

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

XELJANZ 5 mg potahované tablety
XELJANZ 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

XELJANZ 5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg tofacitinibu (jako tofacitinib-citrát).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 59,44 mg laktózy.

XELJANZ 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg tofacitinibu (jako tofacitinib-citrát).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 118,88 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

XELJANZ 5 mg potahované tablety

Bílá, kulatá tableta o průměru 7,9 mm s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „JKI 5“ na straně druhé.

XELJANZ 10 mg potahované tablety

Modrá, kulatá tableta o průměru 9,5 mm s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „JKI 10“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Tofacitinib je v kombinaci s methotrexátem (MTX) indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů, kteří dostatečně neodpovídali na jedno, případně i více chorobu modifikujících antirevmatik (DMARD - disease-modifying anti-rheumatic drugs), nebo je netolerovali (viz bod 5.1). Tofacitinib lze podávat jako monoterapii v případě intolerance MTX, nebo pokud léčba MTX není vhodná (viz body 4.4 a 4.5).

Psoriatická artritida

Tofacitinib je v kombinaci s MTX indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy (PsA) u dospělých pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícím antirevmatikem (DMARD) nebo ji netolerovali (viz bod 5.1).

Ankylozující spondylitida

Tofacitinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou (AS), kteří neměli dostatečnou odpověď na konvenční léčbu.

Ulcerózní kolitida

Tofacitinib je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (UC), kteří neměli dostatečnou odpověď na konvenční léčbu nebo biologickou látku, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi nebo kteří tuto léčbu nebo látku netolerovali (viz bod 5.1).

Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Tofacitinib je indikován k léčbě aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy (polyartritidy s revmatoidním faktorem pozitivním [RF+] nebo negativním [RF-] a rozšířené oligoartritidy) a juvenilní psoriatické artritidy (PsA) u pacientů ve věku 2 a více let, kteří dostatečně neodpovídali na předchozí léčbu DMARD.

Tofacitinib lze podávat v kombinaci s methotrexátem (MTX) nebo v monoterapii v případě intolerance MTX nebo v případech, kde je pokračování léčby MTX nevhodné.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a dozorovat odborný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě onemocnění, pro která je tofacitinib indikován.

Dávkování

Revmatoidní artritida a psoriatická artritida

Doporučená dávka, která nemá být překročena, je 5 mg ve formě potahovaných tablet podávaných dvakrát denně.

Při použití v kombinaci s MTX není potřeba žádná úprava dávky.

Informace o přechodu mezi tofacitinibem ve formě potahovaných tablet a tofacitinibem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním viz tabulka 1.

Tabulka 1 : Přechod mezi tofacitinibem ve formě potahovaných tablet a tofacitinibem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním

Přechod mezi tofacitinibem ve formě 5mg potahovaných tablet a tofacitinibem ve formě 11mg tablet s prodlouženým uvolňováním ^a	Mezi léčbou tofacitinibem ve formě 5mg potahovaných tablet dvakrát denně a léčbou tofacitinibem ve formě 11mg tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně lze přecházet v den následující po poslední dávce druhého typu tablety.
--	--

^a Porovnání farmakokinetiky lékové formy s prodlouženým uvolňováním a potahovaných tablet viz bod 5.2.

Ankylozující spondylitida

Doporučená dávka tofacitinibu je 5 mg podávaných dvakrát denně.

Ulcerózní kolitida

Indukční léčba

Doporučená dávka je 10 mg podávaných perorálně dvakrát denně k indukci po dobu 8 týdnů.

U pacientů, kteří nedosáhnou do 8. týdne adekvátního léčebného přínosu, může být podávání indukční dávky 10 mg dvakrát denně prodlouženo na dalších 8 týdnů (na celkem 16 týdnů), po kterých

následuje podávání 5 mg dvakrát denně jako udržovací léčba. Indukční léčbu tofacitinibem je třeba přerušit u pacientů, u kterých se do 16. týdne neprojeví žádné známky léčebného přínosu.

Udržovací léčba

Doporučená dávka pro udržovací léčbu je 5 mg tofacitinibu podávaných perorálně dvakrát denně.

Udržovací léčba dávkou 10 mg tofacitinibu dvakrát denně se nedoporučuje u pacientů s UC, u kterých jsou známy rizikové faktory žilního tromboembolismu (VTE), závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) a malignity, pokud je k dispozici vhodná alternativní léčba (viz body 4.4 a 4.8).

U pacientů s UC, kteří nemají zvýšené riziko VTE, MACE a malignity (viz bod 4.4), lze zvážit podávání 10 mg tofacitinibu perorálně dvakrát denně, pokud u pacienta došlo ke snížení odpovědi na dávku 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a k selhání odpovědi na alternativní možnosti léčby ulcerózní kolitidy, jako je léčba inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (inhibitory TNF). Tofacitinib v dávce 10 mg dvakrát denně jako udržovací léčba se má podávat jen po co nejkratší dobu. Má se podávat nejnižší účinná dávka, která postačuje k udržení odpovědi.

U pacientů, kteří odpovídají na léčbu tofacitinibem, může být snížena dávka kortikosteroidů a/nebo přerušena léčba kortikosteroidy v souladu se standardní péčí.

Opakovaná léčba UC

Je-li léčba přípravkem XELJANZ přerušena, lze zvážit její znovuzahájení. Došlo-li ke ztrátě odpovědi, je možné zvážit opakovanou indukci přípravkem XELJANZ 10 mg podávaným dvakrát denně. Období přerušení léčby bylo v klinických studiích prodlouženo až na 1 rok. Účinnosti může být znovu dosaženo během 8 týdnů léčbou 10 mg podávanými dvakrát denně (viz bod 5.1).

Polyartikulární JIA a juvenilní PsA (děti a dospívající ve věku 2 až 18 let)

Tofacitinib lze používat v monoterapii nebo v kombinaci s MTX.

Doporučená dávka u pacientů ve věku 2 a více let vychází z následujících hmotnostních kategorií:

Tabulka 2: Dávka tofacitinibu pro pacienty s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a juvenilní PsA ve věku dvou a více let

Tělesná hmotnost (kg)	Režim dávkování
10 – < 20	3,2 mg (3,2 ml perorálního roztoku) dvakrát denně
20 – < 40	4 mg (4 ml perorálního roztoku) dvakrát denně
≥ 40	5 mg (5 ml perorálního roztoku nebo potahovaná tableta 5 mg) dvakrát denně

Pacienti o tělesné hmotnosti ≥ 40 kg léčení tofacitinibem ve formě 5 ml perorálního roztoku dvakrát denně mohou být převedeni na tofacitinib ve formě 5mg potahované tablety dvakrát denně. Pacienti o hmotnosti < 40 kg nemohou být převedeni z tofacitinibu ve formě perorálního roztoku.

Přerušení a ukončení léčby u dospělých a pediatrických pacientů

Léčbu tofacitinibem je třeba přerušit, pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, a to až do jejího zvládnutí.

Přerušit léčbu může být nutné tehdy, je-li třeba upravit laboratorní abnormality související s dávkou zahrnující lymfopenii, neutropenii a anemii. Jak je popsáno v tabulkách 3, 4 a 5 níže, doporučení pro přechodné přerušení nebo trvalé ukončení léčby jsou uvedena podle závažnosti laboratorních abnormalit (viz bod 4.4).

Podávání se nedoporučuje zahajovat u pacientů s absolutním počtem lymfocytů (ALC) nižším než 750 buněk/mm³.

Tabulka 3: Nízký absolutní počet lymfocytů

Nízký absolutní počet lymfocytů (ALC) (viz bod 4.4)	
Laboratorní hodnota (počet buněk/mm³)	Doporučení
ALC vyšší nebo roven 750	Dávka má být zachována.
ALC 500-750	Při přetrvávajícím (2 po sobě následující hodnoty v tomto rozmezí při rutinním testování) snížení v tomto rozmezí je třeba podávání přípravku omezit nebo přerušit. U pacientů užívajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně je třeba podávání tofacitinibu omezit na dávku 5 mg dvakrát denně. U pacientů užívajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně je třeba podávání přípravku přerušit. Pokud je ALC vyšší než 750, má se pokračovat v léčbě klinicky odpovídajícím způsobem.
ALC nižší než 500	Pokud je laboratorní hodnota potvrzena opakovaným testováním během 7 dnů, podávání přípravku je třeba ukončit.

Léčbu se nedoporučuje zahajovat u dospělých pacientů s absolutním počtem neutrofilů (ANC) nižším než 1000 buněk/mm³. Léčbu se nedoporučuje zahajovat u pediatrických pacientů s absolutním počtem neutrofilů (ANC) nižším než 1200 buněk/mm³.

Tabulka 4: Nízký absolutní počet neutrofilů

Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC) (viz bod 4.4)	
Laboratorní hodnota (počet buněk/mm³)	Doporučení
ANC vyšší než 1000	Dávka má být zachována.
ANC 500–1000	Při přetrvávajícím (2 po sobě následující hodnoty v tomto rozmezí při rutinním testování) snížení v tomto rozmezí je třeba podávání tofacitinibu omezit nebo přerušit. U pacientů užívajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně je třeba podávání tofacitinibu omezit na dávku 5 mg dvakrát denně. U pacientů užívajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně je třeba podávání přípravku přerušit. Pokud je ANC vyšší než 1000, má se pokračovat v léčbě klinicky odpovídajícím způsobem.
ANC nižší než 500	Pokud je laboratorní hodnota potvrzena opakovaným testováním během 7 dnů, podávání přípravku je třeba ukončit.

Léčbu se nedoporučuje zahajovat u dospělých pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 9 g/dl. Léčbu se nedoporučuje zahajovat u pediatrických pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 10 g/dl.

Tabulka 5: Nízká hodnota hemoglobinu

Nízká hodnota hemoglobinu (viz bod 4.4)	
Laboratorní hodnota (g/dl)	Doporučení
Pokles menší nebo roven 2 g/dl a hodnota větší nebo rovna 9,0 g/dl	Dávka má být zachována.
Pokles větší než 2 g/dl nebo hodnota menší než 8,0 g/dl (potvrzeno opakovaným testováním)	Podávání přípravku je třeba přerušit, dokud se hodnoty hemoglobinu nenormalizují.

Interakce

Celkovou denní dávku tofacitinibu je třeba snížit na polovinu u pacientů užívajících silné inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A4 (např. ketokonazol) a u pacientů užívajících souběžně 1 nebo více léčivých přípravků, které vedou ke středně silné inhibici CYP3A4 a zároveň k silné inhibici CYP2C19 (např. flukonazol) (viz bod 4.5), následujícím způsobem:

- Dávku tofacitinibu je třeba snížit na 5 mg jednou denně u pacientů užívajících 5 mg dvakrát denně (dospělí a pediatřičtí pacienti).
- Dávku tofacitinibu je třeba snížit na 5 mg dvakrát denně u pacientů užívajících 10 mg dvakrát denně (dospělí pacienti).

Pouze u pediatrických pacientů: z dostupných údajů vyplývá, že klinické zlepšení je pozorováno do 18 týdnů od zahájení léčby tofacitinibem. Pokračování léčby je nutno pečlivě zvážit u pacienta, který v tomto časovém rámci nevykazuje žádné klinické zlepšení.

Ukončení léčby u AS

Z dostupných údajů vyplývá, že klinické zlepšení je pozorováno do 16 týdnů od zahájení léčby tofacitinibem. Pokračování léčby je nutno pečlivě zvážit u pacienta, který v tomto časovém rámci nevykazuje žádné klinické zlepšení.

Zvláštní populace*Starší pacienti*

U pacientů ve věku 65 let a starších není potřeba žádná úprava dávky. U pacientů ve věku 75 let a starších jsou k dispozici jen omezené údaje. Použití u pacientů ve věku 65 let a starších viz bod 4.4.

*Porucha funkce jater***Tabulka 6: Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce jater**

Kategorie poruchy funkce jater	Klasifikace	Úprava dávky při poruše funkce jater pro tablety o různé síle
Lehká	Child Pugh A	Není potřeba žádná úprava dávky.
Středně těžká	Child Pugh B	Dávku je třeba snížit na 5 mg jednou denně v případě, že indikovaná dávka při normální funkci jater je 5 mg dvakrát denně. Dávku je třeba snížit na 5 mg dvakrát denně v případě, že indikovaná dávka při normální funkci jater je 10 mg dvakrát denně (viz bod 5.2).
Těžká	Child Pugh C	Tofacitinib se nesmí podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Tabulka 7: Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin

Kategorie poruchy funkce ledvin	Clearance kreatininu	Úprava dávky při poruše funkce ledvin pro tablety o různé síle
Lehká	50–80 ml/min	Není potřeba žádná úprava dávky.
Středně těžká	30–49 ml/min	Není potřeba žádná úprava dávky.
Těžká (včetně pacientů podstupujících hemodialýzu)	< 30 ml/min	Dávku je třeba snížit na 5 mg jednou denně v případě, že indikovaná dávka při normální funkci ledvin je 5 mg dvakrát denně. Dávku je třeba snížit na 5 mg dvakrát denně v případě, že indikovaná dávka při normální funkci ledvin je 10 mg dvakrát denně. Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba ponechat sníženou dávku, a to i po hemodialýze (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tofacitinibu u dětí ve věku do 2 let s polyartikulární JIA a juvenilní PsA nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost tofacitinibu u dětí a dospívajících do 18 let s jinými indikacemi (např. ulcerózní kolitidou) nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tofacitinib se podává perorálně spolu s jídlem nebo bez jídla.

Pacienti, kteří mají obtíže s polykáním, mohou tablety tofacitinibu 5 mg rozdrtit a užít s vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní tuberkulóza (TBC), závažné infekce jako sepse, nebo oportunní infekce (viz bod 4.4).
- Těžká porucha funkce jater (viz bod 4.2).
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tofacitinib lze u následujících pacientů používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby:

- pacienti ve věku 65 let a starší;
- pacienti s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze nebo jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory (např. pacienti, kteří jsou nebo bývali dlouhodobými kuřáky);
- pacienti s rizikovými faktory pro malignitu (např. současná malignita nebo malignita v anamnéze).

Použití u pacientů ve věku 65 let a starších

Vzhledem ke zvýšenému riziku závažných infekcí, infarktu myokardu, malignit a mortality z jakékoli příčiny při léčbě tofacitinibem u pacientů ve věku 65 let a starších se má tofacitinib u těchto pacientů

používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby (další podrobnost viz body 4.4 a 5.1).

Kombinace s jinou léčbou

Tofacitinib nebyl studován a jeho použití je třeba se vyhnout v kombinaci s biologickými léčivy, např. antagonisty TNF, antagonisty interleukinu (IL)-1R, antagonisty IL-6R, monoklonálními protilátkami anti-CD20, antagonisty IL-17, antagonisty IL-12/IL-23, antiintegriny, selektivními kostimulačními modulátory a potentními imunosupresivy, např. azathioprinem, merkaptopurinem, cyklosporinem a takrolimem, a to kvůli možnosti zvýšené imunosuprese a zvýšenému riziku infekce.

V klinických studiích RA existovalo zvýšené riziko incidence nežádoucích účinků pro kombinaci tofacitinibu s MTX oproti použití tofacitinibu v monoterapii.

Použití tofacitinibu v kombinaci s inhibitory fosfodiesterázy 4. nebylo v klinických studiích s tofacitinibem hodnoceno.

Žilní tromboembolismus (VTE)

U pacientů užívajících tofacitinib byly pozorovány závažné příhody VTE, včetně plicní embolie (PE), z nichž některé byly fatální, a hluboké žilní trombózy (DVT). V randomizované poregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 50 let nebo starších a u kterých se vyskytoval alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, bylo pozorováno na dávce závislé zvýšené riziko VTE při podávání tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF (viz body 4.8 a 5.1).

V explorační *post hoc* analýze provedené v rámci této studie u pacientů se známými rizikovými faktory VTE byl výskyt následných VTE častěji pozorován u pacientů léčených tofacitinibem, kteří měli po 12měsíční léčbě hladinu D-dimeru $\geq 2 \times \text{ULN}$ (horní limit normy), oproti pacientům s hladinou D-dimeru $< 2 \times \text{ULN}$; to nebylo evidentní u pacientů léčených inhibitorem TNF. Interpretace je omezena nízkým počtem příhod VTE a omezenou dostupností testu D-dimerů (hodnoceno pouze k výchozímu stavu, k 12. měsíci a na konci studie). U pacientů, kteří během studie neměli VTE, byly průměrné hladiny D-dimeru k 12. měsíci ve srovnání s výchozím stavem ve všech léčebných ramenech významně sníženy. Hladiny D-dimeru $\geq 2 \times \text{ULN}$ k 12. měsíci byly však pozorovány u přibližně 30 % pacientů bez následných příhod VTE, což naznačuje omezenou specifitu testování D-dimeru v této studii.

Udržovací léčba dávkou 10 mg tofacitinibu dvakrát denně se nedoporučuje u pacientů s UC, u kterých jsou známy rizikové faktory VTE, MACE a malignity, pokud je k dispozici vhodná alternativní léčba (viz bod 4.2).

U pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo rizikovými faktory pro malignity (viz také bod 4.4 „Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (včetně infarktu myokardu)“ a „Malignity a lymfoproliferativní onemocnění“) se má tofacitinib používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby.

U pacientů s jinými rizikovými faktory VTE, než jsou rizikové faktory MACE nebo malignity, se má tofacitinib používat s opatrností. Mezi rizikové faktory VTE jiné než rizikové faktory MACE nebo malignity patří předchozí VTE, pacienti podstupující velké chirurgické výkony, imobilizace, užívání kombinované hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie, vrozená koagulopatie. V průběhu léčby tofacitinibem je nutné pravidelně vyhodnocovat, zda u pacienta nedošlo ke změnám v riziku VTE.

U pacientů s RA se známými rizikovými faktory pro VTE zvažte testování hladin D-dimeru přibližně po 12 měsících léčby. Pokud je výsledek testu D-dimeru $\geq 2 \times \text{ULN}$, před rozhodnutím o pokračování léčby tofacitinibem potvrďte, že klinické přínosy převažují nad riziky.

Pacienty vykazující známky a příznaky VTE je třeba ihned vyšetřit a je třeba ukončit podávání tofacitinibu u pacientů s podezřením na VTE bez ohledu na dávku či indikaci.

Trombóza retinální žíly

U pacientů léčených tofacitinibem byla hlášena trombóza retinální žíly (RVT) (viz bod 4.8). Pacienti musí být poučeni, aby v případě, že se u nich objeví příznaky naznačující RVT, okamžitě vyhledali lékařskou péči.

Závažné infekce

U pacientů užívajících tofacitinib byly hlášeny závažné a někdy fatální infekce v důsledku působení bakteriálních, mykobakteriálních, invazivních mykotických, virových nebo jiných oportunních patogenů (viz bod 4.8). Riziko oportunních infekcí je vyšší v asijských zeměpisných oblastech (viz bod 4.8). Pacienti s revmatoidní artritidou užívající kortikosteroidy mohou být predisponováni k infekci.

Podávání tofacitinibu nesmí být zahájeno u pacientů s akutními infekcemi včetně infekcí lokalizovaných.

Před zahájením podávání tofacitinibu je nutné zvážit přínosy a rizika této léčby:

- u pacientů s rekurentními infekcemi,
- u pacientů s anamnézou závažné nebo oportunní infekce,
- u pacientů, kteří pobývali v oblastech endemických mykóz nebo takové oblasti navštívili,
- u pacientů, jejichž základní onemocnění je může predisponovat k rozvoji infekce.

Pacienty je třeba během léčby tofacitinibem i po jejím ukončení důkladně sledovat z hlediska rozvoje známek a příznaků infekce. Léčbu je třeba přerušit, pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, oportunní infekce nebo sepse. Pacient, u něhož se během léčby tofacitinibem rozvine nová infekce, musí podstoupit okamžité a kompletní diagnostické testování vhodné pro imunokompromitované pacienty, je třeba u něj zahájit odpovídající antimikrobiální léčbu a důkladně jej sledovat.

Protože obecně existuje vyšší incidence infekcí u starší populace a pacientů s diabetem mellitem, při léčbě těchto pacientů je třeba dbát opatrnosti (viz bod 4.8). U pacientů ve věku 65 let a starších lze použít léčbu tofacitinibem, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby (viz bod 5.1).

Riziko infekce může být vyšší se zvyšujícím se stupněm lymfopenie; při hodnocení rizika infekce u jednotlivých pacientů je proto třeba vzít v úvahu počet lymfocytů. Kritéria přerušení léčby a sledování lymfopenie jsou uvedena v bodě 4.2.

Tuberkulóza

Před zahájením podávání tofacitinibu je nutno zvážit přínosy a rizika léčby u pacientů:

- kteří přišli do styku s TBC
- kteří pobývali nebo cestovali do oblastí s endemickým výskytem TBC.

Pacienti musí být před podáním tofacitinibu, a dle platných postupů také během něj, vyšetřeni a otestováni na přítomnost latentní nebo aktivní infekce.

Pacienti s latentní TBC, kteří mají pozitivní test, musí před podáním tofacitinibu být přeléčeni standardní antimykobakteriální terapií.

Před zahájením podávání tofacitinibu je třeba zvážit také antituberkulózní léčbu u pacientů s negativním testem na TBC, ale kteří mají v anamnéze latentní nebo aktivní TBC, u nichž nelze ověřit odpovídající přeléčení. Stejně je třeba postupovat i u pacientů s negativním testem, u nichž jsou přítomny rizikové faktory infekce TBC. V rámci rozhodování, zda je u jednotlivých pacientů zahájení antituberkulózní léčby vhodné, se doporučuje konzultace s lékařem specializovaným na léčbu TBC. Pacienty je třeba důkladně sledovat, zda se u nich neobjeví známky nebo příznaky TBC, a to včetně pacientů, kteří měli před zahájením léčby negativní testy na latentní infekci TBC.

Virová reaktivace

U pacientů dostávajících tofacitinib byly pozorovány případy virové reaktivace a reaktivace herpetického viru (např. herpes zoster) (viz bod 4.8).

Incidence pásového oparu se jeví vyšší u těchto pacientů léčených tofacitinibem:

- Japonci nebo Korejci,
- pacienti s ALC méně než 1000 buněk/mm³ (viz bod 4.2),
- pacienti s dlouhotrvající RA, kteří dříve obdrželi dvě nebo více biologických chorobu modifikujících antirevmatik (DMARD).
- pacienti léčení dávkou 10 mg dvakrát denně.

Vliv tofacitinibu na reaktivaci chronické virové hepatitidy není znám. Pacienti s pozitivním screeningem na hepatitidu B nebo C byli z klinických studií vyřazeni. Screening na virovou hepatitidu je třeba provést v souladu s klinickými postupy před zahájením léčby tofacitinibem.

