJANZ, е предоставен обучителен пакет.

Основната цел на програмата е да се повиши осведомеността относно рисковете, свързани с продукта, особено по отношение на сериозните инфекции, венозна тромбоемболия (дълбока венозна тромбоза [ДВТ] и белодробна емболия [БЕ]), сърдечносъдов риск (изключващ инфаркт на миокарда [ИМ]), риска за ИМ, херпес зостер, туберкулоза (ТБ) и други опортюнистични инфекции, злокачествени заболявания (включително лимфом и рак на белия дроб), стомашно-чревни перфорации, интерстициално белодробно заболяване и абнормни лабораторни показатели.

Във всяка държава-членка, в която XELJANZ се маркетира, ПРУ трябва да гарантира всички медицински специалисти и пациенти/болногледачи, които се очаква да предписват или употребяват XELJANZ, да имат достъп/да получат следния обучителен пакет:

- Обучителен материал за лекаря
- Информационен пакет за пациента
- **Обучителният материал за лекаря** трябва да съдържа:
 - Кратка характеристика на продукта
 - Ръководство за медицинските специалисти
 - Контролен списък за предписващия
 - Сигнална карта за пациента
 - Препратка към уебсайт с обучителния материал и сигналната карта за пациента
- **Ръководството за медицинските специалисти** трябва да съдържа следните ключови елементи:
 - Съответната информация за опасенията във връзка с безопасността, включени в допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум (напр. сериозност, тежест, честота, време до настъпване, обратимост на нежеланите събития, където е приложимо)
 - Данни за популацията с повишен риск за опасенията във връзка с безопасността, разгледани от допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум (напр. противопоказания, рискови фактори, повишен риск при взаимодействия с определени лекарства)
 - Данни за популациите с повишен риск от ВТЕ, от сърдечносъдов риск, включително ИМ, и от злокачествено заболяване (включително лимфом и рак на белия дроб)
 - Данни за употребата на XELJANZ при пациенти на възраст 65 и повече години, включващи информация относно специфичните рискове при тази популация (напр. сериозни инфекции, инфаркт на миокарда, злокачествено заболяване, смъртност по всякаква причина) и данни как в клиничната практика да се сведат до минимум рисковете от употребата на тофацитиниб при пациенти на 65 и повече години, т.е. препоръката, че тофацитиниб трябва да се използва при пациенти на 65 и повече години, само при липса на подходящи алтернативи за лечение
 - Подробности как да се сведат до минимум опасенията във връзка с безопасността, разгледани от допълнителните мерки за минимизиране на риска, чрез подходящо наблюдение и управление (напр. кои пациенти могат да получат лекарството, какво да се прави, какво да не се прави и кой е най-вероятно да бъде засегнат в зависимост от различните сценарии, като например кога да се ограничи или спре предписването/приема, как да се прилага лекарството, кога да се повиши/понижи дозата, в зависимост от лабораторните показатели, признаци и симптоми)
 - Данни как в клиничната практика да се сведат до минимум рисковете от ВТЕ, от сърдечносъдов риск, включително ИМ, и от злокачествено заболяване (включително лимфом, рак на белия дроб и NMSC), т.е.

- ВТЕ: тофацитиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни рискови фактори за ВТЕ.
 - МАСЕ и ИМ: при пациенти на възраст 65 и повече години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи, както и пациенти с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови рискови фактори, тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.
 - Злокачествени заболявания: при пациенти на възраст над 65 и повече години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи, както и пациенти с други рискови фактори за злокачествени заболявания (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване, различно от успешно лекуван немеланомен рак на кожата) тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.
 - Дозировка за поддържащо лечение при УК: тофацитиниб 10 mg два пъти дневно не се препоръчва за поддържащо лечение при пациенти с УК, които имат известни рискови фактори за ВТЕ, МАСЕ и злокачествено заболяване, освен ако липсва подходяща алтернатива за лечение.
- Основни послания, които трябва да се предадат при консултирането на пациентите
 - Инструкции как да се овладеят възможни нежелани реакции
 - Информация за BSRBR, ARTIS, RABBIT, BIODABASER, регистрите при УК и регистрите за полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА) и ювенилен псориазичен артрит (ПсА) и значението на приноса към тях
 - Ваксинации, които да бъдат направени преди лечението, тъй като не се препоръчва да се прилагат живи ваксини заедно с тофацитиниб.
- **Контролният списък за предписващия** трябва да съдържа следните основни послания:
 - Списък с изследвания, които да бъдат направени по време на първоначалния скрининг и проследяването на пациента
 - Ваксинации, които да бъдат направени преди лечението
 - Конкретна справка за факта, че пациентът е информиран и разбира, че тофацитиниб е противопоказан по време на бременност и кърмене и жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с тофацитиниб и за поне 4 седмици след последната доза
 - Трябва да се обясни на пациента ползата/рискът от тофацитиниб като трябва да бъде дадена сигнална карта за пациента и тя да бъде обсъдена с него
 - Съпътстващи заболявания, при които се препоръчва да се подходи с внимание при прилагането на XELJANZ и състояния, при които XELJANZ не бива да се прилага
 - Указания за свеждане до минимум на риска от сърдечносъдови събития, включително ИМ и злокачествено заболяване (включително лимфом, рак на белия дроб и NMSC), т.е.
 - МАСЕ и ИМ: при пациенти на възраст 65 и повече години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи, както и пациенти с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови рискови фактори тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.
 - Злокачествени заболявания: при пациенти на възраст 65 и повече години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи, както и пациенти с други рискови фактори за злокачествени заболявания (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване, различно от успешно лекуван немеланомен рак на кожата) тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

- Указания, че при пациенти на възраст 65 и повече години тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.
 - Списък от лекарства, чиято съпътстваща употреба не е съвместима с лечението с XELJANZ
 - Необходимостта да се дискутират с пациентите рисковете, свързани с употребата на XELJANZ, особено по отношение на смъртност по всякаква причина, инфекции, венозна тромбоемболия (дълбока венозна тромбоза [ДВТ] и белодробна емболия [БЕ]), сърдечносъдов риск (с изключение на ИМ), риска за ИМ, херпес зостер, туберкулоза (ТБ) и други опортюнистични инфекции, злокачествени заболявания (включително лимфом и рак на белия дроб), стомашно-чревни перфорации, интерстициално белодробно заболяване и абнормни лабораторни показатели
 - Необходимостта да се мониторира признаци и симптоми и абнормни лабораторни показатели за ранно идентифициране на гореописаните рискове
- **Сигналната карта за пациента** трябва да съдържа следните ключови послания:
 - Предупреждение за медицинските специалисти, лекуващи пациента по всяко време, включително и при спешни състояния, че пациентът приема XELJANZ.
 - Лечението с XELJANZ може да повиши риска от инфекции, злокачествени заболявания (включително рак на белия дроб, лимфом) и немеланомен рак на кожата.
 - Пациентите трябва да информират медицинските специалисти, ако планират ваксинация или забременяване.
 - Признаци или симптоми на следните състояния, които представляват опасения във връзка с безопасността и/или кога трябва да се търси медицинска помощ: инфекции, венозна тромбоемболия (дълбока венозна тромбоза [ДВТ] и белодробна емболия [БЕ]), инфаркт на миокарда (ИМ), реактивиране на херпес зостер, злокачествени заболявания (включително рак на белия дроб, лимфом), немеланомен рак на кожата, повишаване на трансаминазите и потенциал за лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане, стомашно-чревна перфорация, интерстициална белодробна болест, повишена имunosупресия, когато се прилага в комбинация с биологични лекарства и имunosупресори, включително средства, понижаващи броя на В-лимфоцитите, повишен риск от нежелани събития, в случаите, когато XELJANZ се прилага в комбинация с метотрексат, влияние при бременност и върху плода, приложение при кърмене, влияние върху ефикасността на ваксините и употребата на живи/атенюирани ваксини.
 - Данни за контакт с медицинския специалист
- **Уебсайт хранилището** трябва да съдържа:
 - Обучителния материал в електронен вариант
 - Сигналната карта за пациента в електронен вариант
- **Информационният пакет за пациента** трябва да съдържа:
 - Листовка за пациента
 - Сигнална карта за пациента
 - Указания за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 5 MG БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XELJANZ 5 mg филмирани таблетки
тофацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Другите вещества включват лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки
112 филмирани таблетки
182 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1178/003 56 филмирани таблетки
EU/1/17/1178/004 182 филмирани таблетки
EU/1/17/1178/014 112 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

XELJANZ 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР ЗА 5 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XELJANZ 5 mg таблетки
тофацитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG (лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ПЪРВИЧНА ОПАКОВКА - 5 MG БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XELJANZ 5 mg филмирани таблетки
тофацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Другите вещества включват лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки
180 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1178/001 60 филмирани таблетки
EU/1/17/1178/002 180 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

XELJANZ 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 10 MG БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XELJANZ 10 mg филмирани таблетки
тофацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Другите вещества включват лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки
112 филмирани таблетки
182 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1178/007 56 филмирани таблетки
EU/1/17/1178/008 112 филмирани таблетки
EU/1/17/1178/009 182 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

XELJANZ 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР ЗА 10 MG ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XELJANZ 10 mg таблетки
тофацитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG (лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ПЪРВИЧНА ОПАКОВКА – 10 MG БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XELJANZ 10 mg филмирани таблетки
тофацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Другите вещества включват лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки
180 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1178/005 60 филмирани таблетки
EU/1/17/1178/006 180 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

XELJANZ 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 11 MG БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XELJANZ 11 mg таблетки с удължено освобождаване
тофацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 11 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Другите вещества включват сорбитол (E420). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки с удължено освобождаване
91 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.
Да не се разтрошават, разделят или дъвчат.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Веднъж дневно