Po uvedení přípravku na trh byl u pacientů s RA, kteří dostávali tofacitinib, hlášen nejméně jeden potvrzený případ progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). PML může být fatální a je nutné ji brát v úvahu při diferenční diagnostice u imunosuprimovaných pacientů s novým propuknutím nebo zhoršením neurologických symptomů.

Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (včetně infarktu myokardu)

U pacientů užívajících tofacitinib byly pozorovány závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE - major adverse cardiovascular events).

V randomizované poregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 50 let nebo starší a u kterých se vyskytoval alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byla při podávání tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF pozorována zvýšená incidence infarktu myokardu (viz body 4.8 a 5.1). U pacientů ve věku 65 let a starších, pacientů, kteří jsou nebo bývali dlouhodobými kuřáky, a pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze nebo jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory se má tofacitinib používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby (viz bod 5.1).

Malignity a lymfoproliferativní onemocnění

Tofacitinib může ovlivnit obranyschopnost organismu příjemce vůči malignitám.

V randomizované poregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 50 let nebo starší a u kterých se vyskytoval alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byla při podávání tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF pozorována zvýšená incidence malignit, zejména NMSC (non-melanoma skin cancer; nemelanomový karcinom kůže), karcinomu plic a lymfomu (viz body 4.8 a 5.1).

NMSC, karcinomy plic a lymfom u pacientů léčených tofacitinibem byly pozorovány také v jiných klinických studiích a po uvedení přípravku na trh.

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených tofacitinibem pozorovány další malignity, včetně mj. karcinomu prsu, melanomu, karcinomu prostaty a karcinomu pankreatu.

U pacientů ve věku 65 let a starších, kteří jsou nebo bývali dlouhodobými kuřáky, a pacientů s jinými rizikovými faktory malignity (např. současná malignita nebo malignity v anamnéze kromě úspěšně vyléčeného nemelanomového karcinomu kůže) se má tofacitinib používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby (viz bod 5.1). U všech pacientů, zejména u těch se zvýšeným rizikem karcinomu kůže, se doporučuje provádět pravidelná kožní vyšetření (viz tabulka 8 v bodě 4.8).

Intersticiální plicní onemocnění

Opatrnost se doporučuje také u pacientů s anamnézou chronického onemocnění plic, jelikož mohou být náchylnější k infekcím. Případy intersticiálního plicního onemocnění (z nichž některé byly fatální) byly hlášeny u pacientů léčených tofacitinibem v klinických studiích RA a po uvedení přípravku na trh, ačkoli role inhibice Janus kinázy (JAK) v těchto případech není známa. Pacienti asijského původu s RA jsou vystaveni vyššímu riziku intersticiálního plicního onemocnění, proto je třeba opatrnosti při léčbě těchto pacientů.

Gastrointestinální perforace

V klinických studiích byly hlášeny případy gastrointestinální perforace, ačkoli role inhibice JAK není u těchto příhod známa.

Tofacitinib je třeba používat s opatrností u pacientů, kteří mohou mít zvýšené riziko gastrointestinální perforace (např. pacienti s anamnézou divertikulitidy, pacienti souběžně užívající kortikosteroidy a/nebo nesteroidní antiflogistika). Pacienty, u nichž se nově objeví abdominální známky a příznaky, je třeba okamžitě vyšetřit, aby byla včas identifikována gastrointestinální perforace.

Zlomeniny

U pacientů léčených tofacitinibem byly pozorovány zlomeniny.

Tofacitinib je třeba používat s opatrností u pacientů se známými rizikovými faktory pro zlomeniny, např. u starších pacientů, žen a pacientů, kteří užívají kortikosteroidy, bez ohledu na indikaci a dávkování.

Jaterní enzymy

Léčba tofacitinibem byla u některých pacientů spojena s častějším výskytem zvýšených hodnot jaterních enzymů (viz Testy jaterních enzymů v bodě 4.8). Při zvažování zahájení léčby tofacitinibem u pacientů se zvýšenou hladinou alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) je třeba dbát opatrnosti, zejména pokud je léčba zahájena v kombinaci s potenciálně hepatotoxickými léčivými přípravky, jako je MTX. Po zahájení léčby se doporučuje rutinní sledování jaterních testů a okamžité vyšetření příčiny jakéhokoli pozorovaného zvýšení hodnot jaterních enzymů, aby byly odhaleny možné případy polékového poškození jater. Pokud existuje podezření na polékové poškození jater, je třeba podávání tofacitinibu přerušit až do doby, dokud nebude tato diagnóza vyloučena.

Hypersenzitivita

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy hypersenzitivity spojené s podáváním tofacitinibu. Alergické reakce zahrnovaly angioedém a kopřivku; objevily se i závažné reakce. Pokud se objeví jakékoliv závažné alergické nebo anafylaktické reakce, užívání tofacitinibu musí být okamžitě ukončeno.

Laboratorní parametry

Lymfocyty

Léčba tofacitinibem byla spojena se zvýšenou incidencí lymfopenie v porovnání s placebem. Počty lymfocytů nižší než 750 buněk/mm³ byly spojeny se zvýšenou incidencí závažných infekcí. Nedoporučuje se zahajovat léčbu tofacitinibem či v ní pokračovat u pacientů s potvrzeným počtem lymfocytů nižším než 750 buněk/mm³. Lymfocyty je třeba zkontrolovat na začátku léčby a následně každé 3 měsíce. Doporučené úpravy na základě počtu lymfocytů viz bod 4.2.

Neutrofily

Léčba tofacitinibem byla spojena se zvýšenou incidencí neutropenie (méně než 2000 buněk/mm³) v porovnání s placebem. Nedoporučuje se zahajovat léčbu tofacitinibem u dospělých pacientů s ANC nižším než 1000 buněk/mm³ a u pediatrických pacientů s ANC nižším než 1200 buněk/mm³. ANC je třeba zkontrolovat na začátku léčby, po 4 až 8 týdnech léčby a následně každé 3 měsíce. Doporučené úpravy na základě ANC viz bod 4.2.

Hemoglobin

Léčba tofacitinibem byla spojena se snížením hladiny hemoglobinu. Léčbu tofacitinibem se nedoporučuje zahajovat u dospělých pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 9 g/dl a u pediatrických pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 10 g/dl. Hemoglobin je třeba zkontrolovat na začátku léčby, po 4 až 8 týdnech léčby a následně každé 3 měsíce. Doporučené úpravy na základě hladiny hemoglobinu viz bod 4.2.

Monitorování hladin lipidů

Léčba tofacitinibem byla spojena se zvýšením lipidových parametrů, jako jsou hladiny celkového cholesterolu, cholesterolu o nízké hustotě (LDL) a cholesterolu o vysoké hustotě (HDL). Maximální účinek byl obecně pozorován během 6 týdnů. Zhodnocení lipidových parametrů je třeba provést za 8 týdnů od zahájení léčby tofacitinibem. Pacienty je třeba léčit v souladu s klinickými postupy pro léčbu hyperlipidemie. Při terapii statinem může být zvýšení hladin celkového a LDL-cholesterolu spojené s léčbou tofacitinibem sníženo na hladiny před léčbou.

Hypoglykémie u pacientů léčených na diabetes

Po zahájení léčby tofacitinibem u pacientů dostávajících lék proti diabetu se objevila hlášení hypoglykémie. V případě, že dojde k hypoglykémii, může být nezbytná úprava dávky léku proti diabetu.

Vakcinace

Před zahájením léčby tofacitinibem se doporučuje všem pacientům, zejména pacientům s pJIA a jPsA, doplnit všechna očkování v souladu s aktuálními doporučeními pro očkování. Živé vakcíny se nedoporučuje podávat souběžně s tofacitinibem. Při rozhodování o použití živých vakcín je nutné vzít v úvahu preexistující imunosupresi u daného pacienta.

Profylaktické očkování proti pásovému oparu je třeba zvážit v souladu s doporučeními pro očkování. Zvláštní pozornost má být věnována pacientům s dlouhotrvající RA, kteří dříve dostávali dvě nebo více biologických DMARD. Pokud je podávána živá vakcína proti pásovému oparu; má být podávána pouze pacientům s anamnézou planých neštovic nebo těm, kteří jsou séropozitivní na virus varicella zoster (VZV). V případě, že anamnéza planých neštovic je považována za pochybnou nebo nespolehlivou, doporučuje se provést vyšetření na přítomnost protilátek proti VZV.

Očkování živou vakcínou musí proběhnout alespoň 2 týdny, ale lépe 4 týdny před zahájením podávání tofacitinibu nebo v souladu s aktuálními doporučeními pro očkování týkajícími se imunomodulačních látek. Data o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami na pacienty užívající tofacitinib nejsou dostupná.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

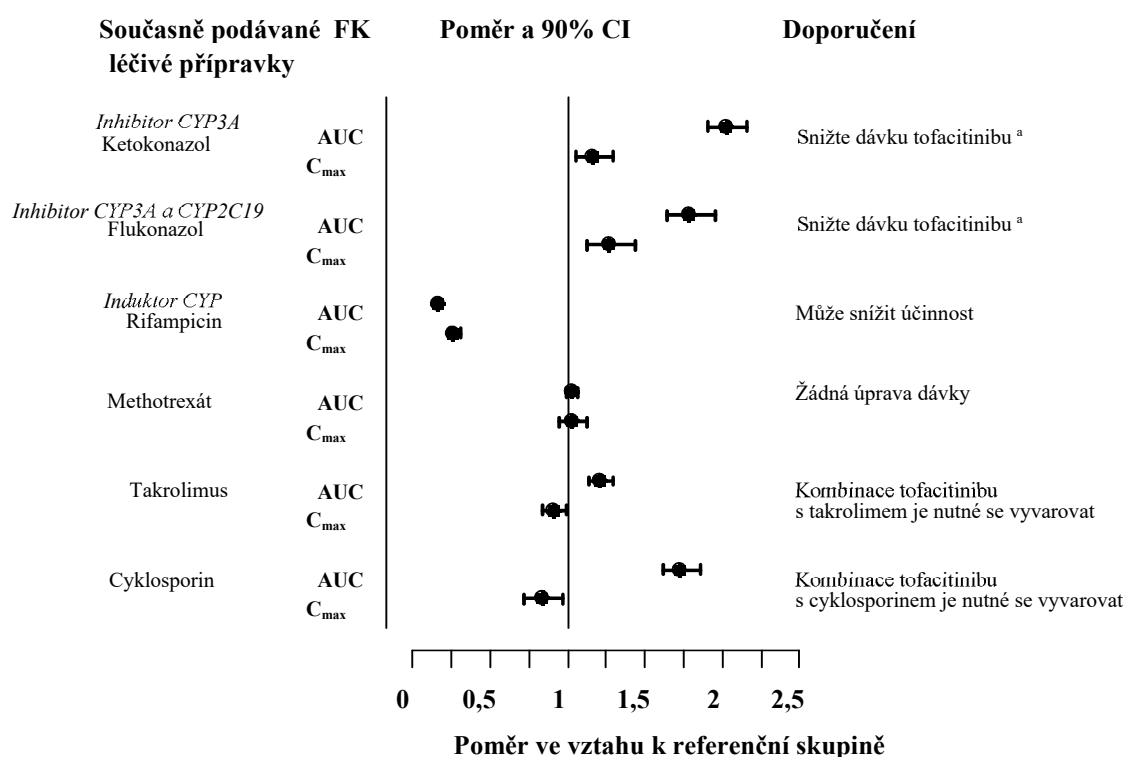
Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit farmakokinetiku (FK) tofacitinibu

Protože je tofacitinib metabolizován CYP3A4, je pravděpodobná interakce s léčivými přípravky inhibujícími nebo indukujícími CYP3A4. Expozice tofacitinibu je zvýšená, pokud je podáván současně s potentními inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem) nebo pokud je podáván v rámci souběžné (konkomitantní) léčby s jedním či více léčivými přípravky vedoucími jak ke střední inhibici CYP3A4 tak i k silné inhibici CYP2C19 (např. flukonazolem), (viz bod 4.2).

Expozice tofacitinibu je snižená, pokud je podáván současně s potentními induktory CYP (např. rifampicinem). Není pravděpodobné, že by inhibitory CYP2C19 samotného nebo P-glykoproteinu významně ovlivňovaly FK tofacitinibu.

Současné podávání s ketokonazolem (potentním inhibitorem CYP3A4), flukonazolem (středně potentním inhibitorem CYP3A4 a potentním inhibitorem CYP2C19), takrolimem (mírným inhibitorem CYP3A4) a cyklosporinem (středně potentním inhibitorem CYP3A4) zvýšilo AUC tofacitinibu, zatímco rifampicin (potentní induktor CYP) snížil AUC tofacitinibu. Současné podávání tofacitinibu s potentními induktory CYP (např. rifampicinem) může vést ke ztrátě nebo snížení klinické odpovědi (viz obrázek 1). Současné podávání potentních induktorů CYP3A4 s tofacitinibem se nedoporučuje. Současné podávání s ketokonazolem a flukonazolem zvýšilo C_{max} tofacitinibu, zatímco takrolimus, cyklosporin a rifampicin C_{max} tofacitinibu snížily. Současné podávání s MTX 15–25 mg jednou týdně nemělo u pacientů s RA žádný vliv na FK tofacitinibu (viz obrázek 1).

Obrázek 1. Vliv jiných léčivých přípravků na FK tofacitinibu



Poznámka: Referenční skupinou je podávání samotného tofacitinibu

^a Dávku tofacitinibu je třeba snížit na 5 mg dvakrát denně u pacientů užívajících 10 mg dvakrát denně. Dávku tofacitinibu je třeba snížit na 5 mg jednou denně u pacientů užívajících 5 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Potenciál tofacitinibu ovlivnit FK jiných léčivých přípravků

Souběžné podávání tofacitinibu nemělo u zdravých dobrovolnic vliv na FK perorální antikoncepce, levonorgestrelu ani ethinylestradiolu.

Současné podávání tofacitinibu s MTX 15–25 mg jednou týdně u pacientů s RA snížilo u MTX AUC o 10 % a C_{max} o 13 %. Míra snížení expozice MTX neopodstatňuje úpravu individualizovaného dávkování MTX.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné odpovídající a dobře kontrolované studie o podávání tofacitinibu těhotným ženám. Bylo prokázáno, že tofacitinib má u potkanů a králíků teratogenní účinky a má vliv na porod a peri-/postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Podávání tofacitinibu v těhotenství je z preventivních důvodů kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženám ve fertilním věku je třeba doporučit, aby během léčby tofacitinibem a nejméně 4 týdny po poslední dávce používaly účinnou antikoncepci.

Kojení

Na základě publikovaných údajů se tofacitinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Účinky tofacitinibu na kojené dítě nejsou z publikované literatury a z údajů zjištěných po uvedení na trh známy a jsou omezeny na malý počet případů bez kauzální souvislosti s nežádoucími účinky. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Podávání tofacitinibu během kojení je z preventivních důvodů kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Oficiální studie potenciálního účinku na lidskou fertilitu nebyly provedeny. Tofacitinib zhoršuje fertilitu samic potkanů, nikoli však fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tofacitinib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Revmatoidní artritida

Nejčastější závažné nežádoucí účinky byly závažné infekce (viz bod 4.4). Nejčastější závažné infekce hlášené u tofacitinibu v populaci všech expozičních tofacitinibu, u níž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, byly pneumonie (1,7 %), herpes zoster (0,6 %), infekce močových cest (0,4 %), flegmóna (0,4 %), divertikulitida (0,3 %) a apendicitida (0,2 %). Mimo jiné byly s užíváním tofacitinibu hlášeny oportunní infekce, tuberkulóza a jiné mykobakteriální infekce, kryptokoková infekce, histoplazmóza, kandidóza jícnu, multidermatomální herpes zoster, cytomegalovirová infekce, infekce virem BK a listerióza. Někteří pacienti uváděli spíše diseminované než lokalizované onemocnění. Při užívání tofacitinibu se mohou objevit i jiné závažné infekce, které nebyly hlášeny v klinických studiích (např. kokcidioidomykóza).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky během prvních 3 měsíců v dvojité zaslepených, placebem nebo MTX kontrolovaných klinických studiích byly bolest hlavy (3,9 %), infekce horních cest dýchacích (3,8 %), virová infekce horních cest dýchacích (3,3 %), průjem (2,9 %), nauzea (2,7 %) a hypertenze (2,2 %).

Podíl pacientů, kteří přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům během prvních 3 měsíců dvojité, zaslepených, placebem nebo MTX kontrolovaných studií byl 3,8 % u pacientů užívajících tofacitinib. Nejčastější infekce vedoucí k přerušení léčby během prvních 3 měsíců v kontrolovaných klinických studiích byly herpes zoster (0,19 %) a pneumonie (0,15 %).

Psoriatická artritida

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s aktivní PsA léčených tofacitinibem konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů s RA léčených tofacitinibem.

Ankylozující spondylitida

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s aktivní AS léčených tofacitinibem shodný s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů s RA léčených tofacitinibem.

Ulcerózní kolitida

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů užívajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně v indukčních studiích byly bolest hlavy, nazofaryngitida, nauzea a artralgie.

V indukčních a udržovacích studiích patřily v léčebných skupinách s tofacitinibem a placebem mezi nejčastější kategorie závažných nežádoucích účinků gastrointestinální poruchy a infekce a nejčastějším závažným nežádoucím účinkem bylo zhoršení UC.

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s UC léčených tofacitinibem konzistentní s bezpečnostním profilem tofacitinibu u indikace RA.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky léku uvedené v tabulce níže pocházejí z klinických studií s pacienty s RA, PsA, AS a UC a jsou uváděny podle kategorií třídy orgánových systémů (SOC) a frekvence definované pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 8: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Pneumonie Chřipka Herpes zoster Infekce močových cest Sinusitida Bronchitida Nazofaryngitida Faryngitida	Tuberkulóza Divertikulitida Pyelonefritida Flegmóna Herpes simplex Virová gastroenteritida Virová infekce	Sepse Urosepse Diseminovaná TBC Bakteriemie Pneumonie způsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumokoková pneumonie Bakteriální pneumonie Infekce způsobená cytomegaloviry Bakteriální artritida	Tuberkulóza centrálního nervového systému Kryptokoková meningitida Nekrotizující fasciitida Encefalitida Stafylokoková bakteriemie Infekce způsobená <i>Mycobacteriu m avium complex</i> Infekce způsobené atypickými mykobakterie mi	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Karcinom plic Nemelanomové karcinomy kůže	Lymfom		
Poruchy krve a lymfatické ho systému	Lymfopenie Anemie	Leukopenie Neutropenie			
Poruchy imunitního systému					Hypersenzitivita* Angioedém* Kopřivka*
Poruchy metabolismu a výživy		Dyslipidemie Hyperlipidemie Dehydratace			
Psychiatrické poruchy		Insomnie			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Parestezie			
Srdeční poruchy		Infarkt myokardu			
Cévní poruchy	Hypertenze	Žilní tromboembolismus **			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Dyspnoe Kongesce sliznice vedlejších nosních dutin			

Třída orgánových systémů	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha Zvracení Průjem Nauzea Gastritida Dyspepsie				
Poruchy jater a žlučových cest		Steatóza jater Zvýšené jaterní enzymy Zvýšené aminotransferázy Zvýšená gamaglutamyltransferáza	Abnormální funkční jaterní test		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka Akné	Erytém Pruritus			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Otok kloubu Tendinitida	Muskuloskeletální bolest		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	Pyrexie Únava			
Vyšetření	Zvýšená kreatinfosfokináz a v krvi	Zvýšený kreatinin v krvi Zvýšený cholesterol v krvi Zvýšený lipoprotein o nízké hustotě Zvýšená tělesná hmotnost			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Distenze vazů Distenze svalu			

*Spontánně hlášené údaje

**Žilní tromboembolismus zahrnuje PE, DVT a trombózu retinální žíly

Popis vybraných nežádoucích účinků

Žilní tromboembolismus

Revmatoidní artritida

V rozsáhlé (n = 4 362) randomizované studii bezpečnosti po registraci přípravku u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, u kterých se vyskytoval nejméně jeden další kardiovaskulární (CV) rizikový faktor, byl VTE pozorován se zvýšenou incidencí a se závislostí na dávce u pacientů léčených tofacitinibem v porovnání s inhibitory TNF (viz bod 5.1). Většina těchto příhod byla závažná a některé byly fatální. Míra incidence (95% CI) pro PE při léčbě tofacitinibem

5 mg dvakrát denně byla 0,17 (0,08–0,33) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byla 0,50 (0,32–0,74) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF byla 0,06 (0,01–0,17) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků. V porovnání s inhibitory TNF byl poměr rizik (HR) pro PE při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 2,93 (0,79–10,83) a při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 8,26 (2,49–27,43) (viz bod 5.1). U pacientů léčených tofacitinibem, u kterých byla pozorována PE, měla většina (97 %) rizikové faktory VTE.

Ankylozující spondylitida

V kombinovaných randomizovaných kontrolovaných klinických studiích fáze 2 a 3 se nevyskytly žádné příhody VTE u 420 pacientů (233 pacientoroků pozorování), kteří dostávali tofacitinib po dobu až 48 týdnů.

Ulcerózní kolitida (UC)

V probíhajícím prodlouženém hodnocení UC byly pozorovány případy PE a DVT u pacientů užívajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně s existujícími rizikovými faktory VTE.

Celkové infekce

Revmatoidní artritida

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 byly ve skupinách s monoterapií tofacitinibem četnosti infekcí během 0–3 měsíců u dávky 5 mg dvakrát denně (celkem 616 pacientů) 16,2 % (100 pacientů) a u dávky 10 mg dvakrát denně (celkem 642 pacientů) 17,9 % (115 pacientů) v porovnání s 18,9 % (23 pacientů) ve skupině s placebem (celkem 122 pacientů). V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s léčbou DMARD na pozadí byly ve skupinách s terapií tofacitinibem plus DMARD četnosti infekcí během 0–3 měsíců u dávky 5 mg dvakrát denně (celkem 973 pacientů) 21,3 % (207 pacientů) a u dávky 10 mg dvakrát denně (celkem 969 pacientů) 21,8 % (211 pacientů) v porovnání s 18,4 % (103 pacientů) ve skupině s placebem plus DMARD (celkem 559 pacientů).

Nejčastěji hlášené infekce byly infekce horních cest dýchacích (3,7 %) a nazofaryngitida (3,2 %).