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1178/012 28 таблетки с удължено освобождаване
EU/1/17/1178/013 91 таблетки с удължено освобождаване

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

XELJANZ 11 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР ЗА 11 MG ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XELJANZ 11 mg таблетки с удължено освобождаване
тофацитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ЗА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА ЗА 11 MG БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XELJANZ 11 mg таблетки с удължено освобождаване
тофацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 11 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Другите вещества включват сорбитол (E420). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки с удължено освобождаване
90 таблетки с удължено освобождаване
2 сушителя силикагел

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.
Да не се разтрошават, разделят или дъвчат.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Веднъж дневно
Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1178/010 30 таблетки с удължено освобождаване
EU/1/17/1178/011 90 таблетки с удължено освобождаване

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

XELJANZ 11 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XELJANZ 1 mg/ml перорален разтвор
тофацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml перорален разтвор съдържа 1 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа пропиленгликол (E1520), натриев бензоат (E211). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

240 ml перорален разтвор

Една бутилка перорален разтвор, един адаптер, поставящ се чрез натискане, и една дозираща спринцовка за перорални форми

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Изхвърлете след 60 дни от първоначалното отваряне.
Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка и опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1178/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

XELJANZ 1 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XELJANZ 1 mg/ml перорален разтвор
тофацитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml перорален разтвор съдържа 1 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа пропиленгликол (E1520), натриев бензоат (E211). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

240 ml перорален разтвор

Една бутилка с перорален разтвор, един адаптер, поставящ се чрез натискане, и една дозираща спринцовка за перорални форми

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Изхвърлете след 60 дни от първоначалното отваряне.

Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка и опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1178/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента
XELJANZ 5 mg филмирани таблетки
XELJANZ 10 mg филмирани таблетки
тофацитиниб (tofacitinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В допълнение към тази листовка Вашият лекар ще Ви предостави сигнална карта за пациента, съдържаща важна информация за безопасността, с която трябва да сте запознати, преди да Ви бъде приложен XELJANZ, както и по време на лечението с XELJANZ. Винаги носете с Вас сигналната карта за пациента.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява XELJANZ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете XELJANZ
3. Как да приемате XELJANZ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате XELJANZ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява XELJANZ и за какво се използва

XELJANZ е лекарство, което съдържа активното вещество тофацитиниб.

XELJANZ се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:

- ревматоиден артрит
- псориаатичен артрит
- улцерозен колит
- анкилозиращ спондилит
- полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и ювенилен псориаатичен артрит

Ревматоиден артрит

XELJANZ се използва за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит – продължително протичащо заболяване, което причинява основно болка и оток на ставите.

XELJANZ се използва заедно с метотрексат, когато предходното лечение на ревматоиден артрит не е било достатъчно или не е било понесено добре. XELJANZ може също да се приема самостоятелно, в случаите когато лечението с метотрексат не се понася добре или то не е препоръчително.

Доказано е, че XELJANZ намалява болката и подуването на ставите и подобрява способността за извършване на ежедневни дейности, когато се прилага самостоятелно или заедно с метотрексат.

Псориатичен артрит

XELJANZ се използва за лечение на възрастни пациенти със заболяване, наречено псориатичен артрит. То е възпалително заболяване на ставите, което често е придружено от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви бъде дадено друго лекарство за лечение на Вашия псориатичен артрит. Ако при Вас не се получи достатъчно добър отговор или се наблюдава непоносимост, може да Ви бъде приложен XELJANZ за намаляване на признаците и симптомите на активен псориатичен артрит и подобряване на възможността за извършване на ежедневни дейности.

XELJANZ се използва заедно с метотрексат за лечение на възрастни пациенти с активен псориатичен артрит.

Анкилозиращ спондилит

XELJANZ се използва за лечение на заболяване, наречено анкилозиращ спондилит. Това е възпалително заболяване на гръбначния стълб.

Ако имате анкилозиращ спондилит, Вашият лекар може да Ви назначи първоначално други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от лечението с тези лекарства, ще Ви бъде предписан XELJANZ. XELJANZ ще Ви помогне, като намали болката в гърба Ви и подобри Вашата физическа активност. Тези ефекти ще подпомогнат Вашите ежедневни дейности и така ще подобрят качеството Ви на живот.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво. XELJANZ се използва при възрастни пациенти за намаляване на признаците и симптомите на улцерозен колит, когато при Вас не се получи достатъчно добър отговор или се наблюдава непоносимост към предходно лечение на улцерозен колит.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и ювенилен псориатичен артрит

XELJANZ се използва за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит – продължително протичащо заболяване, което предизвиква основно болка и оток на ставите, при пациенти на възраст 2 и повече години.

XELJANZ също така се използва за лечение на ювенилен псориатичен артрит – представлява възпалително заболяване на ставите, често придружавано от псориазис, при пациенти на възраст 2 и повече години.

XELJANZ може да се използва заедно с метотрексат, когато предходното лечение за полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит или ювенилен псориатичен артрит не е достатъчно или не е било понесено добре. XELJANZ може също да се приема самостоятелно в случаите, когато лечението с метотрексат не се понася добре или то не е препоръчително.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете XELJANZ

Не приемайте XELJANZ

- ако сте алергични към тофацитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате тежка инфекция, като например инфекция на кръвта или активна туберкулоза
- ако сте информирани, че имате тежки чернодробни проблеми, включително цироза (белези по черния дроб)
- ако сте бременна или кърмите

Ако не сте сигурни за каквато и да е част от горепосочената информация, свържете се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете XELJANZ:

- ако мислите, че имате инфекция или **симптоми на инфекция**, като повишена температура, изпотяване, втрисане, мускулни болки, кашлица, задух, нови хрипки или промени в хрипките, загуба на тегло, топла или зачервена или болезнена кожа, или рани по тялото, трудно или болезнено преглъщане, диария или стомашна болка, парене при уриниране или по-често от нормалното уриниране, усещане за силна умора
- ако имате някакво **заболяване, което увеличава вероятността от инфекция** (напр. диабет, ХИВ/СПИН или слаба имунна система)
- ако имате **някакъв вид инфекция**, лекувате се от каквато и да е инфекция или имате инфекции, които непрекъснато се възобновяват. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако не се чувствате добре. XELJANZ може да намали способността на организма Ви да се бори с инфекции и може да влоши съществуващи инфекции или да увеличи вероятността да получите нова инфекция.
- ако в момента боледувате или сте боледували от **туберкулоза**, или сте били в близък контакт с лице с туберкулоза. Вашият лекар ще Ви изследва за туберкулоза преди да започнете лечение с XELJANZ и може да проведе и повторно изследване по време на лечението.
- ако имате някакво **хронично белодробно заболяване**
- ако имате **чернодробни проблеми**
- ако в момента боледувате или сте боледували от **хепатит В или хепатит С** (вируси, които засягат черния дроб). Вирусът може да се активира, докато приемате XELJANZ. Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за хепатит, преди да започнете лечението с XELJANZ и докато приемате XELJANZ.
- ако сте на **възраст 65 и повече години**, ако някога сте имали **някакъв вид раково заболяване**, както и ако сте **настоящ или бивш пушач**. XELJANZ може да повиши риска от определени видове ракови заболявания. Съобщава се за раково заболяване на белите кръвни клетки, рак на белия дроб и други видове ракови заболявания (например на млечната жлеза, кожата, простатата и панкреаса) при пациенти, лекувани с XELJANZ. Ако развиете раково заболяване, докато приемате XELJANZ, Вашият лекар ще прецени дали да прекрати лечението с XELJANZ.
- ако имате **известен риск за счупвания**, напр. ако сте на възраст 65 и повече години, ако сте жена или приемате кортикостероиди (напр. преднизон).
- Наблюдавани са случаи на **немеланомен рак на кожата** при пациенти, приемащи XELJANZ. Вашият лекар може да препоръча извършване на редовни прегледи на кожата, докато приемате XELJANZ. Ако по време на или след лечението се появят нови кожни лезии или ако съществуващи лезии променят вида си, кажете на Вашия лекар.
- ако сте имали **дивертикулит** (вид възпаление на дебелото черво) или **язви на стомаха или червата** (вижте точка 4)
- ако имате **бъбречни проблеми**
- ако **планирате да се ваксинирате**, уведомете Вашия лекар. Определени видове ваксини не трябва да се прилагат, когато се приема XELJANZ. Преди да започнете прием на XELJANZ, трябва да са Ви направени всички препоръчителни ваксини. Вашият лекар ще реши дали трябва да получите ваксинация срещу херпес зостер.
- ако имате **проблеми със сърцето, високо кръвно налягане, висок холестерол, както и ако сте настоящ или бивш пушач**.

Има съобщения за пациенти, лекувани с XELJANZ, при които са се образували кръвни съсиреци в белите дробове или вените. Вашият лекар ще оцени риска при Вас да развиете кръвни съсиреци в белите дробове или вените и ще определи дали XELJANZ е подходящ за Вас. Ако вече сте имали проблеми с образуването на кръвни съсиреци в белите дробове и вените, или имате повишен риск за това (например: ако имате значително наднормено тегло, ако имате рак, проблеми със сърцето, диабет, получили сте сърдечен инфаркт (в рамките на предходните 3 месеца), скорошна голяма хирургична операция, ако използвате хормонални контрацептиви/хормонозаместителна терапия, ако при Вас или Ваш близък роднина е

установен дефект в кръвосъсирването), ако сте в напреднала възраст, или ако пушите в момента или сте пушили в миналото, Вашият лекар може да реши, че XELJANZ не е подходящ за Вас.

Незабавно разговаряйте с Вашия лекар:

- ако усетите **недостиг на въздух или затруднено дишане, болка в гърдите или горната част на гърба, подуване на крак или ръка, болка или чувствителност в крака, или зачервяване, или промяна в цвета на крака или ръката**, докато приемате XELJANZ, тъй като това може да са признаци на съсирек в белите дробове или вените.
- ако получите **внезапни промени в зрението** (замъглено зрение, частична или пълна загуба на зрение), тъй като това може да е признак на кръвни съсиреци в очите.
- ако развиете **признаци и симптоми на сърдечен инфаркт**, включително силна болка или стягане в гърдите (която може да се разпространи към ръцете, челюстта, шията, гърба), задух, студена пот, леко замаяване или внезапна замаяност. Има съобщения за пациенти, лекувани с XELJANZ, които са имали проблем със сърцето, включително сърдечен инфаркт. Вашият лекар ще оцени риска при Вас да развиете проблем със сърцето и ще определи дали XELJANZ е подходящ за Вас.
- ако Вие, Вашият партньор(ка) или лицето, полагащо грижи за Вас забележите новопоявили се или влошаващи се симптоми, включително обща мускулна слабост, нарушения на зрението, промени в мисленето, паметта и ориентацията, водещи до обърканост, или личностни промени, незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като те може да са симптоми на много рядка, сериозна инфекция на мозъка, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).

Допълнителни проследяващи изследвания

Вашият лекар ще извърши кръвни изследвания, преди да започнете да приемате XELJANZ, както и след 4 до 8 седмици лечение и след това на всеки 3 месеца, за да се установи дали имате нисък брой бели кръвни клетки (неутрофили или лимфоцити) или нисък брой червени кръвни клетки (анемия).

Не трябва да приемате XELJANZ, ако броят на Вашите бели кръвни клетки (неутрофили или лимфоцити) или червени кръвни клетки е твърде нисък. При необходимост, Вашият лекар може да прекъсне лечението Ви с XELJANZ, за да намали риска от инфекция (брой бели кръвни клетки) или анемия (брой червени кръвни клетки).

Вашият лекар може да извърши и други изследвания, например проверка на нивата на холестерола в кръвта Ви или да проследи състоянието на черния Ви дроб. Вашият лекар трябва да изследва нивата на холестерол 8 седмици, след като започнете да приемате XELJANZ. Вашият лекар трябва да извършва периодично изследвания на черния дроб.

Старческа възраст

Честотата на инфекции, някои от които може да са сериозни, е по-висока при пациенти на възраст на 65 и повече години. Информирайте Вашия лекар веднага след като забележите каквито и да е признаци или симптоми на инфекции.

Пациентите на възраст 65 и повече години може да са изложени на повишен риск от инфекции, сърдечен инфаркт и някои видове ракови заболявания. Вашият лекар може да реши, че XELJANZ не е подходящ за Вас.

Пациенти от азиатски произход

При пациентите от японски и корейски произход честотата на херпес зостер е по-висока. Информирайте Вашия лекар, ако забележите каквито и да е болезнени мехури по кожата си. Също така, може да сте изложени на по-висок риск от определени белодробни проблеми. Информирайте Вашия лекар, ако забележите каквито и да е затруднения при дишане.

Деца и юноши

Безопасността и ползите от XELJANZ при пациенти на възраст под 2 години все още не са установени.

Други лекарства и XELJANZ

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате **диабет** или **приемате лекарства за лечение на диабет**. Вашият лекар ще реши дали имате нужда от по-малко противодиабетни лекарства, докато приемате тофацитиниб.

Някои лекарства **не трябва да се приемат с XELJANZ**. Ако се приемат с XELJANZ, те могат да променят нивото на XELJANZ в организма Ви и може да е необходимо дозата на XELJANZ да се промени. Трябва да уведомите Вашия лекар, ако използвате лекарства, които съдържат някое от следните активни вещества:

- антибиотици, като рифампицин, използвани за лечение на бактериални инфекции
- флуконазол, кетоконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции

XELJANZ не се препоръчва за употреба с лекарства, които потискат имунната система, включително така наречените прицелни биологични терапии (с антитела), като тези, инхибиращи тумор-некротизиращия фактор, интерлевкин-17, интерлевкин-12/интерлевкин-23, интегринови антагонисти, както и химически средства, потискащи силно имунната система, включително азатиоприн, меркаптопурин, циклоспорин и такролимус. Приемът на XELJANZ с тези лекарства може да увеличи риска от нежелани реакции, включително инфекция.

Сериозни инфекции и счупвания може да се развият по-често при хора, които приемат и кортикостероиди (например преднизон).

Бременност и кърмене

Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечение с XELJANZ и поне 4 седмици след последната доза.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. XELJANZ не трябва да се използва по време на бременност. Веднага уведомете Вашия лекар, ако забременеете, докато приемате XELJANZ.

Ако приемате XELJANZ и кърмите, трябва да спрете да кърмите, докато не говорите с Вашия лекар относно спирането на лечението с XELJANZ.

Шофиране и работа с машини

XELJANZ не повлиява или повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

XELJANZ съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

XELJANZ съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате XELJANZ

Това лекарство Ви е предписано и лечението с него се наблюдава от лекар специалист в лечението на Вашето заболяване.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, препоръчителната доза не трябва да се превишава. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ревматоиден артрит

- Препоръчителната доза е 5 mg два пъти дневно.

Псориатичен артрит

- Препоръчителната доза е 5 mg два пъти дневно.

Ако страдате от ревматоиден артрит или псориатичен артрит, Вашият лекар може да промени Вашето лечение от XELJANZ 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно на XELJANZ 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно. Можете да започнете приема на XELJANZ таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно или XELJANZ филмирани таблетки два пъти дневно в деня след последната доза от съответния вид таблетка. Не трябва да преминавате от XELJANZ филмирани таблетки на XELJANZ таблетка с удължено освобождаване или обратно, освен ако това не Ви е указано от Вашия лекар.

Анкилозиращ спондилит

- Препоръчителната доза е 5 mg два пъти дневно.
- Вашият лекар може да реши да спре XELJANZ, ако XELJANZ не действа при Вас в рамките на 16 седмици.

Улцерозен колит

- Препоръчителната доза е 10 mg два пъти дневно за 8 седмици, последвана от 5 mg два пъти дневно.
- Вашият лекар може да реши да удължи първоначалното лечение с 10 mg два пъти дневно с допълнителни 8 седмици (общо 16 седмици), последвано от 5 mg два пъти дневно.
- Вашият лекар може да реши да спре XELJANZ, ако XELJANZ не действа при Вас в рамките на 16 седмици.
- При пациентите, които преди това са приемали биологични лекарства за лечение на улцерозен колит (като тези, блокиращи активността на туморния некротизиращ фактор в тялото) и тези лекарства не действат, лекарят може да реши да повиши Вашата доза на XELJANZ до 10 mg два пъти дневно, ако не се повлияете достатъчно добре от 5 mg два пъти дневно. Вашият лекар ще вземе предвид потенциалните рискове, включително риска за образуване на кръвни съсиреци в белите дробове или вените, както и потенциалните ползи за Вас. Вашият лекар ще Ви каже дали това се отнася за Вас.
- Ако лечението Ви бъде прекъснато, Вашият лекар може да реши да го започне отново.

Употреба при деца и юноши

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и ювенилен псориатичен артрит

- Препоръчителната доза е 5 mg два пъти дневно при пациенти с тегло ≥ 40 kg.

Опитайте се да приемате таблетката по едно и също време всеки ден (една таблетка сутрин и една таблетка вечер).

Таблетките тофацитиниб могат да се разтрошават и да се приемат с вода.

Вашият лекар може да намали дозата, ако имате чернодробни или бъбречни проблеми или са Ви предписани определени други лекарства. Също така, Вашият лекар може да спре лечението временно или окончателно, ако резултатите от кръвни изследвания показват понижен брой на белите или червените кръвни клетки.

XELJANZ е предназначен за перорално приложение. Можете да приемате XELJANZ със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза XELJANZ

Ако сте приели повече от необходимото таблетки, **незабавно** уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете XELJANZ

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропусната таблетка. Приемете следващата таблетка по обичайното време и продължете както преди това.

Ако сте спрели приема на XELJANZ

Не трябва да спирате приема на XELJANZ, без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тях може да са сериозни и да изискват медицинска помощ.

Нежеланите реакции при пациентите с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и ювенилен псориазичен артрит са в съответствие с реакциите, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, с изключение на някои инфекции (грип, фарингит, синусит, вирусна инфекция) и стомашно-чревни или общи нарушения (коремна болка, гадене, повръщане, пирексия, главоболие, кашлица), които са по-чести в педиатричната популация с ювенилен идиопатичен артрит.

Възможни сериозни нежелани реакции

В редки случаи възникналата инфекция може да се окаже животозастрашаваща. Съобщава се и за рак на белия дроб, раково заболяване на белите кръвни клетки и сърдечен инфаркт.

Ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции, трябва незабавно да информирате Вашия лекар.

Признаците на сериозни инфекции (чести) включват

- повишена температура и втрисане
- кашлица
- мехури по кожата
- болка в стомаха
- упорити главоболия

Признаците на язви или образувани отвори (перфорации) в стомаха (нечести) включват

- повишена температура
- болка в стомаха или корема
- кръв в изпражненията
- необяснимни промени в обичайното изхождане

Перфорации на стомаха или червата се наблюдават най-често при хората, които приемат и нестероидни противовъзпалителни средства или кортикостероиди (например преднизон).

Признаците на алергични реакции (с неизвестна честота) включват

- стягане в гърдите
- хриптене
- тежка замаяност или световъртеж
- подуване на устните, езика и гърлото

- копривна треска (сърбеж или кожен обрив)

Признаците на кръвни съсиреци в белите дробове или вените или очите (нечести: венозна тромбоемболия) включват

- внезапен задъх или затруднено дишане
- болка в областта на гръдния кош или болка в горната част на гърба
- подуване на крак или ръка
- болка или чувствителност в крака
- зачервяване или промяна в цвета на крак или ръка
- остри промени в зрението

Признаците на сърдечен инфаркт (нечести) включват

- силна болка или стягане в гръдите (която може да се разпространи към ръцете, челюстта, шията, гърба)
- задъх
- студена пот
- леко замаяване или внезапна замаяност.