Celková četnost incidence infekcí v populaci všech expozic tofacitinibu, u níž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, (celkem 4867 pacientů) byla 46,1 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků (43,8 pacienta u dávky 5 mg dvakrát denně a 47,2 pacienta u dávky 10 mg dvakrát denně). U pacientů na monoterapii (celkem 1750) byla u dávky 5 mg dvakrát denně četnost 48,9 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků a u dávky 10 mg dvakrát denně četnost 41,9 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků. U pacientů s DMARD na pozadí (celkem 3117) byla u dávky 5 mg dvakrát denně četnost 41,0 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků a u dávky 10 mg dvakrát denně četnost 50,3 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků.

Ankylozující spondylitida

V kombinovaných klinických studiích fáze 2 a 3 během období kontrolovaného placebem po dobu až 16 týdnů byla četnost infekcí ve skupině s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně (185 pacientů) 27,6 % a četnost ve skupině s placebem (187 pacientů) byla 23,0 %. V kombinovaných klinických studiích fáze 2 a 3 u 316 pacientů léčených tofacitinibem 5 mg dvakrát denně po dobu až 48 týdnů byla četnost infekcí 35,1 %.

Ulcerózní kolitida

V randomizovaných 8týdenních indukčních studiích fáze 2/3 byl podíl pacientů s infekcí 21,1 % (198 pacientů) ve skupině s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně v porovnání s 15,2 % (43 pacientů) ve skupině s placebem. V randomizované 52týdenní udržovací studii fáze 3 byl podíl pacientů s infekcí 35,9 % (71 pacientů) ve skupině s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a 39,8 % (78 pacientů) ve skupině s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně v porovnání s 24,2 % (48 pacientů) ve skupině s placebem.

Během celé zkušenosti s léčbou tofacitinibem byla nejčastěji hlášenou infekcí nazofaryngitida vyskytující se u 18,2 % pacientů (211 pacientů).

Během celé zkušenosti s léčbou tofacitinibem byla celková četnost incidence infekcí 60,3 příhod na 100 pacientoroků (zahrnující 49,4 % pacientů; celkem 572 pacientů).

Závažné infekce

Revmatoidní artritida

V 6měsíčních a 24měsíčních kontrolovaných klinických studiích byla četnost závažných infekcí ve skupině s dávkou tofacitinibu 5 mg dvakrát denně v monoterapii 1,7 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků. Ve skupině s dávkou tofacitinibu 10 mg dvakrát denně v monoterapii byla četnost 1,6 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků, ve skupině s placebem byla četnost 0 příhod na 100 pacientoroků a ve skupině s MTX byla četnost 1,9 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků.

Ve studiích trvajících 6, 12 a 24 měsíců byly četnosti závažných infekcí ve skupině s dávkou tofacitinibu 5 mg dvakrát denně plus DMARD 3,6 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků a ve skupině s dávkou 10 mg dvakrát denně plus DMARD 3,4 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků v porovnání s 1,7 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem plus DMARD.

V populaci všech expozičních, u níž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, byly celkové četnosti závažných infekcí ve skupině s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 2,4 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků a ve skupině s 10 mg dvakrát denně 3,0 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků. Nejčastější závažné infekce zahrnovaly pneumonii, herpes zoster, infekci močových cest, flegmónu, gastroenteritidu a divertikulitidu. Byly hlášeny případy oportunních infekcí (viz bod 4.4).

V rozsáhlé (n = 4 362) randomizované studii bezpečnosti po registraci přípravku u pacientů s RA ve věku 50 let a starších, u kterých se vyskytoval nejméně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byl u pacientů léčených tofacitinibem v porovnání s inhibitory TNF pozorován na dávce závislý nárůst závažných infekcí (viz bod 4.4).

Míra incidence (95% CI) pro závažné infekce při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně byla 2,86 (2,41; 3,37) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byla 3,64 (3,11; 4,23) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF byla 2,44 (2,02; 2,92) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků. V porovnání s inhibitory TNF byl poměr rizik (HR) pro závažné infekce při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 1,17 (0,92; 1,50) a při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 1,48 (1,17; 1,87).

Ankylozující spondylitida

V kombinovaných klinických studiích fáze 2 a 3 u 316 pacientů léčených tofacitinibem 5 mg dvakrát denně po dobu až 48 týdnů se vyskytla jedna závažná infekce (aseptická meningitida), což představuje četnost 0,43 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků.

Ulcerózní kolitida

Četnosti incidence a typy závažných infekcí v klinických studiích UC byly obvykle podobné četnostem a typům hlášeným v léčebných skupinách s tofacitinibem v monoterapii klinických studií RA.

Závažné infekce u starších osob

Ze 4271 pacientů zahrnutých do studií RA I–VI (viz bod 5.1) bylo celkem 608 pacientů s RA starších 65 let, včetně 85 pacientů starších 75 let. Četnost závažné infekce mezi pacienty staršími 65 let léčenými tofacitinibem byla vyšší než u pacientů mladších 65 let (4,8 na 100 pacientoroků oproti 2,4 na 100 pacientoroků).

V rozsáhlé (n = 4 362) randomizované studii bezpečnosti po registraci přípravku u pacientů s RA ve věku 50 let a starších, u kterých se vyskytoval nejméně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byl pozorován nárůst závažných infekcí u pacientů ve věku 65 let a starších léčených tofacitinibem 10 mg dvakrát denně v porovnání s inhibitory TNF a s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně (viz bod 4.4).

Míra incidence (95% CI) pro závažné infekce u pacientů ≥ 65 let byla při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 4,03 (3,02; 5,27) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byla 5,85 (4,64; 7,30) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF byla 3,73 (2,81; 4,85) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků.

V porovnání s inhibitory TNF byl poměr rizik (HR) pro závažné infekce u pacientů ve věku ≥ 65 let při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 1,08 (0,74; 1,58) a při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 1,55 (1,10; 2,19).

Závažné infekce z neintervenční poregistrační studie bezpečnosti

Údaje z neintervenční poregistrační studie bezpečnosti, která hodnotila tofacitinib u pacientů s RA z registru (US Corrona), ukázaly, že byla pozorována numericky vyšší četnost incidence závažných infekcí u 11mg tablet s prodlouženým uvolňováním podávaných jednou denně než u 5mg potahovaných tablet podávaných dvakrát denně. Hrubá četnost incidence (95% CI) (tj. neupravená podle věku nebo pohlaví) z dostupnosti každé lékové formy ve 12 měsících po zahájení léčby byla u skupiny s 11mg tabletami s prodlouženým uvolňováním podávanými jednou denně 3,45 (1,93; 5,69) pacienta s příhodami na 100 pacientoroků a u skupiny s 5mg potahovanými tabletami podávanými dvakrát denně 2,78 (1,74; 4,21) pacienta s příhodami na 100 pacientoroků; ve 36 měsících byla u skupiny s 11mg tabletami s prodlouženým uvolňováním podávanými jednou denně 4,71 (3,08; 6,91) pacienta s příhodami na 100 pacientoroků a u skupiny s 5mg potahovanými tabletami podávanými dvakrát denně 2,79 (2,01; 3,77) pacienta s příhodami na 100 pacientoroků. Neupravený poměr rizik byl ve 12 měsících 1,30 (95% CI: 0,67; 2,50) a v 36 měsících 1,93 (95% CI: 1,15; 3,24) u 11mg tablet s prodlouženým uvolňováním podávaných jednou denně v porovnání s 5mg potahovanými tabletami podávanými dvakrát denně. Údaje vychází z malého počtu pacientů s příhodami pozorovanými s relativně velkými intervaly spolehlivosti a omezenou dobou sledování.

Virová reaktivace

Pacienti léčení tofacitinibem, kteří pocházejí z Japonska nebo Koreje, nebo pacienti s dlouhotrvající RA, kteří dříve obdrželi dva nebo více biologických DMARD, nebo pacienti s ALC méně než 1000 buněk/mm³ nebo pacienti léčení 10 mg dvakrát denně mohou mít zvýšené riziko výskytu pásového oparu (viz bod 4.4).

V rozsáhlé (n = 4362) randomizované poregistrační studii bezpečnosti u pacientů s RA, kteří byli ve věku 50 let a starší a u kterých se vyskytoval minimálně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, bylo pozorováno zvýšení případů infekce virem herpes zoster u pacientů léčených tofacitinibem v porovnání s inhibitory TNF. Četnost incidence (95% CI) infekce herpes zoster ve skupině s tofacitinibem 5 mg podávaných dvakrát denně byla 3,75 (3,22; 4,34) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, ve skupině s tofacitinibem 10 mg podávaných dvakrát denně 3,94 (3,38; 4,57) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a ve skupině s inhibitory TNF 1,18 (0,90; 1,52) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků.

Laboratorní testy

Lymfocyty

V kontrolovaných klinických studiích RA se u 0,3 % pacientů potvrdilo snížení ALC pod 500 buněk/mm³ a u ALC mezi 500 a 750 buněk/mm³ u 1,9% pacientů při kombinaci podávání dávek 5 mg dvakrát denně a 10 mg dvakrát denně.

V populaci s RA, u níž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, se u 1,3 % pacientů potvrdilo snížení ALC pod 500 buněk/mm³ a u ALC mezi 500 a 750 buněk/mm³ u 8,4% pacientů při kombinaci podávání dávek 5 mg dvakrát denně a 10 mg dvakrát denně.

Potvrzené ALC nižší než 750 buněk/mm³ byly spojeny se zvýšenou incidencí závažných infekcí (viz bod 4.4).

V klinických studiích UC byly změny pozorované v ALC při léčbě tofacitinibem podobné změnám pozorovaným v klinických studiích RA.

Neutrofily

V kontrolovaných klinických studiích RA se u 0,08 % pacientů potvrdilo snížení ANC pod 1000 buněk/mm³ při kombinaci podávání dávek 5 mg dvakrát denně a 10 mg dvakrát denně. V žádné léčebné skupině nebyl potvrzen pokles ANC pod 500 buněk/mm³. Neexistoval žádný jasný vztah mezi neutropenií a výskytem závažných infekcí.

V populaci s RA, u níž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, zůstávaly vzorec a incidence potvrzeného snížení ANC konzistentní s těmi pozorovanými v kontrolovaných klinických studiích (viz bod 4.4).

V klinických studiích UC byly změny pozorované v ANC při léčbě tofacitinibem podobné změnám pozorovaným v klinických studiích RA.

Trombocyty

Pacienti v kontrolovaných klinických studiích fáze 3 (RA, PsA, AS, UC) museli mít počet trombocytů $\geq 100\,000$ buněk/mm³, aby byli způsobilí k zařazení, tudíž nejsou k dispozici žádné informace o pacientech s počtem trombocytů $< 100\,000$ buněk/mm³ před zahájením léčby tofacitinibem.

Testy jaterních enzymů

Méně často bylo pozorováno potvrzené zvýšení jaterních enzymů více než 3násobně nad horní limit normy ($3 \times \text{ULN}$) u pacientů s RA. U těchto pacientů se zvýšením jaterních enzymů vedla úprava léčebného režimu, např. snížení dávky současně podávaných DMARD, přerušení podávání tofacitinibu nebo snížení dávky tofacitinibu, ke snížení nebo normalizaci jaterních enzymů.

V kontrolované části studie RA fáze 3 s monoterapií (0–3 měsíců), (studie I, viz bod 5.1) bylo pozorováno zvýšení ALT větší než $3 \times \text{ULN}$ u 1,65 % pacientů dostávajících placebo, u 0,41 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a 0 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně. V této studii bylo pozorováno zvýšení AST větší než $3 \times \text{ULN}$ u 1,65 % pacientů dostávajících placebo, u 0,41 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a u 0 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně.

Ve studii RA fáze 3 s monoterapií (0–24 měsíců), (studie VI, viz bod 5.1) bylo pozorováno zvýšení ALT větší než $3 \times \text{ULN}$ u 7,1 % pacientů dostávajících MTX, u 3,0 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a u 3,0 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně. V této studii bylo pozorováno zvýšení AST větší než $3 \times \text{ULN}$ u 3,3 % pacientů dostávajících MTX, u 1,6 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a u 1,5 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně.

V kontrolované části studií RA fáze 3 s DMARD na pozadí (0–3 měsíce), (ve studiích II–V viz bod 5.1), byla pozorována zvýšení ALT větší než $3 \times \text{ULN}$ u 0,9 % pacientů dostávajících placebo, u 1,24 % dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a u 1,14 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně. V těchto studiích bylo pozorováno zvýšení AST větší než $3 \times \text{ULN}$ u 0,72 % pacientů dostávajících placebo, u 0,5 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a u 0,31 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně.

V dlouhodobých prodloužených studiích RA v monoterapii bylo pozorováno zvýšení ALT větší než $3 \times \text{ULN}$ u 1,1 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu a u 1,4 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně. Zvýšení AST větší než $3 \times \text{ULN}$ bylo pozorováno u $< 1,0\%$ obou skupin užívající jak 5 mg, tak 10 mg tofacitinibu dvakrát denně.

V dlouhodobých prodloužených studiích RA s DMARD na pozadí bylo pozorováno zvýšení ALT větší než $3 \times \text{ULN}$ u 1,8 % a 1,6 % pacientů dostávajících tofacitinib 5 mg a 10 mg dvakrát denně. Zvýšení AST větší než $3 \times \text{ULN}$ bylo pozorováno u $< 1,0\%$ obou skupin užívající jak tofacitinib 5 mg, tak 10 mg dvakrát denně.

V rozsáhlé (n = 4362) randomizované peregistrační studii bezpečnosti u pacientů s RA, kteří byli ve věku 50 let a starší a u kterých se vyskytoval minimálně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, bylo pozorováno zvýšení ALT větší nebo rovno 3× ULN u 6,01 % pacientů dostávajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně, u 6,54 % pacientů dostávajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně a u 3,77 % pacientů dostávajících inhibitory TNF. Zvýšení AST větší nebo rovno 3× ULN bylo pozorováno u 3,21 % pacientů dostávajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně, u 4,57 % pacientů dostávajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně a u 2,38 % pacientů dostávajících inhibitory TNF.

V klinických studiích UC byly změny pozorované v testech jaterních enzymů při léčbě tofacitinibem podobné změnám pozorovaným v klinických studiích RA.

Lipidy

V kontrolovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích s RA bylo zvýšení lipidových parametrů (celkový cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triacylglyceroly) prvně stanoveno za jeden měsíc po zahájení léčby tofacitinibem. V tomto časovém bodě bylo pozorováno zvýšení, které následně zůstávalo stabilní.

Změny lipidových parametrů od zahájení až do ukončení studie (6–24 měsíců) v kontrolovaných klinických studiích u RA jsou shrnuty níže:

- Průměrná hladina LDL cholesterolu se zvýšila o 15 % v ramenu s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a o 20 % v ramenu s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně ve 12. měsíci a vzrostla o 16 % v ramenu s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a o 19 % v ramenu s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně ve 24. měsíci.
- Průměrná hladina HDL cholesterolu se zvýšila o 17 % v ramenu s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a o 18 % v ramenu s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně ve 12. měsíci a vzrostla o 19 % v ramenu s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a o 20 % v ramenu s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně ve 24. měsíci.

Po vysazení léčby tofacitinibem se hladiny lipidů vrátily k výchozí hodnotě.

Průměrné poměry LDL cholesterolu / HDL cholesterolu a poměry apolipoproteinu B (ApoB) / ApoA1 byly u pacientů léčených tofacitinibem v podstatě nezměněny.

V kontrolované klinické studii RA došlo v odpovědi na léčbu statinem ke vzestupu LDL cholesterolu a snížení ApoB na hladiny před léčbou.

V populacích s RA, u nichž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, zůstávalo zvýšení parametrů lipidů konzistentní se zvýšením pozorovaným v kontrolovaných klinických studiích.

V rozsáhlé (n = 4362) randomizované peregistrační studii bezpečnosti u pacientů s RA, kteří byli ve věku 50 let a starší a u kterých se vyskytoval minimálně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byly pozorovány změny lipidových parametrů od výchozího stavu do 24. měsíce, které jsou shrnuty níže:

- Průměrná hladina LDL cholesterolu se ve 12. měsíci zvýšila o 13,80 % u pacientů dostávajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně, o 17,04 % u pacientů dostávajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně a o 5,50 % u pacientů dostávajících inhibitor TNF. Ve 24. měsíci bylo zvýšení 12,71 %, 18,14 % a 3,64 % v daném pořadí.
- Průměrná hladina HDL cholesterolu ve 12. měsíci se zvýšila o 11,71 % u pacientů dostávajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně, o 13,63 % u pacientů dostávajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně a o 2,82 % u pacientů dostávajících inhibitor TNF. Ve 24. měsíci bylo zvýšení 11,58 %, 13,54 % a 1,42 % v daném pořadí.

V klinických studiích UC byly změny pozorované v lipidech při léčbě tofacitinibem podobné změnám pozorovaným v klinických studiích RA.

Infarkt myokardu

Revmatoidní artritida

V rozsáhlé (n=4362) randomizované peregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, u kterých se vyskytoval nejméně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byla míra incidence (95% CI) nefatálního infarktu myokardu při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 0,37 (0,22–0,57) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 0,33 (0,19–0,53) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF 0,16 (0,07–0,31) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků. U pacientů léčených tofacitinibem byl hlášen nízký počet fatálních infarktů myokardu, přičemž jejich míra byla podobná jako u pacientů léčených inhibitory TNF (viz body 4.4 a 5.1). Studie vyžadovala sledování nejméně 1500 pacientů po dobu 3 let.

Malignity vyjma NMSC

Revmatoidní artritida

V rozsáhlé (n=4 362) randomizované peregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, u kterých se vyskytoval nejméně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byla míra incidence (95% CI) karcinomu plic při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 0,23 (0,12–0,40) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 0,32 (0,18–0,51) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF 0,13 (0,05–0,26) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků (viz body 4.4 a 5.1). Studie vyžadovala sledování nejméně 1500 pacientů po dobu 3 let.

Míra incidence (95% CI) lymfomu byla při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 0,07 (0,02–0,18) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 0,11 (0,04–0,24) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF 0,02 (0,00–0,10) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a juvenilní PsA

Nežádoucí účinky u pacientů s JIA v programu klinického vývoje byly konzistentní, pokud jde o typ a frekvenci, s těmi, které byly pozorovány u dospělých pacientů s RA, s výjimkou některých infekcí (chřipka, faryngitida, sinusitida, virová infekce) a gastrointestinálních nebo celkových poruch (bolest břicha, nauzea, zvracení, pyrexie, bolesti hlavy, kašel), které byly častější u pediatrické populace s JIA. Nejčastější současně používané csDMARD bylo MTX (1. den užívalo MTX 156 ze 157 pacientů s csDMARD). Nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se bezpečnostního profilu tofacitinibu používaného současně s jinými csDMARD.

Infekce

Ve dvojité zaslepené části pivotního hodnocení fáze 3 (studie JIA-I) byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem infekce (44,3 %). Infekce byly obecně mírné až středně závažné.

V populaci, u níž byla hodnocena integrovaná bezpečnost, mělo 7 pacientů během léčby tofacitinibem ve sledovaném období (až 28 dní po poslední dávce hodnoceného přípravku) závažné infekce, což představuje četnost incidence 1,92 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků: pneumonie, epidurální empyém (se sinusitidou a subperiosteálním abscesem), pilonidální cysta, apendicitida, pyelonefritida způsobená infekcí *Escherichia*, absces končetiny a infekce močových cest.

V populaci, u níž byla hodnocena integrovaná bezpečnost, měli 3 pacienti ve sledovaném časovém okně nezávažné příhody herpes zoster, což představuje četnost incidence 0,82 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků. U jednoho (1) dalšího pacienta se mimo sledované časové okno vyskytla příhoda závažného herpes zoster.

Jaterní příhody

Pacienti v pivotní studii JIA museli mít hladiny AST a ALT nižší než 1,5násobek horního limitu normy, aby byli způsobilí k zařazení. V populaci, u níž byla hodnocena integrovaná bezpečnost, byli 2 pacienti se zvýšením ALT ≥ 3 násobek ULN při 2 po sobě jdoucích návštěvách. Ani jedna příhoda nesplňovala kritéria Hyova zákona. Oba pacienti byli průběžně léčeni MTX a každá příhoda odezněla po vysazení MTX a trvalém vysazení tofacitinibu.

Laboratorní testy

Změny v laboratorních testech u pacientů s JIA v programu klinického vývoje byly konzistentní se změnami pozorovanými u dospělých pacientů s RA. Pacienti v pivotní studii JIA museli mít počet trombocytů $\geq 100\,000$ buněk/mm³, aby byli způsobilí k zařazení, tudíž nejsou k dispozici žádné informace o pacientech s JIA s počtem trombocytů $< 100\,000$ buněk/mm³ před zahájením léčby tofacitinibem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje sledovat u pacientů známky a příznaky nežádoucích účinků. Na předávkování tofacitinibem neexistuje žádné specifické antidotum. Léčba má být symptomatická a podpůrná.

Farmakokinetické údaje u zdravých dobrovolníků až do jednorázové dávky 100 mg včetně naznačují, že více než 95 % podané dávky se eliminuje do 24 hodin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutické skupiny: imunosupresiva, inhibitory Janus kináz (JAK); ATC kód: L04AF01

Mechanismus účinku

Tofacitinib je potentní, selektivní inhibitor rodiny JAK. V enzymatických analýzách tofacitinib inhibuje JAK1, JAK2, JAK3 a v menším rozsahu TyK2. Na rozdíl od toho má tofacitinib vůči jiným kinázám v lidském genomu vyšší stupeň selektivity. V lidských buňkách tofacitinib preferenčně inhibuje signalizaci heterodimerními cytokinovými receptory, které se asociují s JAK3 a/nebo JAK1 s funkční selektivitou nad cytokinovými receptory, které signalizují prostřednictvím párů JAK2. Inhibice JAK1 a JAK3 tofacitinibem zeslabuje signalizaci interleukinů (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) a interferonů typu I a II, což povede k modulaci imunitní a zánětlivé odpovědi.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s RA byla léčba tofacitinibem až po dobu 6 měsíců spojena s redukcí cirkulujících NK (natural killer) buněk CD16/56+ závislou na dávce, s odhadovanou maximální redukcí nastávající přibližně za 8–10 týdnů po zahájení léčby. Tyto změny obecně pominuly během 2–6 týdnů po přerušení léčby. Léčba tofacitinibem byla spojena se zvýšením počtu B-buněk závislým na dávce. Změny v počtu cirkulujících T-lymfocytů a podskupin T-lymfocytů (CD3+, CD4+ a CD8+) byly malé a nekonzistentní.