Другите нежелани реакции, които са наблюдавани с XELJANZ, са изброени по-долу.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души): белодробна инфекция (пневмония и бронхит), херпес зостер, инфекции на носа, гърлото или трахеята (назофарингит), грип, синусит, инфекции на пикочния мехур (цистит), възпалено гърло (фарингит), повишени мускулни ензими в кръвта (признак на мускулни проблеми), болка в стомаха (корема) (която може да е от възпаление на лигавицата на стомаха), повръщане, диария, гадене, стомашно разстройство, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на червените кръвни клетки (анемия), подуване на ходилата и ръцете (от китката надолу), главоболие, високо кръвно налягане (хипертония), кашлица, обрив, акне.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души): рак на белия дроб, туберкулоза, бъбречна инфекция, кожна инфекция, херпес симплекс или херпес на устните, повишен креатинин в кръвта (възможен признак на бъбречни проблеми), повишен холестерол (включително повишен LDL), повишена температура, отпадналост (умора), наддаване на теглото, обезводняване, мускулно разтягане, тендонит, подуване на стави, навяхване на стави, необичайни усещания, нарушен сън, запушване на синусите, задъх или затруднено дишане, зачервяване на кожата, сърбеж, затлъстяване на черния дроб, болезнено възпаление на малките торбички по стените на червата (дивертикулит), вирусни инфекции, вирусни инфекции, засягащи червата, някои видове кожни ракови заболявания (от немеланомен тип).

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души): кръвна инфекция (сепсис), лимфом (раково заболяване на белите кръвни клетки), дисеминирана туберкулоза, засягаща костите и други органи, други необичайни инфекции, ставни инфекции, повишени чернодробни ензими в кръвта (признак на чернодробни проблеми), болка в мускулите и ставите.

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): туберкулоза, засягаща мозъка и гръбначния мозък, менингит, инфекция на меките тъкани и съединителнотъканните ципи.

По принцип са наблюдавани по-малко нежелани реакции, когато XELJANZ се използва самостоятелно, отколкото в комбинация с метотрексат, при ревматоиден артрит.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате XELJANZ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера, бутилката или картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите по таблетките видими белези на нарушаване на качеството (например са счупени или с променен цвят).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа XELJANZ

XELJANZ 5 mg филмирани таблетки

- Активно вещество: тофацитиниб.
- Всяка 5 mg филмирана таблетка съдържа 5 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).
- Други съставки: микрокристална целулоза, лактоза монохидрат (вижте точка 2 „XELJANZ съдържа лактоза“), кроскармелоза натрий (вижте точка 2 „XELJANZ съдържа натрий“), магнезиев стеарат, хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), макрогол и триацетин.

XELJANZ 10 mg филмирани таблетки

- Активно вещество: тофацитиниб.
- Всяка 10 mg филмирана таблетка съдържа 10 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).
- Други съставки: микрокристална целулоза, лактоза монохидрат (вижте точка 2 „XELJANZ съдържа лактоза“), кроскармелоза натрий (вижте точка 2 „XELJANZ съдържа натрий“), магнезиев стеарат, хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), макрогол и триацетин, FD&C синьо № 2/индигокармин алуминиев лак (E132) и FD&C синьо № 1/брилянтно синьо FCF алуминиев лак (E133).

Как изглежда XELJANZ и какво съдържа опаковката

XELJANZ 5 mg филмирани таблетки

XELJANZ 5 mg филмирана таблетка е бяла и кръгла на външен вид.

Таблетките се доставят в блистери, съдържащи 14 таблетки. Всяка опаковка съдържа 56, 112 или 182 таблетки и всяка бутилка съдържа 60 или 180 таблетки.

XELJANZ 10 mg филмирани таблетки

XELJANZ 10 mg филмирана таблетка е синя и кръгла на външен вид.

Таблетките се доставят в блистери, съдържащи 14 таблетки. Всяка опаковка съдържа 56, 112 или 182 таблетки и всяка бутилка съдържа 60 или 180 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België /Belgique / Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. S r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska

Pfizer Polska Sp. Z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: +421-2-3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента
XELJANZ 11 mg таблетки с удължено освобождаване
тофацитиниб (tofacitinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В допълнение към тази листовка Вашият лекар ще Ви предостави сигнална карта за пациента, съдържаща важна информация за безопасността, с която трябва да сте запознати, преди да Ви бъде приложен XELJANZ, както и по време на лечението с XELJANZ. Винаги носете с Вас сигналната карта за пациента.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява XELJANZ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете XELJANZ
3. Как да приемате XELJANZ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате XELJANZ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява XELJANZ и за какво се използва

XELJANZ е лекарство, което съдържа активното вещество тофацитиниб.

XELJANZ се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:

- ревматоиден артрит
- псориаатичен артрит
- анкилозиращ спондилит

Ревматоиден артрит

XELJANZ се използва за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит – дългосрочно заболяване, което причинява главно болка и оток на ставите.

XELJANZ се използва заедно с метотрексат, когато предходно лечение на ревматоиден артрит не е било достатъчно или не се е понесло добре.

XELJANZ може също да се приема самостоятелно, в случаите, когато лечението с метотрексат не се понася или не е препоръчително.

Доказано е, че XELJANZ намалява болката и подуването на ставите и подобрява способността за извършване на ежедневни дейности, когато се прилага самостоятелно или заедно с метотрексат.

Псориаатичен артрит

XELJANZ се използва за лечение на възрастни пациенти със заболяване, наречено псориаатичен артрит. Това е възпалително заболяване на ставите, което често е придружено от псориазис. Ако имате активен псориаатичен артрит, първо ще Ви бъде дадено друго лекарство за лечение на Вашия псориаатичен артрит. Ако при Вас не се получи достатъчно добър отговор или се

наблюдава непоносимост, може да Ви бъде приложен XELJANZ за намаляване на признаците и симптомите на активен псориатичен артрит и подобряване на възможността за извършване на ежедневни дейности.

XELJANZ се използва заедно с метотрексат за лечение на възрастни пациенти с активен псориатичен артрит.

Анкилозиращ спондилит

XELJANZ се използва за лечение на заболяване, наречено анкилозиращ спондилит. Това е възпалително заболяване на гръбначния стълб.

Ако имате анкилозиращ спондилит, Вашият лекар може да Ви назначи първоначално други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от лечението с тези лекарства, ще Ви бъде предписан XELJANZ. XELJANZ ще Ви помогне, като намали болката в гърба Ви и подобри Вашата физическа активност. Тези ефекти ще подпомогнат Вашите ежедневни дейности и така ще подобрят качеството Ви на живот.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете XELJANZ

Не приемайте XELJANZ:

- ако сте алергични към тофацитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате тежка инфекция, като например инфекция на кръвта или активна туберкулоза
- ако сте информирани, че имате тежки чернодробни проблеми, включително цироза (белези по черния дроб)
- ако сте бременна или кърмите

Ако не сте сигурни за каквато и да е част от горепосочената информация, свържете се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете XELJANZ:

- ако мислите, че имате инфекция или **симптоми на инфекция**, като повишена температура, изпотяване, втрисане, мускулни болки, кашлица, задух, нови храчки или промени в храчките, загуба на тегло, топла или зачервена или болезнена кожа, или рани по тялото, трудно или болезнено преглъщане, диария или стомашна болка, парене при уриниране или по-често от нормалното уриниране, усещане за силна умора
- ако имате някакво **заболяване, което увеличава вероятността от инфекция** (напр. диабет, ХИВ/СПИН или слаба имунна система)
- ако имате **някакъв вид инфекция**, лекувате се от каквато и да е инфекция или имате инфекции, които непрекъснато се възобновяват. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако не се чувствате добре. XELJANZ може да намали способността на организма Ви да се бори с инфекции и може да влоши съществуващи инфекции или да увеличи вероятността да получите нова инфекция
- ако в момента боледувате или сте боледували от **туберкулоза**, или сте били в близък контакт с лице с туберкулоза. Вашият лекар ще Ви изследва за туберкулоза преди да започнете лечение с XELJANZ и може да проведе и повторно изследване по време на лечението
- ако имате някакво **хронично белодробно заболяване**
- ако имате **чернодробни проблеми**
- ако в момента боледувате или сте боледували от **хепатит В или хепатит С** (вируси, които засягат черния дроб). Вирусът може да се активира, докато приемате XELJANZ. Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за хепатит, преди да започнете лечението с XELJANZ и докато приемате XELJANZ
- ако сте на **възраст 65 и повече години**, ако някога сте имали **някакъв вид раково заболяване**, както и ако сте **настоящ или бивш пушач**. XELJANZ може да повиши риска

от определени видове ракови заболявания. Съобщава се за раково заболяване на белите кръвни клетки, рак на белия дроб и други видове ракови заболявания (например на млечната жлеза, кожата, простатата и панкреаса) при пациенти, лекувани с XELJANZ. Ако развиете раково заболяване, докато приемате XELJANZ, Вашият лекар ще прецени дали да прекрати лечението с XELJANZ.

- ако имате **известен риск за счупвания**, напр. ако сте на възраст 65 и повече години, ако сте жена или приемате кортикостероиди (напр. преднизон).
- Наблюдавани са случаи на **немеланомен рак на кожата** при пациенти, приемащи XELJANZ. Вашият лекар може да препоръча извършване на редовни прегледи на кожата, докато приемате XELJANZ. Ако по време на или след лечението се появят нови кожни лезии или ако съществуващи лезии променят вида си, кажете на Вашия лекар.
- ако сте имали **дивертикулит** (вид възпаление на дебелото черво) или **язви на стомаха или червата** (вижте точка 4)
- ако имате **бъбречни проблеми**
- ако **планирате да се ваксинирате**, уведомете Вашия лекар. Определени видове ваксини не трябва да се прилагат, когато се приема XELJANZ. Преди да започнете прием на XELJANZ, трябва да са Ви направени всички препоръчителни ваксини. Вашият лекар ще реши дали трябва да получите ваксинация срещу херпес зостер.
- ако имате **проблеми със сърцето, високо кръвно налягане, висок холестерол, както и ако сте настоящ или бивш пушач**.
- ако имате стеснение на храносмилателния тракт, кажете на Вашия лекар, тъй като има редки съобщения за запушване на храносмилателния тракт при пациенти, приемащи други лекарства под формата на таблетки с удължено освобождаване
- Когато приемате XELJANZ 11 mg таблетки с удължено освобождаване, можете да забележите нещо в изпражненията си, което изглежда като таблетка. Това е празната обвивка на таблетката с удължено освобождаване след като лекарството се поеме от организма Ви. Това може да се очаква и не трябва да се притеснявате.

Има съобщения за пациенти, лекувани с XELJANZ, при които са се образували кръвни съсиреци в белите дробове или вените. Вашият лекар ще оцени риска при Вас да развиете кръвни съсиреци в белите дробове или вените и ще определи дали XELJANZ е подходящ за Вас. Ако вече сте имали проблеми с образуването на кръвни съсиреци в белите дробове и вените, или имате повишен риск за това (например: ако имате значително наднормено тегло, ако имате рак, проблеми със сърцето, диабет, получили сте сърдечен инфаркт (в рамките на предходните 3 месеца), скорошна голяма хирургична операция, ако използвате хормонални контрацептиви/хормонозаместителна терапия, ако при Вас или Ваш близък роднина е установен дефект в кръвосъсирването), ако сте в напреднала възраст, или ако пушите в момента или сте пушили в миналото, Вашият лекар може да реши, че XELJANZ не е подходящ за Вас.

Незабавно разговаряйте с Вашия лекар:

- ако усетите **недостиг на въздух или затруднено дишане, болка в гърдите или горната част на гърба, подуване на крак или ръка, болка или чувствителност в крака, или зачервяване, или промяна в цвета на крака или ръката**, докато приемате XELJANZ, тъй като това може да са признаци на съсирек в белите дробове или вените.
- ако получите **внезапни промени в зрението** (замъглено зрение, частична или пълна загуба на зрение), тъй като това може да е признак на кръвни съсиреци в очите.
- ако развиете **признаци и симптоми на сърдечен инфаркт**, включително силна болка или стягане в гърдите (която може да се разпространи към ръцете, челюстта, шията, гърба), задух, студена пот, леко замаяване или внезапна замаяност. Има съобщения за пациенти, лекувани с XELJANZ, които са имали проблем със сърцето, включително сърдечен инфаркт. Вашият лекар ще оцени риска при Вас да развиете проблем със сърцето и ще определи дали XELJANZ е подходящ за Вас.
- ако Вие, Вашият партньор(ка) или лицето, полагащо грижи за Вас, забележите новопоявили се или влошаващи се симптоми, включително обща мускулна слабост, нарушения на зрението, промени в мисленето, паметта и ориентацията, водещи до обърканост или личностни промени, незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като те може да са симптоми

на много рядка, сериозна инфекция на мозъка, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).

Допълнителни проследяващи изследвания

Вашият лекар ще извърши кръвни изследвания, преди да започнете да приемате XELJANZ, както и след 4 до 8 седмици лечение и след това на всеки 3 месеца, за да се установи дали имате нисък брой бели кръвни клетки (неутрофили или лимфоцити) или нисък брой червени кръвни клетки (анемия).

Не трябва да приемате XELJANZ, ако броят на Вашите бели кръвни клетки (неутрофили или лимфоцити) или червени кръвни клетки е твърде нисък. При необходимост Вашият лекар може да прекъсне лечението Ви с XELJANZ, за да намали риска от инфекция (брой бели кръвни клетки) или анемия (брой червени кръвни клетки).

Вашият лекар може да извърши и други изследвания, например проверка на нивата на холестерола в кръвта Ви или да проследи състоянието на черния Ви дроб. Вашият лекар трябва да изследва нивата на холестерол 8 седмици, след като започнете да приемате XELJANZ. Вашият лекар трябва да извършва периодично изследвания на черния дроб.

Старческа възраст

Честотата на инфекции, някои от които може да са сериозни, е по-висока при пациенти на възраст на 65 и повече години. Информирайте Вашия лекар веднага след като забележите каквито и да е признаци или симптоми на инфекции.

Пациентите на възраст 65 и повече години може да са изложени на повишен риск от инфекции, сърдечен инфаркт и някои видове ракови заболявания. Вашият лекар може да реши, че XELJANZ не е подходящ за Вас.

Пациенти от азиатски произход

При пациентите от японски и корейски произход честотата на херпес зостер е по-висока. Информирайте Вашия лекар, ако забележите каквито и да е болезнени мехури по кожата си.

Също така може да сте изложени на по-висок риск от определени белодробни проблеми. Информирайте Вашия лекар, ако забележите каквито и да е затруднения при дишане.

Деца и юноши

XELJANZ не се препоръчва за приложение при деца или юноши на възраст под 18 години. Безопасността и ползите от XELJANZ при деца или юноши все още не са установени.

Други лекарства и XELJANZ

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате **диабет** или **приемате лекарства за лечение на диабет**. Вашият лекар ще реши дали имате нужда от по-малко противодиабетни лекарства, докато приемате тофацитиниб.

Някои лекарства **не трябва да се приемат с XELJANZ**. Ако се приемат с XELJANZ, те могат да променят нивото на XELJANZ в организма Ви и може да е необходимо дозата на XELJANZ да се промени. Трябва да уведомите Вашия лекар, ако използвате лекарства, които съдържат някое от следните активни вещества:

- антибиотици, като рифампицин, използвани за лечение на бактериални инфекции
- флуконазол, кетоконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции

XELJANZ не се препоръчва за употреба с лекарства, които потискат имунната система, включително така наречените прицелни биологични терапии (с антитела), като тези, инхибиращи тумор-некротизирация фактор, интерлевкин-17, интерлевкин-12/интерлевкин-23,

интегринови антагонисти, както и химически средства, потискащи силно имунната система, включително азатиоприн, меркаптопурин, циклоспорин и такролимус. Приемът на XELJANZ с тези лекарства може да увеличи риска от нежелани реакции, включително инфекция.

Сериозни инфекции и счупвания може да се развият по-често при хора, които приемат и кортикостероиди (например преднизон).

Бременност и кърмене

Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечение с XELJANZ и поне 4 седмици след последната доза.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. XELJANZ не трябва да се използва по време на бременност. Веднага уведомете Вашия лекар, ако забременеете, докато приемате XELJANZ.

Ако приемате XELJANZ и кърмите, трябва да спрете да кърмите, докато не говорите с Вашия лекар относно спирането на лечението с XELJANZ.

Шофиране и работа с машини

XELJANZ не повлиява или повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

XELJANZ 11 mg таблетка с удължено освобождаване съдържат сорбитол

Това лекарство съдържа приблизително 152 mg сорбитол във всяка таблетка с удължено освобождаване.

3. Как да приемате XELJANZ

Това лекарство Ви е предписано и лечението Ви се наблюдава от лекар специалист в лечението на Вашето заболяване.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, препоръчителната доза не трябва да се превишава. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ревматоиден артрит, псориаатичен артрит и анкилозираш спондилит

Препоръчителната доза е една 11 mg таблетка с удължено освобождаване, прилагана веднъж дневно.

Опитайте се да приемате таблетките (една 11 mg таблетка с удължено освобождаване) по едно и също време всеки ден, например сутрин или вечер.

Поглъщайте XELJANZ 11 mg таблетките с удължено освобождаване цели, за да е сигурно, че правилно е приложена цялата доза. Не разтрошавайте, не разделяйте и не дъвчете таблетките.

Вашият лекар може да намали дозата, ако имате чернодробни или бъбречни проблеми или са Ви предписани определени други лекарства. Също така Вашият лекар може да спре лечението временно или окончателно, ако резултатите от кръвни изследвания показват понижен брой на белите или червените кръвни клетки.

Ако страдате от ревматоиден артрит, псориаатичен артрит или анкилозираш спондилит, Вашият лекар може да промени Вашето лечение от XELJANZ 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно на XELJANZ 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно. Можете да започнете приема на XELJANZ таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно или XELJANZ филмирани таблетки два пъти дневно в деня след последната доза от съответния вид

таблетка. Не трябва да преминавате от XELJANZ филмирани таблетки на XELJANZ таблетка с удължено освобождаване или обратно, освен ако това не Ви е указано от Вашия лекар.

XELJANZ е предназначен за перорално приложение. Можете да приемате XELJANZ със или без храна.

Анкилозиращ спондилит

- Вашият лекар може да реши да спре XELJANZ, ако XELJANZ не Ви действа в рамките на 16 седмици.

Ако сте приели повече от необходимата доза XELJANZ

Ако сте приели повече от необходимата доза таблетки с удължено освобождаване, **незабавно** уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете XELJANZ

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропусната доза 11 mg таблетка с удължено освобождаване. Приемете следващата доза таблетка с удължено освобождаване по обичайното време и продължете както преди това.

Ако сте спрели приема на XELJANZ

Не трябва да спирате приема на XELJANZ, без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тях може да са сериозни и да изискват медицинска помощ.

Възможни сериозни нежелани реакции

В редки случаи възникналата инфекция може да се окаже животозастрашаваща. Съобщава се и за рак на белия дроб, раково заболяване на белите кръвни клетки и сърдечен инфаркт.

Ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции, трябва незабавно да информирате Вашия лекар.

Признаците на сериозни инфекции (чести) включват

- повишена температура и втрисане
- кашлица
- мехури по кожата
- болка в стомаха
- упорити главоболия

Признаците на язви или образувани отвори (перфорации) в стомаха (нечести) включват

- повишена температура
- болка в стомаха или корема
- кръв в изпражненията
- необяснимни промени в обичайното изхождане

Перфорации на стомаха или червата се наблюдават най-често при хората, които приемат и нестероидни противовъзпалителни средства или кортикостероиди (например преднизон).

Признаците на алергични реакции (с неизвестна честота) включват

- стягане в гърдите
- хриптене
- тежка замаяност или световъртеж
- подуване на устните, езика или гърлото
- копривна треска (сърбеж или кожен обрив)

Признаците на кръвни съсиреци в белите дробове или вените или очите (нечести: венозна тромбоемболия) включват

- внезапен задух или затруднено дишане
- болка в областта на гръдния кош или болка в горната част на гърба
- подуване на крак или ръка
- болка или чувствителност в крака
- зачервяване или промяна в цвета на крак или ръка
- остри промени в зрението

Признаците на сърдечен инфаркт (нечести) включват

- силна болка или стягане в гърдите (която може да се разпространи към ръцете, челюстта, шията, гърба)
- задух
- студена пот
- леко замаяване или внезапна замаяност.

Другите нежелани реакции, които са наблюдавани с XELJANZ, са изброени по-долу.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души): белодробна инфекция (пневмония и бронхит), херпес зостер, инфекции на носа, гърлото или трахеята (назофарингит), грип, синусит, инфекция на пикочния мехур (цистит), възпалено гърло (фарингит), повишени мускулни ензими в кръвта (признак на мускулни проблеми), болка в стомаха (корема) (която може да е от възпаление на лигавицата на стомаха), повръщане, диария, гадене, стомашно разстройство, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на червените кръвни клетки (анемия), подуване на ходилата и ръцете (от китката надолу), главоболие, високо кръвно налягане (хипертония), кашлица, обрив, акне.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души): рак на белия дроб, туберкулоза, бъбречна инфекция, кожна инфекция, херпес симплекс или херпес на устните, повишен креатинин в кръвта (възможен признак на бъбречни проблеми), повишен холестерол (включително повишен LDL), повишена температура, отпадналост (умора), наддаване на теглото, обезводняване, мускулно разтягане, тендонит, подуване на стави, навяхване на стави, необичайни усещания, нарушен сън, запушване на синусите, задух или затруднено дишане, зачервяване на кожата, сърбеж, затлъстяване на черния дроб, болезнено възпаление на малките торбички по стените на червата (дивертикулит), вирусни инфекции, вирусни инфекции, засягащи червата, някои видове кожни ракови заболявания (от немеланомен тип).

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души): кръвна инфекция (сепсис), лимфом (раково заболяване на белите кръвни клетки), дисеминирана туберкулоза, засягаща костите и други органи, други необичайни инфекции, ставни инфекции, повишени чернодробни ензими в кръвта (признак на чернодробни проблеми), болка в мускулите и ставите.

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души): туберкулоза, засягаща мозъка и гръбначния мозък, менингит, инфекция на меките тъкани и съединителнотъканните ципи.

По принцип са наблюдавани по-малко нежелани реакции, когато XELJANZ се използва самостоятелно, отколкото в комбинация с метотрексат, при ревматоиден артрит.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате XELJANZ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера, бутилката или картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите по таблетките видими белези на нарушаване на качеството (например са счупени или с променен цвят).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа XELJANZ

- Активно вещество: тофацитиниб.
- Всяка 11 mg таблетка с удължено освобождаване съдържа 11 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).
- Други съставки: сорбитол (E420) (вижте точка 2 „XELJANZ 11 mg таблетки с удължено освобождаване съдържат сорбитол“), хидроксиетилцелулоза, коповидон, магнезиев стеарат, целулоза ацетат, хидроксипропил целулоза (E463), хипромелоза (E464), титанов оксид (E171), триацетин, червен железен оксид (E172), шелак (E904), амониев хидроксид (E527), пропиленгликол (E1520) и черен железен оксид (E172).

Как изглежда XELJANZ и какво съдържа опаковката

- XELJANZ 11 mg таблетка с удължено освобождаване е розова и овална на външен вид.
- Таблетките се предлагат в блистери, съдържащи 7 таблетки. Всяка опаковка съдържа 28 или 91 таблетки.
- Таблетките се предлагат и в бутилки със сушител силикагел, съдържащи 30 или 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België /Belgique / Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : + 35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента
XELJANZ 1 mg/ml перорален разтвор
тофацитиниб (tofacitinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В допълнение към тази листовка Вашият лекар ще Ви предостави сигнална карта за пациента, съдържаща важна информация за безопасността, с която трябва да сте запознати, преди да Ви бъде приложен XELJANZ, както и по време на лечението с XELJANZ. Винаги носете с Вас сигналната карта за пациента.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява XELJANZ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете XELJANZ
3. Как да приемате XELJANZ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате XELJANZ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба на XELJANZ перорален разтвор

1. Какво представлява XELJANZ и за какво се използва

XELJANZ 1 mg/ml перорален разтвор е лекарство, което съдържа активното вещество тофацитиниб.

XELJANZ 1 mg/ml перорален разтвор се използва за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит – продължително протичащо заболяване, което причинява основно болка и подуване на ставите, при пациенти на възраст 2 и повече години.

XELJANZ 1 mg/ml перорален разтвор също така се използва за лечение на ювенилен псориазис –представява възпалително заболяване на ставите, често придружавано от псориазис, при пациенти на възраст 2 и повече години.

XELJANZ 1 mg/ml перорален разтвор може да се използва заедно с метотрексат, когато предходното лечение за полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит или ювенилен псориазис не е достатъчно или не е било понесено добре. XELJANZ 1 mg/ml перорален разтвор може също да се приема самостоятелно в случаите, когато лечението с метотрексат не се понася добре или то не е препоръчително.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете XELJANZ

Не приемайте XELJANZ

- ако сте алергични към тофацитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате тежка инфекция, като например инфекция на кръвта или активна туберкулоза
- ако сте информирани, че имате тежки чернодробни проблеми, включително цироза (белези по черния дроб)

- ако сте бременна или кърмите

Ако не сте сигурни за каквато и да е част от горепосочената информация, свържете се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете XELJANZ:

- ако мислите, че имате инфекция или **симптоми на инфекция**, като повишена температура, изпотяване, втрисане, мускулни болки, кашлица, задух, нови хрипки или промени в хрипките, загуба на тегло, топла или зачервена или болезнена кожа, или рани по тялото, трудно или болезнено преглъщане, диария или стомашна болка, парене при уриниране или по-често от нормалното уриниране, усещане за силна умора
- ако имате някакво **заболяване, което увеличава вероятността от инфекция** (напр. диабет, ХИВ/СПИН или слаба имунна система)
- ако имате **някакъв вид инфекция**, лекувате се от каквато и да е инфекция или имате инфекции, които непрекъснато се възобновяват. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако не се чувствате добре. XELJANZ може да намали способността на организма Ви да се бори с инфекции и може да влоши съществуващи инфекции или да увеличи вероятността да получите нова инфекция
- ако в момента боледувате или сте боледували от **туберкулоза**, или сте били в близък контакт с лице с туберкулоза. Вашият лекар ще Ви изследва за туберкулоза преди да започнете лечение с XELJANZ и може да проведе и повторно изследване по време на лечението
- ако имате някакво **хронично белодробно заболяване**
- ако имате **чернодробни проблеми**
- ако в момента боледувате или сте боледували от **хепатит В или хепатит С** (вируси, които засягат черния дроб). Вирусът може да се активира, докато приемате XELJANZ. Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за хепатит, преди да започнете лечението с XELJANZ и докато приемате XELJANZ
- ако някога сте имали **някакъв вид раково заболяване**, както и ако сте **настоящ или бивш пушач**. XELJANZ може да повиши риска от определени видове ракови заболявания. Съобщава се за раково заболяване на белите кръвни клетки, рак на белия дроб и други видове ракови заболявания (например на млечната жлеза, кожата, простатата и панкреаса) при пациенти, лекувани с XELJANZ. Ако развиете раково заболяване, докато приемате XELJANZ, Вашият лекар ще прецени дали да прекрати лечението с XELJANZ
- ако имате **известен риск за счупвания**, напр. ако сте на възраст 65 и повече години, ако сте жена или приемате кортикостероиди (напр. преднизон)
 - Наблюдавани са случаи на **немеланомен рак на кожата** при пациенти, приемащи XELJANZ. Вашият лекар може да препоръча извършване на редовни прегледи на кожата, докато приемате XELJANZ. Ако по време на или след лечението се появят нови кожни лезии или ако съществуващи лезии променят вида си, кажете на Вашия лекар.
- ако сте имали **дивертикулит** (вид възпаление на дебелото черво) или **язви на стомаха или червата** (вижте точка 4)
- ако имате бъбречни проблеми
- ако **планирате да се ваксинирате**, уведомете Вашия лекар. Определени видове ваксини не трябва да се прилагат, когато се приема XELJANZ. Преди да започнете прием на XELJANZ, трябва да са Ви направени всички препоръчителни ваксини. Вашият лекар ще реши дали трябва да получите ваксинация срещу херпес зостер.
- ако имате **проблеми със сърцето, високо кръвно налягане, висок холестерол, както и ако сте настоящ или бивш пушач**.