Po dlouhodobé léčbě (medián trvání léčby tofacitinibem je přibližně 5 let) vykazovaly počty CD4+ medián poklesu o 28 % a CD8+ medián poklesu o 27 % oproti výchozí hodnotě. V kontrastu k pozorovanému poklesu po krátkodobém dávkování vykazovaly počty NK buněk CD16/56+ medián nárůstu o 73 % oproti výchozí hodnotě. Počty CD19+ B-buněk nevykazovaly po dlouhodobé léčbě tofacitinibem žádné další zvýšení. Všechny tyto změny podskupin lymfocytů se po dočasném přerušení léčby vrátili na výchozí hodnotu. Nebyly přítomny žádné známky vztahu mezi závažnými nebo oportunními infekcemi nebo pásovým oparem a počtem podskupin lymfocytů (sledování absolutního počtu lymfocytů viz bod 4.2).

Změny celkových sérových hladin IgG, IgM a IgA během 6měsíčního podávání tofacitinibu u pacientů s RA byly malé, nebyly závislé na dávce a byly podobné těm, které byly pozorované u pacientů na placebo, což je známkou chabé systémové humorální suprese.

Po léčbě tofacitinibem u pacientů s RA bylo pozorováno rychlé snížení hladiny sérového C-reaktivního proteinu (CRP), které se během podávání přípravku udržovalo. Změny CRP pozorované u léčby tofacitinibem se během 2 týdnů po jejím přerušení nevrátily k původnímu stavu, což svědčí pro delší dobu trvání farmakodynamické aktivity ve srovnání s poločasem tohoto přípravku.

Vakcínové studie

V kontrolované klinické studii pacientů s RA začínajících s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně nebo s placebem byl počet respondérů na vakcínu chřipky v obou skupinách podobný: tofacitinib (57 %) a placebo (62 %). U pneumokokové polysacharidové vakcíny byl počet respondérů následující: 32 % pacientů dostávajících tofacitinib i MTX; 62 % u monoterapie tofacitinibem; 62 % u monoterapie MTX a 77 % u placeba. Klinický význam této skutečnosti není znám, nicméně podobné výsledky byly získány v samostatné studii s vakcínou proti chřipce a s pneumokokovými polysacharidovými vakcínami u pacientů podstupujících dlouhodobou léčbu tofacitinibem v dávce 10 mg dvakrát denně.

Kontrolovaná studie byla prováděna u pacientů s RA s MTX na pozadí, kteří byli imunizováni živou atenuovanou vakcínou herpetického viru 2 až 3 týdny před zahájením 12týdenní léčby tofacitinibem v dávce 5 mg dvakrát denně nebo placebem. U pacientů léčených tofacitinibem i placebem byly za 6 týdnů pozorovány známky humorálně a buněčně zprostředkované odpovědi na VZV. Tyto odpovědi byly podobné těm, které byly pozorovány u zdravých dobrovolníků starších 50 let. Pacient bez předchozí anamnézy varicelové infekce a bez protilátek proti varicele ve výchozím bodě zaznamenal diseminaci kmene varicely z vakcíny 16 dnů po očkování. Podávání tofacitinibu bylo přerušeno a pacient se po léčbě standardními dávkami antivirotického léčivého přípravku uzdravil. Tento pacient měl následně silnou, avšak opožděnou humorální a buněčnou odpověď na vakcínu (viz bod 4.4).

Klinická účinnost a bezpečnost

Rheumatoidní artritida

Účinnost a bezpečnost tofacitinibu ve formě potahovaných tablet byly stanoveny v 6 randomizovaných, dvojitě zaslepených, kontrolovaných multicentrických studiích u pacientů starších 18 let s aktivní RA diagnostikovanou podle kritérií ACR (American College of Rheumatology). Tabulka 9 uvádí informace týkající se uspořádání související studie a charakteristik populace.

Tabulka 9: Klinické studie fáze 3 podávání tofacitinibu v dávce 5 mg a 10 mg dvakrát denně u pacientů s RA

Studie	Studie I (ORAL Solo)	Studie II (ORAL Sync)	Studie III (ORAL Standard)	Studie I V (ORAL Scan)	Studie V (ORAL Step)	Studie VI (ORAL Start)	Studie VII (ORAL Strategy)
Populace	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naivní ^a	MTX-IR
Kontrola	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Léčba na pozadí	Žádná ^b	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Žádná ^b	3 paralelní ramena: • Monoterapie tofacitinibem • Tofacitinib + MTX • ADA + MTX
Klíčové faktory	Monoterapie	Různé csDMARD	Aktivní kontrola (ADA)	RTG	TNFi-IR	Monoterapie, aktivní komparátor (MTX), rentgen	Tofacitinib s MTX a bez něj v porovnání s ADA s MTX
Počet léčených pacientů	610	792	717	797	399	956	1146
Celkové trvání studie	6 měsíců	1 rok	1 rok	2 roky	6 měsíců	2 roky	1 rok
Souběžné primární cílové parametry účinnosti ^c	3. měsíc: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. měsíc: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. měsíc: HAQ-DI	6. měsíc: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. měsíc: HAQ-DI	6. měsíc: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 3. měsíc: HAQ-DI	3. měsíc: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. měsíc: mTSS ACR70	6. měsíc: ACR50
Čas nařízené změny z placeba na tofacitinib 5 nebo 10 mg dvakrát denně	3. měsíc	6. měsíc (subjekty na placebo s < 20% zlepšením počtu oteklých a citlivých kloubů byly převedeny na tofacitinib ve 3. měsíci)			3. měsíc	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se

^a≤ 3 týdenní dávky (MTX-naivní).

^bByla povolena antimalarika.

^cSouběžné primární cílové parametry jsou následující: průměrná změna od výchozí hodnoty u mTSS; procento subjektů dosahujících odpovědi ACR20 nebo ACR70; průměrná změna od výchozí hodnoty u HAQ-DI; procento subjektů dosahujících DAS28-4(ESR) < 2,6 (remise).

mTSS = modifikovaná škála Total Sharp Score, ACR20(70) = ≥ 20% (≥ 70%) zlepšení dle kritérií American College of Rheumatology, DAS28 = škála aktivity onemocnění Disease Activity Score 28 kloubů,

ESR = rychlost sedimentace erytrocytů, HAQ-DI = index postižení v dotazníku hodnocení zdravotního stavu,

DMARD = chorobu modifikující antirevmatika, IR = neadekvátní respondér, csDMARD = konvenční syntetické DMARD, TNFi = inhibitor tumor nekrotizujícího faktoru, ADA = adalimumab, MTX = methotrexát.

Klinická odpověď

ACR odpověď

Procenta pacientů léčených tofacitinibem a dosahujících odpovědí ACR20, ACR50 a ACR70 ve studiích ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start a ORAL Strategy jsou uvedena v tabulce 10. Ve všech studiích dosahovali pacienti léčení 5 mg nebo 10 mg tofacitinibu dvakrát denně statisticky významných četností odpovědí ACR20, ACR50 a ACR70 ve 3. měsíci a 6. měsíci versus pacienti léčení placebem (nebo versus MTX ve studii ORAL Start).

V průběhu studie ORAL Strategy byly odpovědi na léčbu tofacitinibem 5 mg dvakrát denně + MTX početně podobné ve srovnání s odpověďmi na léčbu adalimumabem 40 mg + MTX a obě odpovědi byly početně vyšší než odpověď na léčbu tofacitinibem 5 mg dvakrát denně.

Účinek léčby byl nezávisle na stavu revmatoidního faktoru, věku, pohlaví, rase nebo stavu onemocnění u pacientů podobný. Doba do nástupu byla krátká (ve studiích ORAL Solo, ORAL Sync a ORAL Step už 2. týden) a velikost odpovědi se s trváním léčby dále zvyšovala. Stejně jako u celkové odpovědi ACR u pacientů léčených 5 mg nebo 10 mg tofacitinibu dvakrát denně se každá z komponent odpovědi ACR konzistentně zlepšovala oproti výchozí hodnotě. Zlepšení zahrnovalo: počty citlivých a oteklých kloubů; celkové hodnocení pacientem a lékařem; skóre indexu postižení; zhodnocení bolesti a CRP v porovnání s pacienty dostávajícími placebo plus MTX nebo jiné DMARD ve všech studiích.

Tabulka 10: Podíl (%) pacientů s odpovědí ACR

ORAL Solo: Neadekvátní respondéři na DMARD				
Cílový parametr	Čas	Placebo n = 122	Monoterapie tofacitinibem 5 mg dvakrát denně n = 241	Monoterapie tofacitinibem 10 mg dvakrát denně n = 243
ACR20	3. měsíc	26	60***	65***
	6. měsíc	Neuplatňuje se	69	71
ACR50	3. měsíc	12	31***	37***
	6. měsíc	Neuplatňuje se	42	47
ACR70	3. měsíc	6	15*	20***
	6. měsíc	Neuplatňuje se	22	29
ORAL Sync: Neadekvátní respondéři na DMARD				
Cílový parametr	Čas	Placebo + DMARD n = 158	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + DMARD n = 312	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + DMARD n = 315
ACR20	3. měsíc	27	56***	63***
	6. měsíc	31	53***	57***
	12. měsíc	Neuplatňuje se	51	56
ACR50	3. měsíc	9	27***	33***
	6. měsíc	13	34***	36***
	12. měsíc	Neuplatňuje se	33	42
ACR70	3. měsíc	2	8**	14***
	6. měsíc	3	13***	16***
	12. měsíc	Neuplatňuje se	19	25

ORAL Standard: Neadekvátní respondéři na MTX					
Cílový parametr	Čas	Placebo	Tofacitinib dvakrát denně + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ACR20		n = 105	5 mg n = 198	10 mg n = 197	n = 199
	3. měsíc	26	59***	57***	56***
	6. měsíc	28	51***	51***	46**
	12. měsíc	Neuplatňuje se	48	49	48
ACR50	3. měsíc	7	33***	27***	24***
	6. měsíc	12	36***	34***	27**
	12. měsíc	Neuplatňuje se	36	36	33
ACR70	3. měsíc	2	12**	15***	9*
	6. měsíc	2	19***	21***	9*
	12. měsíc	Nevztahuje se	22	23	17
ORAL Scan: Neadekvátní respondéři na MTX					
Cílový parametr	Čas	Placebo + MTX n = 156	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + MTX n = 316	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + MTX n = 309	
ACR20	3. měsíc	27	55***	66***	
	6. měsíc	25	50***	62***	
	12. měsíc	Neuplatňuje se	47	55	
	24. měsíc	Neuplatňuje se	40	50	
ACR50	3. měsíc	8	28***	36***	
	6. měsíc	8	32***	44***	
	12. měsíc	Neuplatňuje se	32	39	
	24. měsíc	Neuplatňuje se	28	40	
ACR70	3. měsíc	3	10**	17***	
	6. měsíc	1	14***	22***	
	12. měsíc	Neuplatňuje se	18	27	
	24. měsíc	Neuplatňuje se	17	26	
ORAL Step: Neadekvátní respondéři na inhibitor TNF					
Cílový parametr	Čas	Placebo + MTX n = 132	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + MTX n = 133	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + MTX n = 134	
ACR20	3. měsíc	24	41*	48***	
	6. měsíc	Neuplatňuje se	51	54	
ACR50	3. měsíc	8	26***	28***	
	6. měsíc	Neuplatňuje se	37	30	
ACR70	3. měsíc	2	14***	10*	
	6. měsíc	Neuplatňuje se	16	16	

ORAL Start: MTX-naivní				
Cílový parametr	Čas	MTX n = 184	Monoterapie tofacitinibem 5 mg dvakrát denně n = 370	Monoterapie tofacitinibem 10 mg dvakrát denně n = 394
ACR20	3. měsíc	52	69***	77***
	6. měsíc	51	71***	75***
	12. měsíc	51	67**	71***
	24. měsíc	42	63***	64***
ACR50	3. měsíc	20	40***	49***
	6. měsíc	27	46***	56***
	12. měsíc	33	49**	55***
	24. měsíc	28	48***	49***
ACR70	3. měsíc	5	20***	26***
	6. měsíc	12	25***	37***
	12. měsíc	15	28**	38***
	24. měsíc	15	34***	37***
ORAL Strategy: Neadekvátní respondéři na MTX				
Cílový parametr	Čas	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně n = 384	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + MTX n = 376	Adalimumab + MTX n = 386
ACR20	3. měsíc	62,50	70,48†	69,17
	6. měsíc	62,84	73,14†	70,98
	12. měsíc	61,72	70,21†	67,62
ACR50	3. měsíc	31,51	40,96†	37,31
	6. měsíc	38,28	46,01†	43,78
	12. měsíc	39,31	47,61†	45,85
ACR70	3. měsíc	13,54	19,41†	14,51
	6. měsíc	18,23	25,00†	20,73
	12. měsíc	21,09	28,99†	25,91

*p<0.05, **p<0.001, ***,p < 0,0001***, versus placebo (versus MTX pro ORAL Start).

†p<0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX versus tofacitinib 5 mg pro studii ORAL Strategy (normální p-hodnoty bez úpravy pro mnohonásobné porovnání)

QOW = každý druhý týden, n = počet analyzovaných subjektů, ACR20/50/70 = ≥ 20-, 50-, 70% zlepšení dle kritérií American College of Rheumatology, MTX = methotrexát.

DAS28-4(ESR) odpověď

Pacienti ve studiích fáze 3 měli ve výchozím stavu průměrné skóre aktivity onemocnění (DAS28-4[ESR]) 6,1–6,7. U pacientů léčených dvakrát denně 5 mg tofacitinibu bylo ve 3. měsíci pozorováno významné snížení DAS28-4(ESR) oproti výchozí hodnotě (průměrné zlepšení) o 1,8–2,0 a u 10 mg tofacitinibu dvakrát denně o 1,9–2,2 v porovnání s pacienty léčenými placebem (0,7–1,1). Podíl pacientů dosahujících klinické remise DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) ve studiích ORAL Step, ORAL Sync, and ORAL Standard je uveden v tabulce 11.

Tabulka 11: Počet (%) subjektů dosahujících remise DAS28-4(ESR) ve 3. a 6. měsíci

	Časový bod	n	%
ORAL Step: Neadekvátní respondéři na inhibitor TNF			
Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + MTX	3. měsíc	133	6
Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + MTX	3. měsíc	134	8*
Placebo + MTX	3. měsíc	132	2
ORAL Sync : Neadekvátní respondéři na DMARD			
Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	6. měsíc	312	8*
Tofacitinib 10 mg dvakrát denně	6. měsíc	315	11***
Placebo	6. měsíc	158	3
ORAL Standard: Neadekvátní respondéři na MTX			
Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + MTX	6. měsíc	198	6*
Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + MTX	6. měsíc	197	11***
Adalimumab 40 mg SC QOW + MTX	6. měsíc	199	6*
Placebo + MTX	6. měsíc	105	1

*p <0.05; ***p<0.0001 versus placebo, SC=subkutánní, QOW=každý druhý týden, n=počet analyzovaných subjektů, DAS28= škála aktivity onemocnění Disease Activity Score 28 kloubů, ESR= rychlost sedimentace erytrocytů.

Radiografická odpověď

Ve studiích ORAL Scan a ORAL Start byla radiograficky zhodnocena inhibice progresu strukturálního poškození kloubů a byla vyjádřena jako průměrná změna oproti výchozímu stavu na škále mTSS a jejích komponentách, na škále eroze a zužování kloubních prostor (JSN) v 6. a 12. měsíci

Ve studii ORAL Scan vedlo v 6. a 12. měsíci podávání 10 mg tofacitinibu dvakrát denně s MTX na pozadí k významně větší inhibici progresu strukturálního poškození ve srovnání s placebem plus MTX. Když byla podávána dávka 5 mg dvakrát denně, vykazovaly tofacitinib plus MTX podobné účinky na průměrnou progresi strukturálního poškození (ne statisticky významné). Analýzy skóre eroze a JSN byly konzistentní s celkovými výsledky.

Ve skupině placebo plus MTX 78 % pacientů nezaznamenalo žádnou radiografickou progresi (změna mTSS menší nebo rovna 0,5) v 6. měsíci v porovnání s 89 % pacientů léčených 5 mg tofacitinibu plus MTX a 87 % pacientů léčených 10 mg tofacitinibu plus MTX, (obojí bylo významné oproti placebo plus MTX).

Ve studii ORAL Start vedla monoterapie tofacitinibem k významně větší inhibici progresu strukturálního poškození v porovnání s MTX v 6. a 12. měsíci, jak je uvedeno v tabulce 12, a která se rovněž udržovala ve 24. měsíci. Analýzy skóre eroze a JSN byly konzistentní s celkovými výsledky.

Ve skupině s MTX 70 % pacientů nezaznamenalo žádnou radiografickou progresi v 6. měsíci v porovnání s 83 % pacientů léčených 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a 90 % pacientů léčených 10 mg tofacitinibu dvakrát denně, obojí bylo významné oproti MTX.

Tabulka 12: Radiografické změny v 6. a 12. měsíci

ORAL Scan: Neadekvátní respondéři na MTX					
	Placebo + MTX n=139 Průměr (SD)^a	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + MTX n=277 Průměr (SD)^a	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + MTX Průměrný rozdíl oproti placebo^b (CI)	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + MTX n=290 Průměr (SD)^a	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + MTX Průměrný rozdíl oproti placebo^b (CI)
mTSS ^c					
Výchozí stav	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
6. měsíc	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7, 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8, 0,0)
12. měsíc	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: MTX-naivní					
	MTX n=168 Průměr (SD)^a	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně n=344 Průměr (SD)^a	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně Průměrný rozdíl oproti MTX^d (CI)	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně n=368 Průměr (SD)^a	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně Průměrný rozdíl oproti MTX^d (CI)
mTSS ^c					
Výchozí stav	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
6. měsíc	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0, -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2, -0,4)
12. měsíc	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 = směrodatná odchylka

^bRozdíl mezi nejmenšími čtverci znamená tofacitinib minus placebo (95% CI = 95% konfidenční interval)

^cÚdaje ze 6. a 12. měsíce představují průměrnou změnu oproti výchozí hodnotě.

^dRozdíl mezi nejmenšími čtverci znamená tofacitinib minus MTX (95% CI = 95% konfidenční interval)

Odpověď ve fyzických funkcích a výsledky týkající se zdravotního stavu

Tofacitinib, samotný nebo v kombinaci s MTX, vykazoval zlepšení ve fyzické funkci, což bylo měřeno pomocí dotazníku HAQ-DI. Pacienti užívající 5 mg nebo 10 mg tofacitinibu dvakrát denně vykazovali významně větší zlepšení fyzické funkce oproti výchozímu stavu v porovnání s placebem ve 3. měsíci (studie ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard a ORAL Step) a v 6. měsíci (studie ORAL Sync a ORAL Standard). Pacienti léčení 5 nebo 10 mg tofacitinibu dvakrát denně vykazovali ve studiích ORAL Solo a ORAL Sync již 2. týden významně větší zlepšení fyzických funkcí v porovnání s placebem. Změny z výchozí hodnoty u HAQ-DI ve studiích ORAL Standard, ORAL Step and ORAL Sync jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13: LS průměrná změna z výchozí hodnoty u HAQ-DI ve 3. měsíci

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + MTX	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: Neadekvátní respondéři na MTX			
n=96	n=185	n=183	n=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Neadekvátní respondéři na inhibitor TNF			
n=118	n=117	n=125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + DMARD(s)	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + DMARD(s)	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + DMARD(s)	
ORAL Sync: Neadekvátní respondéři na DMARD			
n=147	n=292	n=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** p<0.0001, tofacitinib versus placebo + MTX, LS = nejmenší čtverce, n = počet pacientů, QOW = každý druhý týden, NA = neuplatňuje se, HAQ-DI = index postižení v dotazníku hodnocení zdravotního stavu

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena podle dotazníku Short Form Health Survey (SF-36). Pacienti užívající 5 nebo 10 mg tofacitinibu dvakrát denně zaznamenali ve 3. měsíci ve studiích ORAL Solo, ORAL Scan a ORAL Step významně větší zlepšení oproti výchozímu stavu v porovnání s placebem ve všech 8 oblastech a také ve skóre souhrnu fyzických komponent a mentálních komponent. Ve studii ORAL Scan bylo průměrné zlepšení SF-36 u pacientů léčených tofacitinibem udržováno 12 měsíců.

Zlepšení únavy bylo hodnoceno ve všech studiích ve 3. měsíci škálou funkčního hodnocení léčby chronických onemocnění a únavy FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue). Pacienti užívající 5 nebo 10 mg tofacitinibu dvakrát denně vykazovali ve všech 5 studiích v porovnání s placebem významně větší zlepšení únavy oproti výchozímu stavu. Ve studiích ORAL Standard a ORAL Scan bylo průměrné zlepšení FACIT-F u pacientů léčených tofacitinibem udržováno 12 měsíců.

Zlepšení spánku bylo ve všech studiích ve 3. měsíci hodnoceno pomocí souhrnných škál pro potíže se spánkem Sleep Problems Index I a II z měření Medical Outcomes Study Sleep (MOS-Sleep). Pacienti užívající 5 nebo 10 mg tofacitinibu dvakrát denně vykazovali ve studiích ORAL Sync, ORAL Standard a ORAL Scan v porovnání s placebem významně větší zlepšení na obou škálách oproti výchozímu stavu. Ve studiích ORAL Standard a ORAL Scan bylo průměrné zlepšení na obou škálách u pacientů léčených tofacitinibem udržováno 12 měsíců.

Stálost klinických odpovědí

Trvalost účinku byla hodnocena podle četností odpovědí ACR20, ACR50, ACR70 ve studiích trvajících až dva roky. Změny průměrného HAQ-DI a DAS28-4(ESR) byly udržovány v obou léčebných skupinách s tofacitinibem až do konce studií.

Jsou rovněž k dispozici důkazy o přetrvávání účinku léčby tofacitinibem až po dobu 5 let v randomizované poregistrační studii bezpečnosti u pacientů s RA, kteří byli ve věku 50 let a starší a u kterých se vyskytoval minimálně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, a také v dokončených otevřených studiích s dlouhodobým sledováním až 8 let.

Dlouhodobé kontrolované údaje o bezpečnosti

Studie ORAL Surveillance (A3921133) byla rozsáhlá (n = 4362) randomizovaná aktivně kontrolovaná studie sledující bezpečnost po registraci přípravku u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním další kardiovaskulárním rizikovým faktorem (KV rizikové faktory jsou

definovány jako: současný kuřák cigaret, diagnóza hypertenze, diabetes mellitus, předčasné koronární srdeční onemocnění v rodinné anamnéze, ischemická choroba srdeční v anamnéze včetně prodělané revaskularizace, bypass koronární arterie cévním štěpem, infarkt myokardu, srdeční zástava, nestabilní angina pectoris, akutní koronární syndrom a přítomnost extraartikulárního onemocnění souvisejícího s RA, např. noduly, Sjögrenův syndrom, anemie u chronických onemocnění, plicní manifestace). Většina (více než 90 %) pacientů užívajících tofacitinib, kteří byli současnými nebo bývalými kuřáky, kouřila více než 10 let s mediánem 35,0 (současní kuřáci) a 39,0 (bývalí kuřáci) roků kouření. Pacienti museli při vstupu do studie užívat stabilní dávku methotrexátu; v průběhu studie byla povolena úprava dávky.