Има съобщения за пациенти, лекувани с XELJANZ, при които са се образували кръвни съсиреци в белите дробове или вените. Вашият лекар ще оцени риска при Вас да развиете кръвни съсиреци в белите дробове или вените и ще определи дали XELJANZ е подходящ за Вас. Ако вече сте имали проблеми с образуването на кръвни съсиреци в белите дробове и вените, или имате повишен риск за това (например: ако имате значително наднормено тегло,

ако имате рак, проблеми със сърцето, диабет, получили сте сърдечен инфаркт (в рамките на предходните 3 месеца), скорошна голяма хирургична операция, ако използвате хормонални контрацептиви/хормонозаместителна терапия, ако при Вас или Ваш близък роднина е установен дефект в кръвосъсирването), или ако пушите в момента или сте пушили в миналото, Вашият лекар може да реши, че XELJANZ не е подходящ за Вас.

Незабавно разговаряйте с Вашия лекар:

- ако усетите **недостиг на въздух или затруднено дишане, болка в гърдите или горната част на гърба, подуване на крак или ръка, болка или чувствителност в крака, или зачервяване, или промяна в цвета на крака или ръката**, докато приемате XELJANZ, тъй като това може да са признаци на съсирек в белите дробове или вените.
- ако получите **внезапни промени в зрението** (замъглено зрение, частична или пълна загуба на зрение), тъй като това може да е признак на кръвни съсиреци в очите.
- ако развиете **признаци и симптоми на сърдечен инфаркт**, включително силна болка или стягане в гърдите (която може да се разпространи към ръцете, челюстта, шията, гърба), задух, студена пот, леко замаяване или внезапна замаяност. Има съобщения за пациенти, лекувани с XELJANZ, които са имали проблем със сърцето, включително сърдечен инфаркт. Вашият лекар ще оцени риска при Вас да развиете проблем със сърцето и ще определи дали XELJANZ е подходящ за Вас.
- ако Вие, Вашият партньор(ка) или лицето, полагащо грижи за Вас, забележите новопоявили се или влошаващи се симптоми, включително обща мускулна слабост, нарушения на зрението, промени в мисленето, паметта и ориентацията, водещи до обърканост или личностни промени, незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като те може да са симптоми на много рядка, сериозна инфекция на мозъка, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).

Допълнителни проследяващи изследвания

Вашият лекар ще извърши кръвни изследвания, преди да започнете да приемате XELJANZ, както и след 4 до 8 седмици лечение и след това на всеки 3 месеца, за да се установи дали имате нисък брой бели кръвни клетки (неутрофили или лимфоцити) или нисък брой червени кръвни клетки (анемия).

Не трябва да приемате XELJANZ, ако броят на Вашите бели кръвни клетки (неутрофили или лимфоцити) или червени кръвни клетки е твърде нисък. При необходимост, Вашият лекар може да прекъсне лечението Ви с XELJANZ, за да намали риска от инфекция (брой бели кръвни клетки) или анемия (брой червени кръвни клетки).

Вашият лекар може да извърши и други изследвания, например проверка на нивата на холестерола в кръвта Ви или да проследи състоянието на черния Ви дроб. Вашият лекар трябва да изследва нивата на холестерол 8 седмици, след като започнете да приемате XELJANZ. Вашият лекар трябва да извършва периодично изследвания на черния дроб.

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на тофацитиниб 1 mg/ml перорален разтвор не са установени при пациенти в старческа възраст.

Пациенти от азиатски произход

При пациентите от японски и корейски произход честотата на херпес зостер е по-висока. Информирайте Вашия лекар, ако забележите каквито и да е болезнени мехури по кожата си. Също така, може да сте изложени на по-висок риск от определени белодробни проблеми. Информирайте Вашия лекар, ако забележите каквито и да е затруднения при дишане.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти на възраст под 2 години.

Това лекарство съдържа пропиленгликол и трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на възраст 2 и повече години и само след консултация с лекар (вижте „XELJANZ съдържа пропиленгликол“).

Други лекарства и XELJANZ

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате **диабет** или **приемате лекарства за лечение на диабет**. Вашият лекар ще реши дали имате нужда от по-малко противодиабетни лекарства, докато приемате тофацитиниб.

Някои лекарства **не трябва да се приемат с XELJANZ**. Ако се приемат с XELJANZ, те могат да променят нивото на XELJANZ в организма Ви и може да е необходимо дозата на XELJANZ да се промени. Трябва да уведомите Вашия лекар, ако използвате лекарства, които съдържат някое от следните активни вещества:

- антибиотици, като рифампицин, използвани за лечение на бактериални инфекции
- флуконазол, кетоконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции

XELJANZ не се препоръчва за употреба с лекарства, които потискат имунната система, включително така наречените прицелни биологични терапии (с антитела), като тези, инхибиращи тумор-некротизиращия фактор, интерлевкин-17, интерлевкин-12/интерлевкин-23, интегринови антагонисти, както и химически средства, потискащи силно имунната система, включително азатиоприн, меркаптопурин, циклоспорин и такролимус. Приемът на XELJANZ с тези лекарства може да увеличи риска от нежелани реакции, включително инфекция.

Сериозни инфекции и счупвания може да се развият по-често при хора, които приемат и кортикостероиди (например преднизон).

Бременност и кърмене

Ако сте жена в детородна възраст, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечение с XELJANZ и поне 4 седмици след последната доза.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. XELJANZ не трябва да се използва по време на бременност. Веднага уведомете Вашия лекар, ако забременеете, докато приемате XELJANZ.

Ако приемате XELJANZ и кърмите, трябва да спрете да кърмите, докато не говорите с Вашия лекар относно спирането на лечението с XELJANZ.

Шофиране и работа с машини

XELJANZ не повлиява или повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

XELJANZ съдържа пропиленгликол

Това лекарство съдържа 2,39 mg пропиленгликол във всеки ml перорален разтвор.

XELJANZ съдържа натриев бензоат

Това лекарство съдържа 0,9 mg натриев бензоат във всеки ml перорален разтвор.

XELJANZ съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате XELJANZ

Това лекарство Ви е предписано и лечението Ви се наблюдава от лекар специалист в лечението на Вашето заболяване.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, препоръчителната доза не трябва да се превишава. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза при пациенти на възраст 2 и повече години се базира на следните категории за тегло (вижте таблица 1).

Таблица 1. Доза XELJANZ за пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и ювенилен ПсА на възраст две и повече години:

Телесно тегло (kg)	Схема на лечение
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml перорален разтвор) два пъти дневно
20 - < 40	4 mg (4 ml перорален разтвор) два пъти дневно
≥ 40	5 mg (5 ml перорален разтвор или 5 mg филмирана таблетка) два пъти дневно

Вашият лекар може да намали дозата, ако имате чернодробни или бъбречни проблеми или са Ви предписани други лекарства. Също така, Вашият лекар може да спре лечението временно или окончателно, ако резултатите от кръвните изследвания показват понижен брой на белите или червените кръвни клетки.

Ако страдате от полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит или ювенилен псориазисен артрит, Вашият лекар може да реши да преминете от XELJANZ 5 ml перорален разтвор два пъти дневно към XELJANZ 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно.

XELJANZ е предназначен за перорално приложение. Можете да приемате XELJANZ със или без храна.

Опитайте се да приемате XELJANZ по едно и също време всеки ден (един път сутрин и един път вечер).

Ако сте приели повече от необходимата доза XELJANZ

Ако сте приели повече от необходимата доза XELJANZ 1 mg/ml перорален разтвор, **незабавно** уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете XELJANZ

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата доза по обичайното време и продължете както преди това.

Ако сте спрели приема на XELJANZ

Не трябва да спирате приема на XELJANZ, без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тях може да са сериозни и да изискват медицинска помощ.

Нежеланите реакции при пациентите с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и ювенилен псориатичен артрит са в съответствие с реакциите, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, с изключение на някои инфекции (грип, фарингит, синусит, вирусна инфекция) и стомашно-чревни или общи нарушения (коремна болка, гадене, повръщане, пирексия, главоболие, кашлица), които са по-чести в педиатричната популация с ювенилен идиопатичен артрит.

Възможни сериозни нежелани реакции

В редки случаи възникналата инфекция може да се окаже животозастрашаваща. Съобщава се и за рак на белия дроб, раково заболяване на белите кръвни клетки и сърдечен инфаркт.

Ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции, трябва незабавно да информирате Вашия лекар.

Признаците на сериозни инфекции (чести) включват

- повишена температура и втрисане
- кашлица
- мехури по кожата
- болка в стомаха
- упорити главоболия

Признаците на язви или образувани отвори (перфорации) в стомаха (нечести) включват

- повишена температура
- болка в стомаха или корема
- кръв в изпражненията
- необяснимни промени в обичайното изхождане

Перфорации на стомаха или червата се наблюдават най-често при хората, които приемат и нестероидни противовъзпалителни средства или кортикостероиди (например преднизон).