Pacienti byli randomizováni k otevřenému užívání tofacitinibu v dávce 10 mg dvakrát denně, tofacitinibu v dávce 5 mg dvakrát denně nebo inhibitoru TNF inhibitor (inhibitor TNF byl buď etanercept v dávce 50 mg jednou týdně, nebo adalimumab v dávce 40 mg jednou za dva týdny) v poměru 1 : 1 : 1. Souběžnými primárními cílovými parametry byly adjudikované maligní onemocnění (vyjma NMSC) a adjudikované velké nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE); kumulativní incidence a statistická vyhodnocení cílových parametrů byly zaslepené. Tato studie byla závislá na výskytu příhod, což vyžaduje sledování nejméně 1500 pacientů po dobu 3 let. Hodnocená léčba tofacitinibem v dávce 10 mg dvakrát denně byla zastavena a pacienti byli převedeni na dávku 5 mg dvakrát denně z důvodu na dávce závislých náznaků žilních tromboembolických příhod (VTE). U pacientů v rameni léčeném tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byly údaje shromážděné před převedením dávky a po něm analyzovány v jejich původně randomizované léčebné skupině.

Studie nesplnila kritérium non-inferiority pro primární porovnání kombinovaných dávek tofacitinibu s inhibitorem TNF, neboť horní hranice 95% CI pro HR překročila předem specifikované kritérium non-inferiority 1,8 pro adjudikované MACE a adjudikované maligní onemocnění vyjma NMSC.

Výsledky pro adjudikované MACE, adjudikované malignity vyjma NMSC a další vybrané příhody jsou uvedeny níže.

MACE (včetně infarktu myokardu) a žilní tromboembolismus (VTE)

U pacientů léčených tofacitinibem byl v porovnání s inhibitorem TNF pozorován nárůst nefatálních případů infarktu myokardu. U pacientů léčených tofacitinibem byl v porovnání s TNF inhibitory pozorován na dávce závislý nárůst příhod VTE (viz body 4.4 a 4.8).

Tabulka 14: Míra incidence a poměr rizik pro MACE, infarkt myokardu a žilní tromboembolismus

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně ^a	Všechn tofacitinib ^b	Inhibitor TNF (TNFi)
MACE^c				
IR (95% CI) na 100 pacientů	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) vs. TNFi	1,24 (0,81–1,91)	1,43 (0,94–2,18)	1,33 (0,91–1,94)	
Fatální IM^c				
IR (95% CI) na 100 pacientů	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) vs. TNFi	0,00 (0,00–Inf)	1,03 (0,21–5,11)	0,50 (0,10–2,49)	
Nefatální IM^c				
IR (95% CI) na 100 pacientů	0,37 (0,22–0,57)	0,33 (0,19–0,53)	0,35 (0,24–0,48)	0,16 (0,07–0,31)

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně ^a	Všechn tofacitinib^b	Inhibitor TNF (TNFi)
HR (95% CI) vs. TNFi	2,32 (1,02–5,30)	2,08 (0,89–4,86)	2,20 (1,02–4,75)	
VTE^d				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,66 (0,76–3,63)	3,52 (1,74–7,12)	2,56 (1,30–5,05)	
PE^d				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	2,93 (0,79–10,83)	8,26 (2,49–27,43)	5,53 (1,70–18,02)	
DVT^d				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,54 (0,60–3,97)	2,21 (0,90–5,43)	1,87 (0,81–4,30)	

^a Skupina s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně zahrnuje i data od pacientů, kteří byli při úpravě studie převedeni z dávky tofacitinibu 10 mg dvakrát denně na dávku 5 mg dvakrát denně.

^b Kombinace skupin s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a tofacitinibem 10 mg dvakrát denně.

^c Na základě příhod, ke kterým došlo během léčby nebo do 60 dnů od jejího ukončení.

^d Na základě příhod, ke kterým došlo během léčby nebo do 28 dnů od jejího ukončení.

Zkratky: MACE = závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody, IM = infarkt myokardu, VTE = žilní tromboembolismus, PE = plicní embolie, DVT = hluboká žilní trombóza, TNF = tumor nekrotizující faktor, IR = míra incidence, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti, Inf = nekonečno

Pomocí multivariačního Coxova modelu se zpětným výběrem byly zjištěny tyto prediktivní faktory pro rozvoj infarktu myokardu (fatálního i nefatálního): věk ≥ 65 let, muž, současný nebo dřívější kuřák, anamnéza diabetu a anamnéza ischemické choroby srdeční (kam spadá infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, stabilní angina pectoris nebo zákroky na koronárních tepnách) (viz body 4.4 a 4.8).

Malignity

U pacientů léčených tofacitinibem byla ve srovnání s inhibitory TNF pozorována zvýšená incidence malignit vyjma NMSC, zejména karcinomu plic, lymfomu a NMSC.

Tabulka 15: Míra incidence a poměr rizik pro malignity^a

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně ^b	Všechn tofacitinib^c	Inhibitor TNF (TNFi)
Malignity vyjma NMSC				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,47 (1,00–2,18)	1,48 (1,00–2,19)	1,48 (1,04–2,09)	
Karcinom plic				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	0,23 (0,12–0,40)	0,32 (0,18–0,51)	0,28 (0,19–0,39)	0,13 (0,05–0,26)

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně^b	Všechn tofacitinib^c	Inhibitor TNF (TNFi)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,84 (0,74–4,62)	2,50 (1,04–6,02)	2,17 (0,95–4,93)	
Lymfom				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	3,99 (0,45–35,70)	6,24 (0,75–51,86)	5,09 (0,65–39,78)	
NMSC				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,90 (1,04–3,47)	2,16 (1,19–3,92)	2,02 (1,17–3,50)	

^a Pro malignity vyjma NMSC, karcinomu plic a lymfomu na základě příhod, které se vyskytnou při léčbě nebo po ukončení léčby až do konce studie. Pro NMSC na základě příhod, které se vyskytnou při léčbě nebo do 28 dnů po ukončení léčby.

^b Do skupiny léčené tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byli zahrnuti i pacienti, kteří byli z tofacitinibu 10 mg dvakrát denně kvůli změně ve studii převedeni na tofacitinib 5 mg dvakrát denně.

^c Kombinovaný tofacitinib 5 mg dvakrát denně a tofacitinib 10 mg dvakrát denně.

Zkratky: NMSC = nemelanomový karcinom kůže, TNF = tumor nekrotizující faktor, IR = míra incidence, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti

Pomocí multivariačního Coxova modelu se zpětným výběrem byly zjištěny tyto prediktivní faktory pro rozvoj malignit vyjma NMSC: věk ≥ 65 let a současný nebo dřívejší kuřák (viz body 4.4 a 4.8).

Mortalita

U pacientů léčených tofacitinibem byla v porovnání s inhibitory TNF pozorována zvýšená mortalita. Mortalita byla způsobena zejména kardiovaskulárními příhodami, infekcemi a malignitami.

Tabulka 16: Míra incidence a poměr rizik pro mortalitu^a

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně^b	Všechn tofacitinib^c	Inhibitor TNF (TNFi)
Mortalita (všech příčin)				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Fatální infekce				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Fatální KV příhody				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Fatální malignity				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf.)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Na základě příhod, ke kterým došlo během léčby nebo do 28 dnů od jejího ukončení.

^b Do skupiny léčené tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byli zahrnuti i pacienti, kteří byli z tofacitinibu 10 mg dvakrát denně kvůli změně ve studii převedeni na tofacitinib 5 mg dvakrát denně.

^c Kombinovaný tofacitinib 5 mg dvakrát denně a tofacitinib 10 mg dvakrát denně.

Zkratky: TNF = tumor nekrotizující faktor, IR = míra incidence, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti, KV = kardiovaskulární, Inf = nekonečno.

Psoriatická artritida

Účinnost a bezpečnost tofacitinibu ve formě potahovaných tablet byly hodnoceny ve 2 randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 u dospělých pacientů s aktivní PsA (≥ 3 oteklé a ≥ 3 citlivé klouby). Bylo požadováno, aby pacienti měli při screeningové návštěvě aktivní ložiskovou psoriázu. U obou studií byly primárními cílovými parametry četnost odpovědi ACR20 a změna oproti výchozímu stavu v HAQ-DI ve 3. měsíci.

Studie PsA-I (OPAL BROADEN) hodnotila 422 pacientů, kteří neměli předchozí dostatečnou odpověď (kvůli nedostatečné účinnosti nebo intoleranci) na csDMARD (MTX u 92,7 % pacientů); 32,7 % pacientů v této studii nemělo předchozí dostatečnou odpověď na > 1 csDMARD nebo na 1 csDMARD a cílené syntetické DMARD (tsDMARD). Ve studii OPAL BROADEN nebyla povolena předchozí léčba inhibitory TNF. Bylo požadováno, aby všichni pacienti souběžně dostávali 1 csDMARD; 83,9 % pacientů souběžně dostávalo MTX, 9,5 % pacientů souběžně dostávalo sulfasalazin a 5,7 % pacientů souběžně dostávalo leflunomid. Medián trvání onemocnění PsA byl 3,8 roku. Ve výchozím stavu mělo 79,9 % pacientů enteazitidu a 56,2 % pacientů daktylitidu. Pacienti randomizovaní do skupiny s tofacitinibem užívali 5 mg dvakrát denně nebo 10 mg dvakrát denně po dobu 12 měsíců. Pacienti randomizovaní do skupiny s placebem byli ve 3. měsíci převedeni zaslepeným způsobem na užívání tofacitinibu buď 5 mg dvakrát denně, nebo 10 mg dvakrát denně a dostávali léčbu až do 12. měsíce. Pacienti randomizovaní do skupiny s adalimumabem (aktivně kontrolované rameno) dostávali subkutánně 40 mg každé 2 týdny po dobu 12 měsíců.

Studie PsA-II (OPAL BEYOND) hodnotila 394 pacientů, kteří přerušili léčbu inhibitory TNF kvůli nedostatečné účinnosti nebo intoleranci; 36,0 % nemělo předchozí dostatečnou odpověď na > 1 biologické DMARD. Bylo požadováno, aby všichni pacienti souběžně dostávali 1 csDMARD; 71,6 % pacientů souběžně dostávalo MTX, 15,7 % pacientů souběžně dostávalo sulfasalazin a 8,6 % pacientů souběžně dostávalo leflunomid. Medián trvání onemocnění PsA byl 7,5 roku. Ve výchozím stavu mělo 80,7 % pacientů enteazitidu a 49,2 % pacientů daktylitidu. Pacienti randomizovaní do skupiny s tofacitinibem užívali 5 mg dvakrát denně nebo 10 mg dvakrát denně po dobu 6 měsíců. Pacienti randomizovaní do skupiny s placebem byli ve 3. měsíci převedeni zaslepeným způsobem na užívání tofacitinibu buď 5 mg dvakrát denně, nebo 10 mg dvakrát denně a dostávali léčbu až do 6. měsíce.

Známky a příznaky

Léčba tofacitinibem vedla k významným zlepšením některých známek a příznaků PsA, což bylo hodnoceno podle kritérií odpovědi ACR20 ve srovnání s placebem ve 3. měsíci. Výsledky účinnosti pro hodnocené důležité cílové parametry jsou uvedeny v tabulce 17.

Tabulka 17: Podíl (%) pacientů s PsA, kteří dosáhli klinické odpovědi a průměrné změny oproti výchozí hodnotě ve studiích OPAL BROADEN a OPAL BEYOND

	Konvenční syntetické DMARD Neadekvátní respondéři ^a (TNFi-naivní)			TNFi Neadekvátní respondéři ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Léčebná skupina	Placebo	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně
n	105	107	106	131	131
ACR20					
3. měsíc	33 %	50 % ^{d,*}	52 % [*]	24 %	50 % ^{d,***}
6. měsíc	NA	59 %	64 %	NA	60 %
12. měsíc	NA	68 %	60 %	-	-
ACR50					
3. měsíc	10 %	28 % ^{e,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{e,*}
6. měsíc	NA	38 %	42 %	NA	38 %
12. měsíc	NA	45 %	41 %	-	-
ACR70					
3. měsíc	5 %	17 % ^{e,*}	19 % [*]	10 %	17 %
6. měsíc	NA	18 %	30 %	NA	21 %
12. měsíc	NA	23 %	29 %	-	-
ΔLEI ^f					
3. měsíc	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
6. měsíc	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
12. měsíc	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
3. měsíc	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
6. měsíc	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
12. měsíc	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
3. měsíc	15 %	43 % ^{d,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
6. měsíc	NA	46 %	55 %	NA	34 %
12. měsíc	NA	56 %	56 %	-	-

^{*}Nominální $p \leq 0,05$; ^{**}nominální $p < 0,001$; ^{***}nominální $p < 0,0001$ pro aktivní léčbu oproti placebo ve 3. měsíci.

Zkratky: BSA = plocha povrchu těla; ΔLEI = změna oproti výchozí hodnotě v indexu LEI (Leeds Enthesitis Index); ΔDSS = změna oproti výchozí hodnotě ve skóre DSS (Dactylitis Severity Score); ACR20/50/70 = $\geq 20\%$, 50% , 70% zlepšení dle kritérií American College of Rheumatology; csDMARD = konvenční syntetická choroba modifikující antirevmatika; n = počet randomizovaných a léčených pacientů; NA = neuplatňuje se, protože údaje pro léčbu placebem nejsou po 3. měsíci k dispozici kvůli převedení léčby z placeba na tofacitinib 5 mg dvakrát denně nebo 10 mg dvakrát denně; SC q2w = subkutánně jednou za 2 týdny; TNFi = inhibitor tumor nekrotizujícího faktoru; PASI = index plochy psoriázy a její závažnosti; PASI75 = $\geq 75\%$ zlepšení v indexu PASI.

^a Neadekvátní odpověď na nejméně 1 csDMARD kvůli nedostatečné účinnosti a/nebo intoleranci.

^b Neadekvátní odpověď na nejméně 1 TNFi kvůli nedostatečné účinnosti a/nebo intoleranci.

^c Studie OPAL BEYOND trvala 6 měsíců.

^d Dosažená statistická významnost globálně při hodnotě $p \leq 0,05$ na předem určený testovací postup shora dolů.

^e Dosažená statistická významnost v rámci rodiny ACR (ACR50 a ACR70) při hodnotě $p \leq 0,05$ na předem určený testovací postup shora dolů.

^f Pro pacienty s výchozím skóre > 0 .

^g Pro pacienty s výchozí hodnotou BSA $\geq 3 \%$ a PASI > 0 .

TNF inhibitor naivní pacienti i neadekvátní respondéři na inhibitor TNF užívající tofacitinib 5 mg dvakrát denně – léčení pacienti měli ve 3. měsíci signifikantně vyšší četnosti odpovědi ACR20 ve srovnání s pacienty užívajícími placebo. Zkoumání vlivu věku, pohlaví, rasy, výchozí aktivity onemocnění a podtypu PsA neodhalilo rozdíly v odpovědi na tofacitinib. Počet pacientů s mutilující artritidou nebo s axiální formou byl příliš malý na to, aby umožnil smysluplné hodnocení. Statisticky

významné četnosti opovědi ACR20 byly pozorovány při podávání tofacitinibu 5 mg dvakrát denně v obou studiích již ve 2. týdnu (první hodnocení po výchozím hodnocení) ve srovnání s placebem.

Ve studii OPAL BROADEN bylo ve 3. měsíci dosaženo minimální aktivity onemocnění (MDA) u 26,2 % pacientů léčených tofacitinibem 5 mg dvakrát denně, u 25,5 % pacientů léčených adalimumabem a u 6,7 % pacientů léčených placebem (rozdíl v léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně činil oproti placebu 19,5 % [95% CI: 9,9, 29,1]). Ve studii OPAL BEYOND bylo dosaženo MDA u 22,9 % pacientů léčených tofacitinibem 5 mg dvakrát denně, 14,5 % pacientů léčených placebem, avšak u tofacitinibu 5 mg dvakrát denně nebylo dosaženo nominální statistické významnosti (rozdíl v léčbě činil ve 3. měsíci oproti placebu 8,4 % [95% CI: -1,0, 17,8]).

Radiografická odpověď

Ve studii OPAL BROADEN byla ve 12. měsíci radiograficky zhodnocena progresse strukturálního poškození kloubů pomocí škály mTSS (van der Heijde modified Total Sharp Score) a byl zhodnocen podíl pacientů s radiografickou progresí (zvýšení hodnoty mTSS od výchozí hodnoty o více než 0,5). Ve 12. měsíci nevykazovalo 96 % pacientů užívajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně a 98 % pacientů užívajících adalimumab 40 mg subkutánně každé 2 týdny radiografickou progresi (zvýšení hodnoty mTSS od výchozí hodnoty o méně než nebo rovno 0,5).

Odpověď ve fyzických funkcích a výsledky týkající se kvality života související se zdravím

Zlepšení fyzické funkce bylo měřeno pomocí dotazníku HAQ-DI. Pacienti užívající tofacitinibem 5 mg dvakrát denně vykazovali ve 3. měsíci větší zlepšení ($p \leq 0,05$) fyzické funkce oproti výchozímu stavu v porovnání s placebem (viz tabulka 18).

Tabulka 18: Změna oproti výchozí hodnotě u HAQ-DI ve studiích PsA OPAL BROADEN a OPAL BEYOND

Léčebná skupina	Průměrná změna oproti výchozí hodnotě metodou nejmenších čtverců u HAQ-DI				
	Konvenční syntetické DMARD Neadekvátní respondéři ^a (TNFi-naivní)			TNFi Neadekvátní respondéři ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně
n	104	107	106	131	129
3. měsíc	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
6. měsíc	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
12. měsíc	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

*Nominální $p \leq 0,05$; ***nominální $p < 0,0001$ pro aktivní léčbu oproti placebu ve 3. měsíci.

Zkratky: DMARD = chorobu modifikující antirevmatika; HAQ-DI = index postižení v dotazníku hodnocení zdravotního stavu, n = celkový počet pacientů ve statistické analýze; SC q2w = subkutánně jednou za 2 týdny; TNFi = inhibitor tumor nekrotizujícího faktoru.

^a Neadekvátní odpověď na nejméně jedno konvenční syntetické DMARD (csDMARD) kvůli nedostatečné účinnosti a/nebo intoleranci.

^b Neadekvátní odpověď na nejméně jeden inhibitor TNF (TNFi) kvůli nedostatečné účinnosti a/nebo intoleranci.

^c Dosažená statistická významnost globálně při hodnotě $p \leq 0,05$ na předem určený testovací postup shora dolů.

Četnost respondérů HAQ-DI (odpověď byla definována jako snížení oproti výchozí hodnotě o $\geq 0,35$) ve 3. měsíci ve studii OPAL BROADEN byla 53 % a ve studii OPAL BEYOND byla 50 % u pacientů užívajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně, 31 % (OPAL BROADEN) a 28 % (OPAL BEYOND) u pacientů užívajících placebo, a 53 % u pacientů užívajících adalimumab 40 mg subkutánně jednou za 2 týdny (pouze studie OPAL BROADEN).

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena podle dotazníku SF-36v2, únava byla hodnocena podle škály FACIT-F. Pacienti užívající tofacitinib 5 mg dvakrát denně vykazovali ve 3. měsíci větší zlepšení oproti výchozímu stavu v porovnání s placebem v oblasti fyzické funkce dotazníku SF-36v2, ve skóre souhrnu fyzických komponent dotazníku SF-36v2 a ve skóre FACIT-F ve studiích OPAL

BROADEN a OPAL BEYOND (nominální $p \leq 0,05$). Zlepšení oproti výchozímu stavu v dotazníku SF-36v2 a FACIT-F přetrvávalo do 6. měsíce (OPAL BROADEN a OPAL BEYOND) a 12. měsíce (OPAL BROADEN).

Pacienti užívající tofacitinib 5 mg dvakrát denně vykazovali v 2. týdnu (první hodnocení po výchozím hodnocení) větší zlepšení v artritické bolesti (měřena na vizuální analogové stupnici 0–100) oproti výchozímu stavu, které přetrvávalo do 3. měsíce, ve srovnání s placebem ve studiích OPAL BROADEN a OPAL BEYOND (nominální $p \leq 0,05$).

Ankylozující spondylitida

Program klinického vývoje tofacitinibu ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti obsahoval jedno placebem kontrolované potvrzující hodnocení (studii AS-I). Studie AS-I byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie v délce 48 týdnů u 269 dospělých pacientů, kteří měli nedostatečnou odpověď (nedostatečnou klinickou odpověď nebo intoleranci) na nejméně 2 NSAID. Pacienti byli randomizováni a léčeni tofacitinibem 5 mg dvakrát denně nebo placebem po dobu 16 týdnů zaslepené léčby a potom byli všichni převedeni na tofacitinib 5 mg dvakrát denně po dobu dalších 32 týdnů. Pacienti měli aktivní onemocnění, jak definuje index BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) i skóre bolesti zad (BASDAI otázka 2) v hodnotě 4 nebo vyšší, navzdory léčbě nesteroidními antiflogistiky (NSAID), kortikosteroidy nebo DMARD.

Přibližně 7 % a 21 % pacientů současně užívalo methotrexát, resp. sulfasalazin od výchozího stavu do 16. týdne. Pacienti směli dostávat stabilní nízkou dávku perorálních kortikosteroidů (8,6 % dostávalo) a/nebo NSAID (81,8 % dostávalo) od výchozího stavu do 48. týdne. Dvacet dva procent pacientů mělo nedostatečnou odpověď na 1 nebo 2 blokátory TNF. Primárním cílovým parametrem bylo zhodnotit podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi ASAS20 v 16. týdnu.

Klinická odpověď

Pacienti léčení tofacitinibem 5 mg dvakrát denně dosáhli v 16. týdnu většího zlepšení odpovědi ASAS20 a ASAS40 v porovnání s placebem (tabulka 19). U pacientů, kteří dostávali tofacitinib 5 mg dvakrát denně, se odpověď udržela od 16. týdne do 48. týdne.

Tabulka 19: Odpovědi ASAS20 a ASAS40 v 16. týdnu, studie AS-I

	Placebo (n = 136)	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně (n = 133)	Rozdíl oproti placebu (95% CI)
Odpověď ASAS20*, %	29	56	27 (16; 38)**
Odpověď ASAS40*, %	13	41	28 (18; 38)**

*S kontrolou chyb typu I.

** $p < 0,0001$.

Účinnost tofacitinibu byla prokázána u pacientů, kteří neměli předchozí zkušenost s bDMARD (bDMARD naivní), u pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na TNF (TNF-IR) a měli zkušenost s bDMARD (non-IR) (tabulka 20).

Tabulka 20. Odpovědi ASAS20 a ASAS40 (%) podle předchozí léčby v 16. týdnu, studie AS-I

Předchozí léčba	Cílový parametr účinnosti					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo n	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně n	Rozdíl oproti placebu (95% CI)	Placebo n	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně n	Rozdíl oproti placebu (95% CI)
Bez předchozí zkušenosti s bDMARD	105	102	28 (15; 41)	105	102	31 (19; 43)
TNFi-IR nebo bDMARD (non-IR)	31	31	23 (1; 44)	31	31	19 (2; 37)

ASAS20 = zlepšení oproti výchozímu stavu o ≥ 20 % a zvýšení o ≥ 1 jednotku v nejméně 3 oblastech na stupnici od 0 do 10 a žádné zhoršení o ≥ 20 % a ≥ 1 jednotku ve zbývajících oblastech; ASAS40 = zlepšení oproti výchozímu stavu o ≥ 40 % a zvýšení o ≥ 2 jednotky v nejméně 3 oblastech na stupnici od 0 do 10 a vůbec žádné zhoršení ve zbývajících oblastech; bDMARD = biologické choroby modifikující antirevmatikum; CI = interval spolehlivosti; Non-IR = jiná než nedostatečná odpověď; TNFi-IR = nedostatečná odpověď na inhibitor tumor nekrotizujícího faktoru.

Zlepšení v komponentách odpovědi ASAS a jiná měřítka aktivity onemocnění byla v 16. týdnu vyšší u tofacitinibu 5 mg dvakrát denně v porovnání s placebem, jak je uvedeno v tabulce 21. Zlepšení se udrželo od 16. týdne do 48. týdne u pacientů, kteří dostávali tofacitinib 5 mg dvakrát denně.

Tabulka 21: Komponenty ASAS a jiná měřítka aktivity onemocnění v 16. týdnu, studie AS-I

	Placebo (n = 136)		Tofacitinib 5 mg dvakrát denně (n = 133)		
	Výchozí stav (průměrná hodnota)	16. týden (změna LSM oproti výchozímu stavu)	Výchozí stav (průměrná hodnota)	16. týden (změna LSM oproti výchozímu stavu)	Rozdíl oproti placebu (95% CI)
Komponenty ASAS					
– Celkové hodnocení aktivity onemocnění pacientem (0–10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**
– Celková bolest páteře (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)**
– Zánět (0–10) ^{c,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
Skóre BASDAI ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88; -1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67; -0,37)**
hsCRP ^{f,*} (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20; -0,72)**
ASDAScrp ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16; -0,79)**

*S kontrolou chyb typu I.

**p < 0,0001.

^aMěřeno na číselné hodnotící škále, kde 0 = není aktivní nebo žádná bolest, 10 = velmi aktivní nebo nejsilnější bolest.

^bSkóre BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) měřené na číselné hodnotící škále, kde 0 = snadné a 10 = nemožné.

^cZánět je průměrná hodnota dvou pacienty uváděných sebehodnocení ztuhlosti v BASDAI.

^dCelkové skóre BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

^eSkóre BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

^fC-reaktivní protein s vysokou citlivostí.

^gSkóre ASDA (Ankylosing Spondylitis Disease Activity) s C-reaktivním proteinem.

LSM = průměrná hodnota metodou nejmenších čtverců

Další výsledky související se zdravím

Pacienti léčení tofacitinibem 5 mg dvakrát denně dosáhli v 16. týdnu větších zlepšení oproti výchozímu stavu ve skóre ASOoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) (-4,0 oproti -2,0) a celkovém skóre FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) (6,5 oproti 3,1) v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo ($p < 0,001$). Pacienti léčení tofacitinibem 5 mg dvakrát denně konzistentně dosahovali v 16. týdnu větších zlepšení oproti výchozímu stavu v dotazníku Short Form Health Survey verze 2 (SF-36v2), oblast souhrnu fyzických komponent (PCS) v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo.

Ulcerózní kolitida

Účinnost a bezpečnost tofacitinibu ve formě potahovaných tablet určeného k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní UC (Mayo skóre 6 až 12 s endoskopickým podskórem ≥ 2 a podskórem rektálního krvácení ≥ 1) byly stanoveny ve 3 multicentrických, dvojitě zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích: 2 identických indukčních studiích (OCTAVE Induction 1 a OCTAVE Induction 2) následovaných 1 udržovací studií (OCTAVE Sustain). U zařazených pacientů selhala nejmeně 1 konvenční léčba včetně kortikosteroidů, imunomodulátorů a/nebo inhibitoru TNF. Bylo povoleno souběžné podávání stabilních dávek perorálních aminosalicylátů a kortikosteroidů (prednisonu nebo ekvivalentní denní dávky až 25 mg) s podmínkou snižování dávky kortikosteroidů až do přerušení jejich užívání, a to do 15 týdnů od vstupu do udržovací studie. Tofacitinib byl podáván na UC jako monoterapie (tj. bez souběžného podávání biologických léčiv a imunosupresiv).

Tabulka 22 uvádí další informace týkající se relevantního designu studie a charakteristik populace.

Tabulka 22: Klinické studie fáze 3 podávání tofacitinibu v dávce 5 mg a 10 mg dvakrát denně u pacientů s UC

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Léčebné skupiny (randomizační poměr)	tofacitinib 10 mg dvakrát denně placebo (4 : 1)	tofacitinib 10 mg dvakrát denně placebo (4 : 1)	tofacitinib 5 mg dvakrát denně tofacitinib 10 mg dvakrát denně placebo (1 : 1 : 1)
Počet zařazených pacientů	598	541	593
Trvání studie	8 týdnů	8 týdnů	52 týdnů
Primární cílový parametr účinnosti	Remise	Remise	Remise
Klíčové sekundární cílové parametry účinnosti	Zlepšení endoskopického vzhledu sliznice	Zlepšení endoskopického vzhledu sliznice	Zlepšení endoskopického vzhledu sliznice Udržení remise bez kortikosteroidů u pacientů, kteří byli v remisi na začátku studie

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Léčebné skupiny (randomizační poměr)	tofacitinib 10 mg dvakrát denně placebo (4 : 1)	tofacitinib 10 mg dvakrát denně placebo (4 : 1)	tofacitinib 5 mg dvakrát denně tofacitinib 10 mg dvakrát denně placebo (1 : 1 : 1)
Předchozí selhání léčby TNFi	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Předchozí selhání léčby kortikosteroidy	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Předchozí selhání léčby imunosupresivy	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Užívání kortikosteroidů na začátku studie	45,5 %	46,8 %	50,3 %

Zkratky: TNFi = inhibitor tumor nekrotizujícího faktoru; UC = ulcerózní kolitida.

Bezpečnost a účinnost tofacitinibu byly navíc hodnoceny v otevřené dlouhodobé prodloužené studii (OCTAVE Open). Pacienti, kteří dokončili 1 z indukčních studií (OCTAVE Induction 1 nebo OCTAVE Induction 2), ale nedosáhli klinické odpovědi, nebo pacienti, kteří dokončili udržovací studii (OCTAVE Sustain) nebo z ní předčasně odstoupili z důvodu selhání léčby, mohli vstoupit do studie OCTAVE Open. Pacienti ze studie OCTAVE Induction 1 nebo OCTAVE Induction 2, kteří po 8 týdnech ve studii OCTAVE Open nedosáhli klinické odpovědi, museli účast ve studii OCTAVE Open ukončit. Při vstupu do studie OCTAVE Open bylo požadováno snižování dávek kortikosteroidů.

Údaje o účinnosti indukce (OCTAVE Induction 1 a OCTAVE Induction 2)

Primární cílový parametr studií OCTAVE Induction 1 a OCTAVE Induction 2 byl podíl pacientů v remisi v 8. týdnu a klíčový sekundární cílový parametr byl podíl pacientů se zlepšením endoskopického vzhledu sliznice v 8. týdnu. Remise byla definována jako klinická remise (celkové Mayo skóre ≤ 2 bez jakéhokoli samostatného podskóre > 1) a podskóre rektálního krvácení 0. Zlepšení endoskopického vzhledu sliznice bylo definováno jako endoskopické podskóre 0 nebo 1.

Významně větší podíl pacientů léčených tofacitinibem 10 mg dvakrát denně dosáhl v 8. týdnu v obou studiích remise, zlepšení endoskopického vzhledu sliznice a klinické odpovědi v porovnání s placebem, jak je uvedeno v tabulce 23.

Výsledky účinnosti založené na vyhodnocení endoskopického záznamu na studijních pracovištích byly konzistentní s výsledky založenými na centrálním vyhodnocení endoskopického záznamu.

Tabulka 23: Podíl pacientů splňujících v 8. týdnu cílové parametry účinnosti (studie OCTAVE Induction 1 a studie OCTAVE Induction 2)

	Studie OCTAVE Induction 1			
	Centrální vyhodnocení endoskopického záznamu		Lokální vyhodnocení endoskopického záznamu	
Cílový parametr	Placebo	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně	Placebo	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně
	n = 122	n = 476	n = 122	n = 476
Remise ^a	8,2 %	18,5 % [‡]	11,5 %	24,8 % [‡]
Zlepšení endoskopického vzhledu sliznice ^b	15,6 %	31,3 % [†]	23,0 %	42,4 % [*]
Normalizace endoskopického vzhledu sliznice ^c	1,6 %	6,7 % [‡]	2,5 %	10,9 % [‡]

Klinická odpověď ^d	32,8 %	59,9 %*	34,4 %	60,7%*
	Studie OCTAVE Induction 2			
	Centrální vyhodnocení endoskopického záznamu		Lokální vyhodnocení endoskopického záznamu	
Cílový parametr	Placebo	tofacitinib 10 mg dvakrát denně	Placebo	tofacitinib 10 mg dvakrát denně
	n = 112	n = 429	n = 112	n = 429
Remise ^a	3,6 %	16,6 % [†]	5,4 %	20,7 % [†]
Zlepšení endoskopického vzhledu sliznice ^b	11,6 %	28,4 % [†]	15,2 %	36,4 %*
Normalizace endoskopického vzhledu sliznice ^c	1,8 %	7,0 % [‡]	0,0 %	9,1 % [‡]
Klinická odpověď ^d	28,6 %	55,0 %*	29,5 %	58,0 %*

*p < 0,0001; [†]p < 0,001; [‡]p < 0,05.

n = počet pacientů v analyzovaném souboru.

^a Primární cílový parametr: Remise byla definována jako klinická remise (Mayo skóre ≤ 2 bez jakéhokoli samostatného podskóre > 1) a podskóre rektálního krvácení 0.

^b Klíčový sekundární cílový parametr: Zlepšení endoskopického vzhledu sliznice bylo definováno jako Mayo endoskopické podskóre 0 (normální nebo neaktivní onemocnění) nebo 1 (erytém, snížení vaskularizace).

^c Normalizace endoskopického vzhledu sliznice bylo definováno jako Mayo endoskopické podskóre 0.

^d Klinická odpověď byla definována jako snížení Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % oproti hodnotám na začátku studie doprovázené snížením hodnot v podskóre pro rektální krvácení o ≥ 1 bod nebo absolutním podskórem pro rektální krvácení 0 nebo 1.

U obou podskupin pacientů – s předchozím selháním léčby inhibitory TNF nebo bez něj – dosáhl v 8. týdnu větší podíl pacientů léčených tofacitinibem 10 mg dvakrát denně remise a zlepšení endoskopického vzhledu sliznice v porovnání s placebem. Tento rozdíl v léčbě byl konzistentní mezi 2 podskupinami (tabulka 24).

Tabulka 24. Podíl pacientů splňujících v 8. týdnu primární cílový a klíčový sekundární cílový parametr účinnosti u léčebných podskupin s inhibitory TNF (studie OCTAVE Induction 1 a studie OCTAVE Induction 2, centrální vyhodnocení endoskopického záznamu)

Studie OCTAVE Induction 1		
Cílový parametr	Placebo n = 122	tofacitinib 10 mg dvakrát denně n = 476
Remise^a		
S předchozím selháním léčby inhibitory TNF	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Bez předchozího selhání léčby inhibitory TNF ^b	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
Zlepšení endoskopického vzhledu sliznice^c		
S předchozím selháním léčby inhibitory TNF	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Bez předchozího selhání léčby inhibitory TNF ^b	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)

Studie OCTAVE Induction 2		
Cílový parametr	Placebo n = 112	tofacitinib 10 mg dvakrát denně n = 429
Remise ^a		
S předchozím selháním léčby inhibítorem TNF	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
Bez předchozího selhání léčby inhibítorem TNF ^b	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
Zlepšení endoskopického vzhledu sliznice ^c		
S předchozím selháním léčby inhibítorem TNF	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
Bez předchozího selhání léčby inhibítorem TNF ^b	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

TNF = tumor nekrotizující faktor; n = počet pacientů v analyzovaném souboru.

^a Remise byla definována jako klinická remise (Mayo skóre ≤ 2 bez jakéhokoli samostatného podskóre > 1) a podskóre rektálního krvácení 0.

^b Byli zahrnuti inhibitor TNF-naivní pacienti.

^c Zlepšení endoskopického vzhledu sliznice bylo definováno jako Mayo endoskopické podskóre 0 (normální nebo neaktivní onemocnění) nebo 1 (erytém, snížení vaskularizace).

Už ve 2. týdnu při první plánované studijní návštěvě a při každé další návštěvě byly pozorovány významné rozdíly mezi tofacitinibem 10 mg podávaným dvakrát denně a placebem ve změnách v rektálním krvácení, frekvenci stolice a parciálním Mayo skóre oproti stavu na začátku studie.

Udržovací studie (OCTAVE Sustain)

Pacienti, kteří absolvovali 8 týdnů v 1 z indukčních studií a dosáhli klinické odpovědi, byli opětovně randomizováni do studie OCTAVE Sustain; 179 z 593 (30,2 %) pacientů bylo na začátku studie OCTAVE Sustain v remisi.

Primárním cílovým parametrem ve studii OCTAVE Sustain byl podíl pacientů v remisi v 52. týdnu. 2 klíčové sekundární cílové parametry byly podíl pacientů se zlepšením endoskopického vzhledu v 52. týdnu a podíl pacientů s udržení remise bez kortikosteroidů v 24. a 52. týdnu z celkového počtu pacientů, kteří byli na začátku studie OCTAVE Sustain v remisi.

Významně větší podíl pacientů u obou léčebných skupin – tofacitinib 5 mg dvakrát denně a tofacitinib 10 mg dvakrát denně – dosáhl v 52. týdnu následujících cílových parametrů v porovnání s placebem: remise, zlepšení endoskopického vzhledu sliznice, normalizace endoskopického vzhledu sliznice, udržení klinické odpovědi, remise u pacientů, kteří byli v remisi na začátku studie, a udržení remise bez kortikosteroidů v 24. a 52. týdnu u pacientů, kteří byli v remisi na začátku studie, jak je uvedeno v tabulce 25.

Tabulka 25: Podíl pacientů splňujících v 52. týdnu cílové parametry účinnosti (OCTAVE Sustain)

Cílový parametr	Centrální vyhodnocení endoskopického záznamu			Lokální vyhodnocení endoskopického záznamu		
	Placebo n = 198	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně n = 198	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně n = 197	Placebo n = 198	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně n = 198	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně n = 197
Remise ^a	11,1 %	34,3 %*	40,6 %*	13,1 %	39,4 %*	47,7 %*
Zlepšení endoskopického vzhledu sliznice ^b	13,1 %	37,4 %*	45,7 %*	15,7 %	44,9 %*	53,8 %*
Normalizace endoskopického vzhledu sliznice ^c	4,0 %	14,6 %**	16,8 %*	5,6 %	22,2 %*	29,4 %*

Tabulka 25: Podíl pacientů splňujících v 52. týdnu cílové parametry účinnosti (OCTAVE Sustain)

Cílový parametr	Centrální vyhodnocení endoskopického záznamu			Lokální vyhodnocení endoskopického záznamu		
	Placebo n = 198	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně n = 198	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně n = 197	Placebo n = 198	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně n = 198	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně n = 197
Udržení klinické odpovědi ^d	20,2 %	51,5 %*	61,9 %*	20,7 %	51,0 %*	61,4 %*
Remise u pacientů, kteří byli v remisi na začátku studie ^{a,f}	10,2 %	46,2 %*	56,4 %*	11,9 %	50,8 %*	65,5 %*
Udržení remise bez kortikosteroidů v 24. a 52. týdnu u pacientů, kteří byli v remisi na začátku studie ^{e,f}	5,1 %	35,4 %*	47,3 %*	11,9 %	47,7 %*	58,2 %*
Remise bez kortikosteroidů u pacientů užívajících na začátku studie kortikosteroidy ^{a,g}	10,9 %	27,7 % [†]	27,6 % [†]	13,9 %	32,7 % [†]	31,0 % [†]

*p < 0,0001; **p < 0,001; †p < 0,05 pro tofacitinib oproti placebo.

n = počet pacientů v analyzovaném souboru.

^a Remise byla definována jako klinická remise (Mayo skóre ≤ 2 bez jakéhokoli samostatného podskóre > 1) a podskóre rektálního krvácení 0.

^b Zlepšení endoskopického vzhledu sliznice bylo definováno jako Mayo endoskopické podskóre 0 (normální nebo neaktivní onemocnění) nebo 1 (erytém, snížení vaskularizace).

^c Normalizace endoskopického vzhledu sliznice bylo definováno jako Mayo endoskopické podskóre 0.

^d Udržení klinické odpovědi bylo definováno snížením Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % oproti hodnotám na začátku indukční studie (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) doprovázené snížením podskóre rektálního krvácení o ≥ 1 bod nebo podskórem rektálního krvácení 0 nebo 1. Na začátku udržovací studie OCTAVE Sustain museli pacienti vykazovat klinickou odpověď.

^e Udržení remise bez kortikosteroidů bylo definováno jako stav, kdy je pacient v remisi a neužívá kortikosteroidy po dobu minimálně 4 týdnů před návštěvou v 24. a 52. týdnu.

^f n = 59 pro placebo, n = 65 pro tofacitinib 5 mg dvakrát denně, n = 55 pro tofacitinib 10 mg dvakrát denně.

^g n = 101 pro placebo, n = 101 pro tofacitinib 5 mg dvakrát denně, n = 87 pro tofacitinib 10 mg dvakrát denně.

U obou podskupin pacientů – s předchozím selháním léčby inhibitory TNF nebo bez něj – dosáhl v 52. týdnu studie OCTAVE Sustain větší podíl pacientů léčených buď tofacitinibem 5 mg dvakrát denně, nebo tofacitinibem 10 mg dvakrát denně v porovnání s placebem následujících cílových parametrů: remise, zlepšení endoskopického vzhledu sliznice nebo udržení remise bez kortikosteroidů v 24. a 52. týdnu u pacientů, kteří byli v remisi na začátku studie (tabulka 26). Tento rozdíl v léčbě oproti placebo byl u tofacitinibu 5 mg podávaného dvakrát denně a u tofacitinibu 10 mg podávaného dvakrát denně v podskupině pacientů bez předchozího selhání léčby inhibitory TNF podobný. V podskupině pacientů s předchozím selháním léčby inhibitory TNF byl pozorován rozdíl v léčbě oproti placebo numericky větší u tofacitinibu 10 mg podávaného dvakrát denně než u tofacitinibu 5 mg podávaného dvakrát denně o 9,7 až 16,7 procentních bodů v primárním cílovém parametru a klíčových sekundárních cílových parametrech.

Tabulka 26: Podíl pacientů splňujících v 52. týdnu primární cílový parametr účinnosti a klíčové sekundární cílové parametry účinnosti u léčebných podskupin s inhibitory TNF (OCTAVE Sustain, centrální vyhodnocení endoskopického záznamu)

Cílový parametr	Placebo n = 198	tofacitinib 5 mg dvakrát denně n = 198	tofacitinib 10 mg dvakrát denně n = 197
Remise^a			
S předchozím selháním léčby inhibitory TNF	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Bez předchozího selhání léčby inhibitory TNF ^b	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
Zlepšení endoskopického vzhledu sliznice^c			
S předchozím selháním léčby inhibitory TNF	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)
Bez předchozího selhání léčby inhibitory TNF ^b	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
Udržení remise bez kortikosteroidů v 24. a 52. týdnu u pacientů, kteří byli v remisi na začátku studie^d			
S předchozím selháním léčby inhibitory TNF	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
Bez předchozího selhání léčby inhibitory TNF ^b	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)

TNF = tumor nekrotizující faktor; n = počet pacientů v analyzovaném souboru.

^a Remise byla definována jako klinická remise (Mayo skóre ≤ 2 bez jakéhokoli samostatného podskóre > 1) a podskóre rektálního krvácení 0.

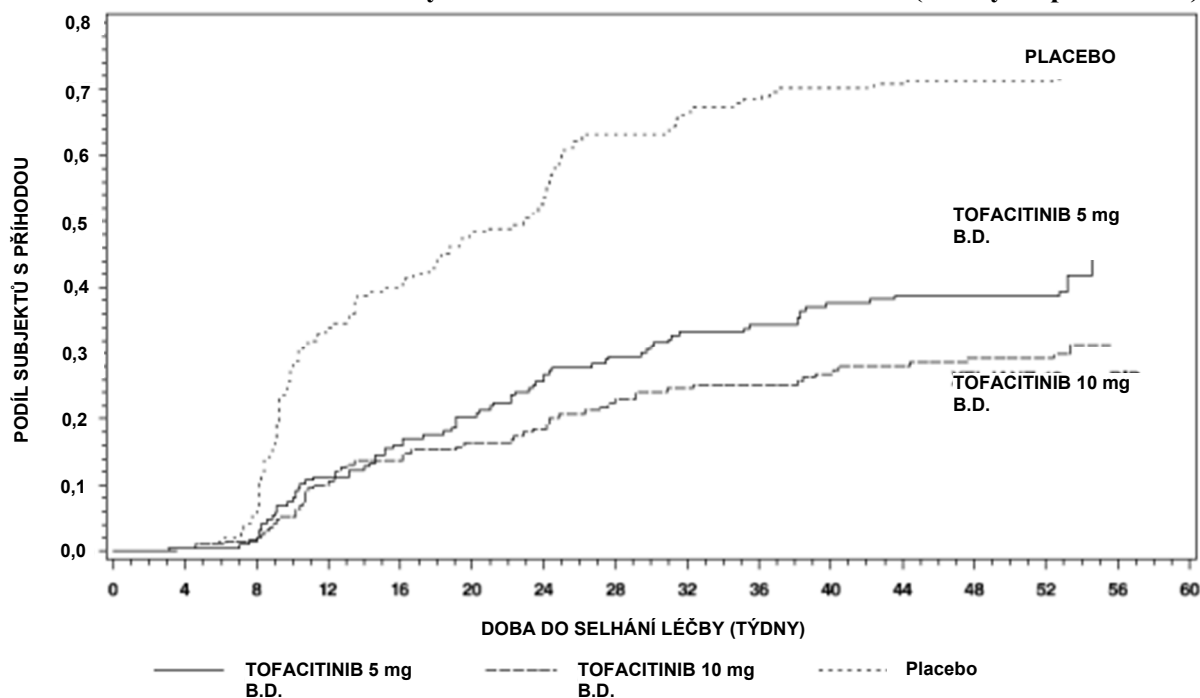
^b Byli zahrnuti inhibitory TNF-naivní pacienti.