Признаците на алергични реакции (с неизвестна честота) включват

- стягане в гърдите
- хриптене
- тежка замаяност или световъртеж
- подуване на устните, езика или гърлото
- копривна треска (сърбеж или кожен обрив)

Признаците на кръвни съсиреци в белите дробове или вените или очите (нечести: венозна тромбоемболия) включват

- внезапен задух или затруднено дишане
- болка в областта на гръдния кош или болка в горната част на гърба
- подуване на крак или ръка
- болка или чувствителност в крака
- зачервяване или промяна в цвета на крак или ръка
- остри промени в зрението

Признаците на сърдечен инфаркт (нечести) включват

- силна болка или стягане в гърдите (която може да се разпространи към ръцете, челюстта, шията, гърба)

- задух
- студена пот
- леко замайване или внезапна замаяност

Другите нежелани реакции, които са наблюдавани с XELJANZ, са изброени по-долу.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души): белодробна инфекция (пневмония и бронхит), херпес зостер, инфекции на носа, гърлото или трахеята (назофарингит), грип, синусит, инфекции на пикочния мехур (цистит), възпалено гърло (фарингит), повишени мускулни ензими в кръвта (признак на мускулни проблеми), болка в стомаха (корема) (която може да е от възпаление на лигавицата на стомаха), повръщане, диария, гадене, стомашно разстройство, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на червените кръвни клетки (анемия), подуване на ходилата и ръцете (от китката надолу), главоболие, високо кръвно налягане (хипертония), кашлица, обрив, акне.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души): рак на белия дроб, туберкулоза, бъбречна инфекция, кожна инфекция, херпес симплекс или херпес на устните, повишен креатинин в кръвта (възможен признак на бъбречни проблеми), повишен холестерол (включително повишен LDL), повишена температура, отпадналост (умора), наддаване на теглото, обезводняване, мускулно разтягане, тендонит, подуване на стави, навяхване на стави, необичайни усещания, нарушен сън, запушване на синусите, задух или затруднено дишане, зачервяване на кожата, сърбеж, затлъстяване на черния дроб, болезнено възпаление на малките торбички по стените на червата (дивертикулит), вирусни инфекции, вирусни инфекции, засягащи червата, някои видове кожни ракови заболявания (от немеланомен тип).

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души): кръвна инфекция (сепсис), лимфом (раково заболяване на белите кръвни клетки), дисеминирана туберкулоза, засягаща костите и други органи, други необичайни инфекции, ставни инфекции, повишени чернодробни ензими в кръвта (признак на чернодробни проблеми), болка в мускулите и ставите.

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): туберкулоза, засягаща мозъка и гръбначния мозък, менингит, инфекция на меките тъкани и съединителнотъканните ципи.

По принцип са наблюдавани по-малко нежелани реакции, когато XELJANZ се използва самостоятелно, отколкото в комбинация с метотрексат, при ревматоиден артрит.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате XELJANZ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или бутилката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната бутилка и опаковка, за да се предпази от светлина.

Изхвърлете след 60 дни от първоначалното отваряне.

Не използвайте това лекарство, ако забележите промени в разтвора, които да подсказват за нарушаване на качеството му.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа XELJANZ

- Активно вещество: тофацитиниб.
Всеки 1 ml съдържа 1 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).
- Други съставки: аромат на грозде [съдържащ пропиленгликол (E1520) (вижте точка 2 „XELJANZ съдържа пропиленгликол“), глицерин (E422) и естествени аромати], хлороводородна киселина, млечна киселина (E270), пречистена вода, натриев бензоат (E211) (вижте точка 2 „XELJANZ съдържа натрий“), сукралоза (E955) и ксилитол (E967).

Как изглежда XELJANZ и какво съдържа опаковката

XELJANZ 1 mg/ml перорален разтвор е бистър, безцветен разтвор.

1 mg/ml перорален разтвор се доставя в бели на цвят бутилки от HDPE с обем 250 ml, съдържащи 240 ml разтвор.

Всяка опаковка съдържа една бутилка от HDPE, един адаптер за бутилка, поставящ се чрез натискане, и една дозираща спринцовка за перорални форми с градуиране до 3,2 ml, 4 ml и 5 ml.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België /Belgique / Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS

Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

За указания за употребата на XELJANZ перорален разтвор вижте точка 7.

7. Указания за употреба на XELJANZ перорален разтвор

Прочетете тези указания за употреба, преди да започнете да приемате XELJANZ перорален разтвор. Възможно е да има нова информация.

Важна информация за отмерването на XELJANZ перорален разтвор

Винаги използвайте дозиращата спринцовка за перорални форми, предоставена с XELJANZ перорален разтвор, за отмерване и приложение на предписаната Ви доза. Помолете Вашия лекар или фармацевт да Ви покаже как да измерите предписаната Ви доза, ако не сте сигурни.

Как трябва да съхранявам XELJANZ?

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Изхвърлете останалия XELJANZ перорален разтвор след 60 дни.

За да е по-лесно да запомните кога да изхвърлите бутилката XELJANZ, може да запишете датата на първоначално отваряне върху картонената опаковка и по-долу:

Дата на първоначално отваряне ____ / ____ / ____.

Всяка опаковка XELJANZ перорален разтвор съдържа

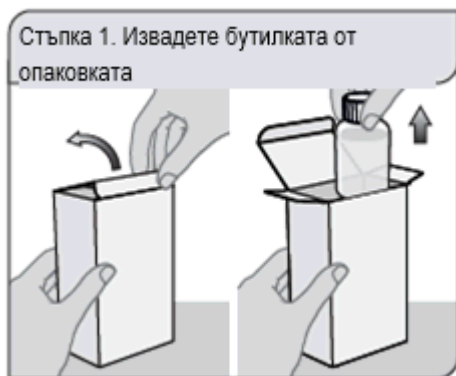
- 1 адаптер за бутилка, поставящ се чрез натискане
- 1 бутилка XELJANZ перорален разтвор
- 1 дозираща спринцовка за перорални форми



Преди всяка употреба:

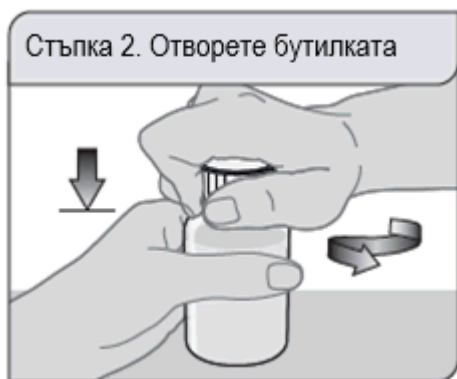
Измийте ръцете си със сапун и вода и поставете принадлежностите от картонената опаковка върху чиста, равна повърхност.

Стъпка 1. Извадете бутилката от опаковката



Извадете бутилката XELJANZ перорален разтвор от опаковката.

Стъпка 2. Отворете бутилката

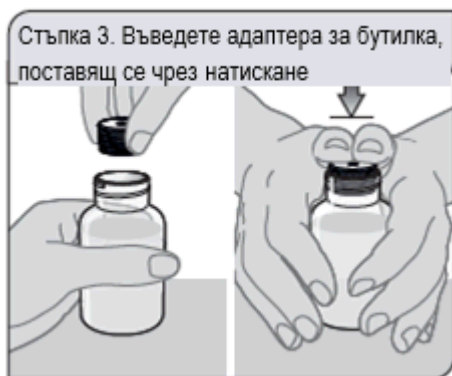


Отворете бутилката. Отстранете фолиото от горната част на бутилката (само при първоначалното отваряне).

Не изхвърляйте защитената от деца капачка.

Забележка: Бутилката **не** трябва да се разклаща преди употреба.

Стъпка 3. Поставете адаптера за бутилка, поставящ се чрез натискане



Извадете адаптера за бутилка, поставящ се чрез натискане, и дозиращата спринцовка за перорални форми от пластмасовата обвивка. Докато бутилката е поставена на равна повърхност, натиснете докрай ребрения край на адаптера за бутилка, поставящ се чрез натискане, с палците си в гърлото на бутилката, като държите здраво бутилката.

Забележка: Не изваждайте адаптера за бутилка, поставящ се чрез натискане, от бутилката, след като го поставите.

Стъпка 4. Отстранете въздуха от дозиращата спринцовка за перорални форми



Натиснете докрай буталото на дозиращата спринцовка за перорални форми в цилиндъра на спринцовката, за да отстраните въздуха.

Стъпка 5. Въведете дозиращата спринцовка за перорални форми



Въведете дозиращата спринцовка за перорални форми в изправената бутилка през отвора на адаптера, поставящ се чрез натискане, докато застане на мястото си.

Стъпка 6. Изтеглете доза от бутилката



Докато дозиращата спринцовка за перорални форми е поставена на място, обърнете бутилката с дъното нагоре. Изтеглете буталото.

Ако видите въздушни мехурчета в дозиращата спринцовка за перорални форми, натиснете буталото докрай, за да върнете пероралния разтвор обратно в бутилката. След това изтеглете предписаната доза перорален разтвор.

Стъпка 7. Извадете дозиращата спринцовка за перорални форми



Обърнете бутилката в изправено положение и я поставете върху равна повърхност. Отстранете дозиращата спринцовка за перорални форми от адаптера за бутилка и бутилката, като дръпнете право нагоре цилиндъра на дозиращата спринцовка за перорални форми.

Стъпка 8. Проверете изтеглената доза



Проверете дали е изтеглена правилната доза в дозиращата спринцовка за перорални форми.

Ако дозата не е правилната, въведете върха на дозиращата спринцовка за перорални форми в адаптера за бутилка, така че да е добре закрепена. Натиснете докрай буталото, така че пероралният разтвор да изтече обратно в бутилката. Повторете стъпки 6 и 7.

Стъпка 9. Приемете дозата XELJANZ



Поставете върха на дозиращата спринцовка за перорални форми към вътрешната страна на бузата на пациента.

Бавно натиснете буталото докрай, за да приложите цялото количество лекарство, намиращо се в дозиращата спринцовка за перорални форми. Уверете се, че пациентът има достатъчно време да преглътне лекарството.

Стъпка 10. Затворете бутилката



Затворете добре бутилката, като завъртите по часовниковата стрелка защитената от деца капачка и оставите вътре адаптера за бутилка.

Поставете бутилката обратно в картонената опаковка и затворете опаковката, за да защитите XELJANZ перорален разтвор от светлина.

Стъпка 11. Почистете дозиращата спринцовка за перорални форми



Извадете буталото от цилиндъра, като отделите буталото и цилиндъра едно от друго.

Изплаквайте и двете след всяка употреба.

Оставете да изсъхнат на въздух; след това поставете обратно спринцовката в картонената опаковка с пероралния разтвор.

Съхранявайте дозиращата спринцовка за перорални форми заедно с XELJANZ пероралния разтвор.

Не изхвърляйте дозиращата спринцовка за перорални форми.