^c Zlepšení endoskopického vzhledu sliznice bylo definováno jako Mayo endoskopické podskóre 0 (normální nebo neaktivní onemocnění) nebo 1 (erytém, snížení vaskularizace).

^d Udržení remise bez kortikosteroidů bylo definováno jako stav, kdy je pacient v remisi a neužívá kortikosteroidy po dobu minimálně 4 týdnů před návštěvou v 24. a 52. týdnu.

Podíl pacientů u obou skupin s tofacitinibem, u kterých došlo k selhání léčby, byl menší v porovnání s placebem v každém časovém bodě už od 8. týdne, tedy v prvním časovém bodě, kdy bylo selhání léčby hodnoceno, jak je ukázáno na obrázku 2.

Obrázek 2. Doba do selhání léčby v udržovací studii OCTAVE Sustain (křivky Kaplan-Meier)



$p < 0,0001$ pro tofacitinib 5 mg dvakrát denně oproti placebu.

$p < 0,0001$ pro tofacitinib 10 mg dvakrát denně oproti placebu.

B.D. = dvakrát denně.

Selhání léčby bylo definováno jako zvýšení Mayo skóre ≥ 3 body oproti hodnotě na začátku udržovací studie doprovázené zvýšením podskóre rektálního krvácení ≥ 1 bod a zvýšením endoskopického podskóre ≥ 1 bod s výsledkem absolutního endoskopického podskóre ≥ 2 po minimální léčbě trvající 8 týdnů ve studii.

Výsledky týkající se zdravotního stavu a kvality života

Tofacitinib 10 mg podávaný dvakrát denně vykazoval větší zlepšení oproti výchozímu stavu v porovnání s placebem ve skóre souhrnu fyzických komponent (PCS) a souhrnu mentálních komponent (MCS) a ve všech 8 oblastech SF-36 v indukčních studiích (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). V udržovací studii (OCTAVE Sustain) vykazoval tofacitinib 5 mg podávaný dvakrát denně i tofacitinib 10 mg podávaný dvakrát denně větší udržení zlepšení v porovnání s placebem ve skóre PCS a MCS a ve všech 8 oblastech SF-36 ve 24. a 52. týdnu.

Tofacitinib 10 mg podávaný dvakrát denně vykazoval v 8. týdnu větší zlepšení oproti výchozímu stavu v porovnání s placebem celkově a ve všech 4 skóre oblastí dotazníku při zánětlivém onemocnění střev (IBDQ) (příznaky ve střevech, systémová funkce, emoční fungování a sociální fungování) v indukčních studiích (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). V udržovací studii (OCTAVE Sustain) vykazoval tofacitinib 5 mg podávaný dvakrát denně i tofacitinib 10 mg podávaný dvakrát denně větší udržení zlepšení v porovnání s placebem celkově a ve všech 4 skóre oblastí dotazníku IBDQ ve 24. a 52. týdnu.

Zlepšení bylo také pozorováno v dotazníku EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) a různých oblastech dotazníku pracovní výkonnosti a omezení aktivity (Work productivity and activity impairment; WPAI-UC) v obou indukčních studiích i udržovací studii v porovnání s placebem.

Otevřená prodloužená studie (OCTAVE Open)

Pacienti, kteří nedosáhli klinické odpovědi v jedné z indukčních studií (OCTAVE Induction 1 nebo OCTAVE Induction 2) po 8 týdnech užívání tofacitinibu 10 mg dvakrát denně, mohli vstoupit do otevřené prodloužené studie (OCTAVE Open). Po dalších 8 týdnech podávání tofacitinibu 10 mg dvakrát denně ve studii OCTAVE Open dosáhlo 53 % (154/293) pacientů klinické odpovědi a 14 % (42/293) pacientů dosáhlo remise.

Pacientům, kteří pomocí tofacitinibu 10 mg užívaného dvakrát denně dosáhli klinické odpovědi v 1 z indukčních studií (OCTAVE Induction 1 nebo OCTAVE Induction 2), ale došlo u nich k selhání léčby po snížení dávky tofacitinibu na 5 mg užívaných dvakrát denně nebo po přerušení léčby ve studii OCTAVE Sustain (tj. byli randomizováni do skupiny s placebem), se ve studii OCTAVE Open zvýšila dávka tofacitinibu na 10 mg užívaných dvakrát denně. Po 8 týdnech užívání tofacitinibu 10 mg dvakrát denně ve studii OCTAVE Open bylo dosaženo remise u 35 % (20/58) pacientů, kteří ve studii OCTAVE Sustain užívali tofacitinib 5 mg dvakrát denně, a u 40 % (40/99) pacientů, u kterých došlo ve studii OCTAVE Sustain k přerušení podávání přípravku. Ve 12. měsíci studie OCTAVE Open dosáhlo remise 52 % (25/48) pacientů, kteří ve studii OCTAVE Sustain dostávali tofacitinib 5 mg dvakrát denně, a 45 % (37/83) pacientů, u kterých došlo ve studii OCTAVE Sustain k přerušení podávání přípravku.

Ve 12. měsíci studie OCTAVE Open dále zůstalo v remisi při užívání tofacitinibu 5 mg dvakrát denně 74 % (48/65) pacientů, kteří dosáhli remise na konci studie OCTAVE Sustain buď s tofacitinibem 5 mg užívaným dvakrát denně, nebo tofacitinibem 10 mg užívaným dvakrát denně.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s tofacitinibem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s jinými vzácnějšími typy juvenilní idiopatické artritidy a s ulcerózní kolitidou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a juvenilní PsA

Program tofacitinibu fáze 3 pro JIA sestával z jednoho dokončeného hodnocení fáze 3 (studie JIA-I [A3921104]) a jednoho probíhajícího dlouhodobého prodlouženého (LTE) hodnocení (A3921145). V těchto studiích byly zahrnuty následující podskupiny s JIA: pacienti buď s polyartritidou RF+ nebo RF-, rozšířenou oligoartritidou, nebo systémovou JIA s aktivní artritidou a bez aktuálních systémových příznaků (dále jen soubor údajů pJIA) a dvě samostatné podskupiny pacientů s juvenilní PsA a artritidou spojenou s entezitidou (ERA). Do populace s pJIA, u níž byla sledována účinnost, však byly zahrnuty pouze podskupiny buď s polyartritidou RF+ nebo RF-, nebo rozšířenou oligoartritidou; výsledky pozorované v podskupině pacientů se systémovou JIA s aktivní artritidou a bez aktuálních systémových příznaků byly neprůkazné. Pacienti s juvenilní PsA jsou zahrnuti jako samostatná podskupina, u níž byla sledována účinnost. Pacienti s ERA nebyli do analýzy účinnosti zahrnuti.

Všichni způsobilí pacienti ve studii JIA-I dostávali nezaslepeně tofacitinib 5 mg potahované tablety dvakrát denně nebo hmotnostní ekvivalent tofacitinibu ve formě perorálního roztoku dvakrát denně po dobu 18 týdnů (úvodní fáze); pacienti, kteří dosáhli alespoň odpovědi JIA ACR30 na konci nezaslepené fáze, byli randomizováni (1 : 1) buď na aktivní tofacitinib 5 mg potahované tablety nebo tofacitinib perorální roztok, nebo na placebo ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované fázi trvající 26 týdnů. Pacienti, kteří nedosáhli odpovědi JIA ACR30 na konci nezaslepené úvodní fáze nebo u nichž kdykoli došlo k jediné epizodě vzplanutí onemocnění, byli ze studie vyřazeni. Do nezaslepené úvodní fáze bylo zařazeno celkem 225 pacientů. Z nich bylo 173 (76,9 %) pacientů způsobilých k randomizaci do dvojitě zaslepené fáze buď na aktivní tofacitinib 5 mg potahované tablety nebo hmotnostní ekvivalent tofacitinibu ve formě perorálního roztoku dvakrát denně (n = 88), nebo na placebo (n = 85). Ve skupině s tofacitinibem bylo 58 (65,9 %) pacientů a ve skupině s placebem bylo 58 (68,2 %) pacientů, kteří během dvojitě zaslepené fáze užívali MTX, což bylo podle protokolu povoleno, ale nikoli vyžadováno.

Do dvojitě zaslepené fáze studie bylo randomizováno a do níže uvedených analýz účinnosti zahrnuto 133 pacientů s pJIA [s polyartritidou RF+ nebo RF- a rozšířenou oligoartritidou] a 15 pacientů s juvenilní PsA.

Známky a příznaky

Ve 44. týdně došlo ke vzplanutí u významně menšího podílu pacientů s pJIA ve studii JIA-I léčených tofacitinibem ve formě 5mg potahovaných tablet dvakrát denně nebo hmotnostním ekvivalentem tofacitinibu ve formě perorálního roztoku dvakrát denně než u pacientů léčených placebem. Významně

větší podíl pacientů s pJIA léčených tofacitinibem ve formě 5mg potahovaných tablet nebo tofacitinibem ve formě perorálního roztoku dosáhl ve 44. týdnu odpovědi JIA ACR30, 50 a 70 ve srovnání s pacienty léčenými placebem (tabulka 27).

Výskyt vzplanutí onemocnění a výsledky JIA ACR30/50/70 byly ve prospěch tofacitinibu 5 mg dvakrát denně ve srovnání s placebem napříč subtypy JIA, tj. polyartritida RF+, polyartritida RF-, rozšířená oligoartritida a jPsA, a byly konzistentní s výsledky pro celkovou populaci studie. Výskyt vzplanutí onemocnění a výsledky JIA ACR30/50/70 byly ve prospěch tofacitinibu 5 mg dvakrát denně ve srovnání s placebem u pacientů s pJIA, kteří dostávali tofacitinib 5 mg dvakrát denně při současném užívání MTX v 1. den [n = 101 (76 %)], a u těch, kteří byli na monoterapii tofacitinibem [n = 32 (24 %)]. Navíc výskyt vzplanutí onemocnění a výsledky JIA ACR30/50/70 byly také ve prospěch tofacitinibu 5 mg dvakrát denně ve srovnání s placebem u pacientů s pJIA, kteří měli předchozí zkušenost s bDMARD [n = 39 (29 %)], i u těch, kteří neměli předchozí zkušenost s bDMARD [n = 94 (71 %)].

Ve studii JIA-I ve 2. týdnu nezaslepené úvodní fáze byla odpověď JIA ACR30 u pacientů s pJIA 45,03 %.

Tabulka 27: Primární a sekundární cílové parametry účinnosti u pacientů s pJIA ve 44. týdnu* ve studii JIA-I (všechny p-hodnoty < 0,05)

Primární cílový parametr (s kontrolou chyb typu I)	Léčebná skupina	Četnost výskytu	Rozdíl (%) oproti placebu (95% CI)
Výskyt vzplanutí onemocnění	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně (N = 67)	28 %	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Placebo (N = 66)	53 %	
Sekundární cílové parametry (s kontrolou chyb typu I)	Léčebná skupina	Četnost odpovědi	Rozdíl (%) oproti placebu (95% CI)
JIA ACR30	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně (N = 67)	72 %	24,7 (8,50; 40,8)
	Placebo (N = 66)	47 %	
JIA ACR50	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně (N = 67)	67 %	20,2 (3,72; 36,7)
	Placebo (N = 66)	47 %	
JIA ACR70	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně (N = 67)	55 %	17,4 (0,65; 34,0)
	Placebo (N = 66)	38 %	

Sekundární cílový parametr (s kontrolou chyb typu I)	Léčebná skupina	Průměr LS (SEM)	Rozdíl oproti placebu (95% CI)
Změna indexu postižení CHAQ oproti výchozí hodnotě dvojité zaslepené fáze	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně (N = 67; n = 46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Placebo (N = 66; n = 31)	0,00 (0,04)	

ACR = kritéria American College of Rheumatology; CHAQ = dotazník k hodnocení zdravotního stavu v dětství; CI = konfidenční interval; LS = nejmenší čtverce; n = počet pacientů s pozorováním při návštěvě; N = celkový počet pacientů; JIA = juvenilní idiopatická artritida; SEM = standardní chyba průměrné hodnoty

* Dvojitě zaslepená fáze trvající 26 týdnů je od 18. týdne až do 44. týdne, počínaje dnem randomizace.

Cílové parametry s kontrolou chyb typu I jsou testovány v tomto pořadí: vzplanutí onemocnění, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, index postižení CHAQ.

Ve dvojité zaslepené fázi vykazovala každá ze složek odpovědi JIA ACR větší zlepšení oproti výchozí hodnotě nezaslepené fáze (1. den) ve 24. týdnu a 44. týdnu u pacientů s pJIA léčených perorálním roztokem tofacitinibu v dávce 5 mg dvakrát denně nebo hmotnostním ekvivalentem dvakrát denně ve srovnání s těmi, kteří dostávali placebo ve studii JIA-I.

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

Změny fyzických funkcí ve studii JIA-I byly měřeny indexem postižení CHAQ. Průměrná změna indexu postižení CHAQ oproti výchozí hodnotě dvojité zaslepené fáze u pacientů s pJIA byla ve 44. týdnu významně nižší u tofacitinibu 5 mg potahované tablety dvakrát denně nebo hmotnostního ekvivalentu tofacitinibu ve formě perorálního roztoku dvakrát denně ve srovnání s placebem (tabulka 27). Výsledky průměrné změny indexu postižení CHAQ oproti výchozí hodnotě dvojité zaslepené fáze byly ve prospěch tofacitinibu 5 mg dvakrát denně ve srovnání s placebem napříč subtypy JIA, tj. polyartritida RF+, polyartritida RF-, rozšířená oligoartritida a jPsA, a byly konzistentní s výsledky pro celkovou populaci studie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

FK profil tofacitinibu je charakterizován rychlou absorpcí (vrcholové koncentrace v plazmě jsou dosaženy do 0,5–1 hodiny), rychlou eliminací (poločas ~3 hodiny) a zvýšením systémové expozice úměrně dávce. Ustálených koncentrací je dosaženo za 24–48 hodin s nevýznamnou akumulací při podávání dvakrát denně.

Absorpce a distribuce

Tofacitinib se dobře absorbuje s biologickou dostupností 74% po perorálním podání. Současné podávání tofacitinibu s velmi tučným jídlem nevedlo k žádným změnám AUC, zatímco hodnota C_{max} se snížila o 32 %. V klinických studiích byl tofacitinib podáván bez ohledu na jídlo.

Po intravenózním podání je distribuční objem 87 l. Přibližně 40 % cirkulujícího tofacitinibu je navázáno na plazmatické bílkoviny. Tofacitinib se přednostně váže na albumin a nezdá se, že by se vázal na α 1-kyselé glykoprotein. Tofacitinib se rovnoměrně distribuuje mezi erytrocyty a plazmou.

Biotransformace a eliminace

Mechanismus clearance je přibližně ze 70 % jaterním metabolismem a ze 30 % vylučováním nezměněného léčiva ledvinami. Metabolismus tofacitinibu je primárně zprostředkován CYP3A4 s malým přispěním CYP2C19. Ve studii s radioaktivně značeným lékem podávaným lidským subjektům bylo více než 65 % celkové cirkulující radioaktivity připisováno nezměněnému léčivu a zbývajících 35 % bylo připisováno 8 metabolitům, každému patřilo méně než 8 % celkové radioaktivity. Všechny metabolity byly pozorovány u zvířecích druhů a předpokládá se, že mají méně než 10násobně slabší potenci inhibovat JAK1/3 než tofacitinib. Nebyly detekovány žádné známky

stereokonverze u lidských vzorků. Farmakokinetická aktivita tofacitinibu je připisována mateřské molekule. *In vitro* je tofacitinib substrátem pro MDR1, nikoliv pro protein rezistence karcinomu prsu (BCRP), OATP1B1/1B3 nebo OCT1/2.

Farmakokinetika u pacientů

Enzymatická aktivita enzymů CYP je u pacientů s RA redukována z důvodu chronického zánětu. U pacientů s RA se perorální clearance tofacitinibu neliší v čase, což značí, že léčba tofacitinibem nenormalizuje aktivitu enzymu CYP.

Populační FK analýza u pacientů s RA ukázala, že systémová expozice (AUC) tofacitinibu při extrémních tělesných hmotnostech (40 kg, 140 kg) byla podobná (do 5 %) hodnotám 70kg pacienta. Odhaduje se, že starší pacienti ve věku 80 let mají AUC o méně než o 5 % vyšší oproti pacientům průměrného věku 55 let. Odhaduje se, že ženy mají o 7 % nižší AUC v porovnání s muži. Dostupné údaje rovněž ukazují, že nejsou přítomny významné rozdíly v AUC tofacitinibu mezi bělochy, černochy a Asijci. Byl pozorován přibližně lineární vztah mezi tělesnou hmotností a distribučním objemem vedoucí k vyšší vrcholové koncentraci (C_{max}) a nižší minimální koncentraci (C_{min}) u lehčích pacientů. Tento rozdíl však není považován za klinicky významný. Variabilita mezi subjekty (procentuální variační koeficient) se u AUC tofacitinibu odhaduje na přibližně 27 %.

Výsledky z populační FK analýzy u pacientů s aktivní PsA, se středně těžkou až těžkou UC nebo AS byly konzistentní s výsledky u pacientů s RA.

Porucha funkce ledvin

Subjekty s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) měly o 37 % vyšší AUC, subjekty se středně těžkou poruchou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) měly o 43 % vyšší AUC a subjekty s těžkou poruchou (clearance kreatininu < 30 ml/min) měly o 123 % vyšší AUC oproti subjektům s normální funkcí ledvin (viz bod 4.2). U subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění (ESRD) byl podíl dialýzy na celkové clearance tofacitinibu relativně malý. Po jedné dávce 10 mg byla průměrná AUC u subjektů s ESRD na základě koncentrací měřených v nedialyzačním den přibližně o 40 % (90% intervaly spolehlivosti: 1,5–95 %) vyšší v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. V klinických studiích nebyl tofacitinib hodnocen u pacientů s výchozími hodnotami clearance kreatininu (stanovenými podle Cockcroft-Gaultovy rovnice) menšími než 40 ml/min (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Subjekty s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) měly o 3 % vyšší AUC a subjekty se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) měly o 65 % vyšší AUC v porovnání se subjekty s normální funkcí jater. V klinických studiích nebyl tofacitinib hodnocen u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C) ani u pacientů s pozitivním screeningem na hepatitidu B nebo C (viz body 4.2 a 4.4).

Interakce

Tofacitinib není inhibítozem nebo induktorem následujících CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4) a není inhibítozem následujících UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7). Tofacitinib není inhibítozem MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 nebo MRP v klinicky významných koncentracích.

Porovnání FK lékové formy tablet s prodlouženým uvolňováním a potahovaných tablet

Tofacitinib ve formě 11mg tablet s prodlouženým uvolňováním podávaných jednou denně prokázal FK ekvivalenci (AUC a C_{max}) s tofacitinibem ve formě 5mg potahovaných tablet podávaných dvakrát denně.

Pediatrická populace

Farmakokinetika u pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

Populační FK analýza založená na výsledcích jak tofacitinibu 5 mg potahované tablety dvakrát denně, tak hmotnostního ekvivalentu perorálního roztoku tofacitinibu dvakrát denně ukázala, že clearance i distribuční objem tofacitinibu u pacientů s JIA klesaly s poklesem tělesné hmotnosti. Z dostupných údajů vyplynulo, že neexistují žádné klinicky relevantní rozdíly v expozici tofacitinibu (AUC) na základě věku, rasy, pohlaví, typu pacienta nebo výchozí závažnosti onemocnění. Variabilita mezi subjekty (% variační koeficient) v (AUC) byla odhadnuta na přibližně 24 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V neklinických studiích byly pozorovány účinky na imunitní a hematopoetický systém, které byly připisovány farmakologickým vlastnostem tofacitinibu (inhibice JAK). Při klinicky relevantních dávkách byly pozorovány sekundární účinky imunosuprese, např. bakteriální a virové infekce a lymfom. Lymfom byl pozorován u 3 z 8 dospělých opic při 6- nebo 3násobku hladiny klinické expozice tofacitinibu (nevázaná AUC u lidí při dávce 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně) a u 0 ze 14 mladých opic při 5- nebo 2,5násobku hladiny klinické expozice 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně. Expozice při hladině bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) lymfomu byla u opic přibližně při 1- nebo 0,5násobku hladiny klinické expozice 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně. Další nálezy při dávkách překračujících expozice u člověka zahrnovaly účinky na jaterní a gastrointestinální systém.

Na základě výsledků série *in vitro* a *in vivo* testů na genetické mutace a chromozomální aberace není tofacitinib mutagenní ani genotoxický.

Karcinogenní potenciál tofacitinibu byl hodnocen v 6měsíční transgenní rasH2 studii karcinogenity u myši a 2leté studii karcinogenity u potkanů. Tofacitinib nebyl u myši karcinogenní až do expozice odpovídající 38- nebo 19násobku hladiny klinické expozice při 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně. U potkanů byly pozorovány benigní testikulární intersticiální (Leydigovy) buněčné nádory: benigní nádory z Leydigových buněk u potkanů nejsou spojeny s rizikem nádorů Leydigových buněk u lidí. U samic potkanů byly při expozicích vyšších nebo rovných 83- nebo 41násobku hladiny klinické expozice při 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně pozorovány hibernomy (malignity hnědé tukové tkáně). U samic potkanů byly při 187- nebo 94násobné hladině klinické expozice při 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně pozorovány benigní thymomy.

Bylo prokázáno, že tofacitinib má u potkanů a králíků teratogenní účinky a u potkanů má účinky na samičí fertilitu (snížená četnost březosti; snížené počty žlutých tělísek, implantačních míst a vitálních plodů; a zvýšení časných resorpcí), porod a peri-/postnatální vývoj. Tofacitinib nemá žádné účinky na samčí fertilitu, motilitu spermií ani jejich koncentraci. Tofacitinib se vylučoval do mléka laktujících potkanů v koncentracích odpovídajících přibližně 2násobku koncentrací v séru v době od 1 do 8 hodin po podání dávky. Ve studiích provedených na mladých potkanech a opicích nebyly u samců ani u samic pozorovány žádné účinky na vývoj kostí související s tofacitinibem při expozicích podobných expozicím, kterých bylo dosaženo schválenými dávkami u lidí.

Ve studiích na mladých zvířatech nebyla pozorována žádná zjištění související s tofacitinibem, která naznačují vyšší citlivost pediatrické populace ve srovnání s dospělými. Ve studii fertility u mladých potkanů nebyly po dosažení pohlavní zralosti zaznamenány žádné známky vývojové toxicity, žádné účinky na pohlavní zralost a žádné známky reprodukční toxicity (páření a fertilita). Ve studiích u jednoměsíčních mladých potkanů a 39týdenních mladých opic byly pozorovány účinky na imunitní a hematologické parametry související s tofacitinibem, které byly konzistentní s inhibicí JAK1/3 a JAK2. Tyto účinky byly reverzibilní a konzistentní s účinky pozorovanými také u dospělých zvířat při podobných expozicích.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrystalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná sůl kroskarmelosy
magnesium-stearát

Potahová vrstva

hypromelosa 2910/6
oxid titaničitý (E 171)
monohydrát laktózy
makrogol 3350
triacetin
hlinitý lak indigokarmínu (E 132) (pouze tablety o síle 10 mg)
hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133) (pouze tablety o síle 10 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

XELJANZ 5 mg potahované tablety

HDPE lahvičky s vysoušedlem ze silikagelu a dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem obsahující 60 nebo 180 potahovaných tablet.

Blistry s hliníkovou fólií / hliníkovou fólií potaženou PVC obsahující 14 potahovaných tablet. Jedno balení obsahuje 56, 112 nebo 182 potahovaných tablet.

XELJANZ 10 mg potahované tablety

HDPE lahvičky s vysoušedlem ze silikagelu a dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem obsahující 60 nebo 180 potahovaných tablet.

Blistry s hliníkovou fólií / hliníkovou fólií potaženou PVC obsahující 14 potahovaných tablet. Jedno balení obsahuje 56, 112 nebo 182 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. března 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 4. března 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

XELJANZ 11 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 11 mg tofacitinibu (jako tofacitinib-citrát).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 152,23 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Růžová, oválná tableta o průměrných rozměrech přibližně 10,8 mm × 5,5 mm × 4,4 mm (délka x šířka x tloušťka) s vyvrtaným otvorem na jednom konci tablety a nápisem „JKI 11“ vytištěným na jedné straně tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Tofacitinib je v kombinaci s methotrexátem (MTX) indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů, kteří dostatečně neodpovídali na jedno, případně i více chorobu modifikujících antirevmatik (DMARD - disease-modifying anti-rheumatic drugs), nebo je netolerovali (viz bod 5.1). Tofacitinib lze podávat jako monoterapii v případě intolerance MTX, nebo pokud léčba MTX není vhodná (viz body 4.4 a 4.5).

Psoriatická artritida

Tofacitinib je v kombinaci s MTX indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy (PsA) u dospělých pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícím antirevmatikem (DMARD) nebo ji netolerovali (viz bod 5.1).

Ankylozující spondylitida

Tofacitinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou (AS) s nedostatečnou odpovědí na konvenční léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a dozorovat odborný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě onemocnění, pro která je tofacitinib indikován.

Dávkování

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a ankylozující spondylitida

Doporučená dávka, která nemá být překročena, je jedna 11 mg tableta s prodlouženým uvolňováním podávaná jednou denně.

Při použití v kombinaci s MTX není potřeba žádná úprava dávky.

Informace o přechodu mezi tofacitinibem ve formě potahovaných tablet a tofacitinibem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním viz tabulka 1.

Tabulka 1 : Přechod mezi tofacitinibem ve formě potahovaných tablet a tofacitinibem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním

Přechod mezi tofacitinibem ve formě 5mg potahovaných tablet a tofacitinibem ve formě 11mg tablet s prodlouženým uvolňováním ^a	Mezi léčbou tofacitinibem ve formě 5mg potahovaných tablet dvakrát denně a léčbou tofacitinibem ve formě 11mg tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně lze přecházet v den následující po poslední dávce druhého typu tablety.
--	--

^a Porovnání farmakokinetiky lékové formy s prodlouženým uvolňováním a potahovaných tablet viz bod 5.2.

Přerušení a ukončení léčby

Léčbu tofacitinibem je třeba přerušit, pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, a to až do jejího zvládnutí.

Přerušit léčbu může být nutné tehdy, je-li třeba upravit laboratorní abnormality související s dávkou zahrnující lymfopenii, neutropenii a anemii. Jak je popsáno v tabulkách 2, 3 a 4 níže, doporučení pro přechodné přerušení nebo trvalé ukončení léčby jsou uvedena podle závažnosti laboratorních abnormalit (viz bod 4.4).

Podávání se nedoporučuje zahajovat u pacientů s absolutním počtem lymfocytů (ALC) nižším než 750 buněk/mm³.

Tabulka 2: Nízký absolutní počet lymfocytů

Nízký absolutní počet lymfocytů (ALC) (viz bod 4.4)	
Laboratorní hodnota (počet buněk/mm ³)	Doporučení
ALC vyšší nebo roven 750	Dávka má být zachována.
ALC 500-750	Při přetrvávajícím (2 po sobě následující hodnoty v tomto rozmezí při rutinním testování) snížení v tomto rozmezí je třeba podávání tofacitinibu ve formě 11mg tablet s prodlouženým uvolňováním přerušit. Pokud je ALC vyšší než 750, má se pokračovat v léčbě klinicky odpovídajícím způsobem.
ALC nižší než 500	Pokud je laboratorní hodnota potvrzena opakovaným testováním během 7 dnů, podávání přípravku je třeba ukončit.

Léčbu se nedoporučuje zahajovat u pacientů s absolutním počtem neutrofilů (ANC) nižším než 1000 buněk/mm³.

Tabulka 3: Nízký absolutní počet neutrofilů

Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC) (viz bod 4.4)	
Laboratorní hodnota (počet buněk/mm³)	Doporučení
ANC vyšší než 1000	Dávka má být zachována.
ANC 500–1000	Při přetrvávajícím (2 po sobě následující hodnoty v tomto rozmezí při rutinním testování) snížení v tomto rozmezí je třeba podávání tofacitinibu ve formě 11 mg tablet s prodlouženým uvolňováním přerušit. Pokud je ANC vyšší než 1000, má se pokračovat v léčbě klinicky odpovídajícím způsobem.
ANC nižší než 500	Pokud je laboratorní hodnota potvrzena opakovaným testováním během 7 dnů, podávání přípravku je třeba ukončit.

Léčbu se nedoporučuje zahajovat u pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 9 g/dl.

Tabulka 4: Nízká hodnota hemoglobinu

Nízká hodnota hemoglobinu (bod 4.4)	
Laboratorní hodnota (g/dl)	Doporučení
Pokles menší nebo roven 2 g/dl a hodnota větší nebo rovna 9,0 g/dl	Dávka má být zachována.
Pokles větší než 2 g/dl nebo hodnota menší než 8,0 g/dl (potvrzeno opakovaným testováním)	Podávání přípravku je třeba přerušit, dokud se hodnoty hemoglobinu nenormalizují.

Interakce

Celkovou denní dávku tofacitinibu je třeba snížit na polovinu u pacientů užívajících silné inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A4 (např. ketokonazol) a u pacientů užívajících souběžně 1 nebo více léčivých přípravků, které vedou ke středně silné inhibici CYP3A4 a zároveň k silné inhibici CYP2C19 (např. flukonazol) (viz bod 4.5), následujícím způsobem:

- Dávku tofacitinibu je třeba snížit na 5mg potahovanou tabletu jednou denně u pacientů užívajících 11mg tabletu s prodlouženým uvolňováním jednou denně.

Ukončení léčby u AS

Z dostupných údajů vyplývá, že klinické zlepšení je u AS je pozorováno do 16 týdnů od zahájení léčby tofacitinibem. Pokračování léčby je nutno pečlivě zvážit u pacienta, který v tomto časovém rámci nevykazuje žádné klinické zlepšení.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není potřeba žádná úprava dávky. U pacientů ve věku 75 let a starších jsou k dispozici jen omezené údaje. Použití u pacientů ve věku 65 let a starších viz bod 4.4.

Porucha funkce jater

Tabulka 5: Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce jater

Kategorie poruchy funkce jater	Klasifikace	Úprava dávky při poruše funkce jater pro tablety o různé síle
Lehká	Child Pugh A	Není potřeba žádná úprava dávky.
Středně těžká	Child Pugh B	Dávku je třeba snížit na 5mg potahovanou tabletu jednou denně v případě, že indikovaná dávka při normální funkci jater je 11mg tableta s prodlouženým uvolňováním jednou denně (viz bod 5.2).
Těžká	Child Pugh C	Tofacitinib se nesmí podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Tabulka 6: Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin

Kategorie poruchy funkce ledvin	Clearance kreatininu	Úprava dávky při poruše funkce ledvin pro tablety o různé síle
Lehká	50–80 ml/min	Není potřeba žádná úprava dávky.
Středně těžká	30–49 ml/min	Není potřeba žádná úprava dávky.
Těžká (včetně pacientů podstupujících hemodialýzu)	< 30 ml/min	Dávku je třeba snížit na 5mg potahovanou tabletu jednou denně v případě, že indikovaná dávka při normální funkci ledvin je 11mg tableta s prodlouženým uvolňováním jednou denně (viz bod 5.2). Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba ponechat sníženou dávku, a to i po hemodialýze (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tofacitinibu v lékové formě s prodlouženým uvolňováním u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyly stanoveny.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tofacitinib se podává perorálně spolu s jídlem nebo bez jídla.

Tablety s prodlouženým uvolňováním obsahující 11 mg tofacitinibu se užívají v celku, aby byla správně podána celá dávka. Nesmí se drtit, dělit ani žvýkat.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní tuberkulóza (TBC), závažné infekce jako sepse, nebo oportunní infekce (viz bod 4.4).
- Těžká porucha funkce jater (viz bod 4.2).
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tofacitinib lze u následujících pacientů používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby:

- pacienti ve věku 65 let a starší;
- pacienti s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze nebo jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory (např. pacienti, kteří jsou nebo bývali dlouhodobými kuřáky);
- pacienti s rizikovými faktory malignity (např. současná malignita nebo malignita v anamnéze).

Použití u pacientů ve věku 65 let a starších

Vzhledem ke zvýšenému riziku závažných infekcí, infarktu myokardu, malignit a mortality z jakékoli příčiny při léčbě tofacitinibem u pacientů ve věku 65 let a starších se má tofacitinib u těchto pacientů používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby (další podrobnosti viz body 4.4 a 5.1 níže).

Kombinace s jinou léčbou

Tofacitinib nebyl studován a jeho použití je třeba se vyhnout v kombinaci s biologickými léčivými, např. antagonisty TNF, antagonisty interleukinu (IL)-1R, antagonisty IL-6R, monoklonálními protilátkami anti-CD20, antagonisty IL-17, antagonisty IL-12/IL-23, antiintegriny, selektivními kostimulačními modulátory a potentními imunosupresivy, např. azathioprinem, merkaptopurinem, cyklosporinem a takrolimem, a to kvůli možnosti zvýšené imunosuprese a zvýšenému riziku infekce.

V klinických studiích RA existovalo zvýšené riziko incidence nežádoucích účinků pro kombinaci tofacitinibu s MTX oproti použití tofacitinibu v monoterapii.

Použití tofacitinibu v kombinaci s inhibitory fosfodiesterázy 4. nebylo v klinických studiích s tofacitinibem hodnoceno.

Žilní tromboembolismus (VTE)

U pacientů užívajících tofacitinib byly pozorovány závažné příhody VTE, včetně plicní embolie (PE), z nichž některé byly fatální, a hluboké žilní trombózy (DVT). V randomizované poregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 50 let nebo starších a u kterých se vyskytoval alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, bylo pozorováno na dávce závislé zvýšené riziko VTE při podávání tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF (viz body 4.8 a 5.1).

V explorační *post hoc* analýze provedené v rámci této studie u pacientů se známými rizikovými faktory VTE byl výskyt následných VTE častěji pozorován u pacientů léčených tofacitinibem, kteří měli po 12měsíční léčbě hladinu D-dimeru $\geq 2 \times \text{ULN}$ (horní limit normy), oproti pacientům s hladinou D-dimeru $< 2 \times \text{ULN}$; to nebylo evidentní u pacientů léčených inhibitorem TNF. Interpretace je omezena nízkým počtem příhod VTE a omezenou dostupností testu D-dimerů (hodnoceno pouze k výchozímu stavu, k 12. měsíci a na konci studie). U pacientů, kteří během studie neměli VTE, byly průměrné hladiny D-dimeru k 12. měsíci ve srovnání s výchozím stavem ve všech léčebných ramenech významně sníženy. Hladiny D-dimeru $\geq 2 \times \text{ULN}$ k 12. měsíci byly však pozorovány u přibližně 30 % pacientů bez následných příhod VTE, což naznačuje omezenou specifitu testování D-dimeru v této studii.

U pacientů s rizikovými faktory MACE nebo malignity (viz také bod 4.4 „Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (včetně infarktu myokardu)“ a „Malignity a lymfoproliferativní onemocnění“) se má tofacitinib používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby.

U pacientů s jinými rizikovými faktory VTE, než jsou rizikové faktory MACE nebo malignity, se má tofacitinib používat s opatrností. Mezi rizikové faktory VTE jiné než rizikové faktory MACE nebo malignity patří předchozí VTE, pacienti podstupující velké chirurgické výkony, imobilizace, užívání kombinované hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie, vrozená koagulopatie. V

průběhu léčby tofacitinibem je nutné pravidelně vyhodnocovat, zda u pacienta nedošlo ke změnám v riziku VTE.

U pacientů s RA se známými rizikovými faktory pro VTE zvažte testování hladin D-dimeru přibližně po 12 měsících léčby. Pokud je výsledek testu D-dimeru $\geq 2 \times \text{ULN}$, před rozhodnutím o pokračování léčby tofacitinibem potvrďte, že klinické přínosy převažují nad riziky.

Pacienty vykazující známky a příznaky VTE je třeba ihned vyšetřit a je třeba ukončit podávání tofacitinibu u pacientů s podezřením na VTE bez ohledu na dávku či indikaci.

Trombóza retinální žíly

U pacientů léčených tofacitinibem byla hlášena trombóza retinální žíly (RVT) (viz bod 4.8). Pacienti musí být poučeni, aby v případě, že se u nich objeví příznaky naznačující RVT, okamžitě vyhledali lékařskou péči.

Závažné infekce

U pacientů užívajících tofacitinib byly hlášeny závažné a někdy fatální infekce v důsledku působení bakteriálních, mykobakteriálních, invazivních mykotických, virových nebo jiných oportunních patogenů (viz bod 4.8). Riziko oportunních infekcí je vyšší v asijských zeměpisných oblastech (viz bod 4.8). Pacienti s revmatoidní artritidou užívající kortikosteroidy mohou být predisponováni k infekci.

Podávání tofacitinibu nesmí být zahájeno u pacientů s akutními infekcemi včetně infekcí lokalizovaných.

Před zahájením podávání tofacitinibu je nutné zvážit přínosy a rizika této léčby:

- u pacientů s rekurentními infekcemi,
- u pacientů s anamnézou závažné nebo oportunní infekce,
- u pacientů, kteří pobývali v oblastech endemických mykóz nebo takové oblasti navštívili,
- u pacientů, jejichž základní onemocnění je může predisponovat k rozvoji infekce.

Pacienty je třeba během léčby tofacitinibem i po jejím ukončení důkladně sledovat z hlediska rozvoje známek a příznaků infekce. Léčbu je třeba přerušit, pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, oportunní infekce nebo sepse. Pacient, u něhož se během léčby tofacitinibem rozvine nová infekce, musí podstoupit okamžitě a kompletní diagnostické testování vhodné pro imunokompromitované pacienty, je třeba u něj zahájit odpovídající antimikrobiální léčbu a důkladně jej sledovat.

Protože obecně existuje vyšší incidence infekcí u starší populace a pacientů s diabetem mellitem, při léčbě těchto pacientů je třeba dbát opatrnosti (viz bod 4.8). U pacientů ve věku 65 let a starších lze použít léčbu tofacitinibem, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby (viz bod 5.1).

Riziko infekce může být vyšší se zvyšujícím se stupněm lymfopenie; při hodnocení rizika infekce u jednotlivých pacientů je proto třeba vzít v úvahu počet lymfocytů. Kritéria přerušení léčby a sledování lymfopenie jsou uvedena v bodě 4.2.

Tuberkulóza

Před zahájením podávání tofacitinibu je nutno zvážit přínosy a rizika léčby u pacientů:

- kteří přišli do styku s TBC,
- kteří pobývali nebo cestovali do oblastí s endemickým výskytem TBC.

Pacienti musí být před podáním tofacitinibu, a dle platných postupů také během něj, vyšetřeni a otestováni na přítomnost latentní nebo aktivní infekce.

Pacienti s latentní TBC, kteří mají pozitivní test, musí před podáním tofacitinibu být přeléčeni standardní antimykobakteriální terapií.

Před zahájením podávání tofacitinibu je třeba zvážit také antituberkulózní léčbu u pacientů s negativním testem na TBC, ale kteří mají v anamnéze latentní nebo aktivní TBC, u nichž nelze ověřit odpovídající přeléčení. Stejně je třeba postupovat i u pacientů s negativním testem, u nichž jsou přítomny rizikové faktory infekce TBC. V rámci rozhodování, zda je u jednotlivých pacientů zahájení antituberkulózní léčby vhodné, se doporučuje konzultace s lékařem specializovaným na léčbu TBC. Pacienty je třeba důkladně sledovat, zda se u nich neobjeví známky nebo příznaky TBC, a to včetně pacientů, kteří měli před zahájením léčby negativní testy na latentní infekci TBC.

Virová reaktivace

U pacientů dostávajících tofacitinib byly pozorovány případy virové reaktivace a reaktivace herpetického viru (např. herpes zoster) (viz bod 4.8).

Incidence pásového oparu se jeví vyšší u těchto pacientů léčených tofacitinibem:

- Japonci nebo Korejci,
- pacienti s ALC méně než 1000 buněk/mm³ (viz bod 4.2),
- pacienti s dlouhotrvající RA, kteří dříve obdrželi dvě nebo více biologických chorobu modifikujících antirevmatik (DMARD),
- pacienti léčení dávkou 10 mg dvakrát denně.

Vliv tofacitinibu na reaktivaci chronické virové hepatitidy není znám. Pacienti s pozitivním screeningem na hepatitidu B nebo C byli z klinických studií vyřazeni. Screening na virovou hepatitidu je třeba provést v souladu s klinickými postupy před zahájením léčby tofacitinibem.

Po uvedení přípravku na trh byl u pacientů s RA, kteří dostávali tofacitinib, hlášen nejméně jeden potvrzený případ progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). PML může být fatální a je nutné ji brát v úvahu při diferenční diagnostice u imunosuprimovaných pacientů s novým propuknutím nebo zhoršením neurologických symptomů.

Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (včetně infarktu myokardu)

U pacientů užívajících tofacitinib byly pozorovány závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE - major adverse cardiovascular events).

V randomizované poregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 50 let nebo starší a u kterých se vyskytoval alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byla při podávání tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF pozorována zvýšená incidence infarktu myokardu (viz body 4.8 a 5.1). U pacientů ve věku 65 let a starších, pacientů, kteří jsou nebo bývali dlouhodobými kuřáky, a pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze nebo jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory se má tofacitinib používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby (viz bod 5.1).

Malignity a lymfoproliferativní onemocnění

Tofacitinib může ovlivnit obranyschopnost organismu příjemce vůči malignitám.

V randomizované poregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 50 let nebo starší a u kterých se vyskytoval alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byla při podávání tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF pozorována zvýšená incidence malignit, zejména NMSC (non-melanoma skin cancer; nemelanomový karcinom kůže), karcinomu plic a lymfomu (viz body 4.8 a 5.1).

NMSC, karcinomy plic a lymfom u pacientů léčených tofacitinibem byly pozorovány také v jiných klinických studiích a po uvedení přípravku na trh.

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených tofacitinibem pozorovány další malignity, včetně mj. karcinomu prsu, melanomu, karcinomu prostaty a karcinomu pankreatu.

U pacientů ve věku 65 let a starších, kteří jsou nebo bývali dlouhodobými kuřáky, a pacientů s jinými rizikovými faktory malignity (např. současná malignita nebo malignity v anamnéze kromě úspěšně vyléčeného nemelanomového karcinomu kůže) se má tofacitinib používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby (viz bod 5.1). U všech pacientů, zejména u těch se zvýšeným rizikem karcinomu kůže, se doporučuje provádět pravidelná kožní vyšetření (viz tabulka 7 v bodě 4.8).

Intersticiální plicní onemocnění

Opatrnost se doporučuje také u pacientů s anamnézou chronického onemocnění plic, jelikož mohou být náchylnější k infekcím. Případy intersticiálního plicního onemocnění (z nichž některé byly fatální) byly hlášeny u pacientů léčených tofacitinibem v klinických studiích RA a po uvedení přípravku na trh, ačkoli role inhibice Janus kinázy (JAK) v těchto případech není známa. Pacienti asijského původu s RA jsou vystaveni vyššímu riziku intersticiálního plicního onemocnění, proto je třeba opatrnosti při léčbě těchto pacientů.

Gastrointestinální perforace

V klinických studiích byly hlášeny případy gastrointestinální perforace, ačkoli role inhibice JAK není u těchto příhod známa. Tofacitinib je třeba používat s opatrností u pacientů, kteří mohou mít zvýšené riziko gastrointestinální perforace (např. pacienti s anamnézou divertikulitidy, pacienti souběžně užívající kortikosteroidy a/nebo nesteroidní antiflogistika). Pacienty, u nichž se nově objeví abdominální známky a příznaky, je třeba okamžitě vyšetřit, aby byla včas identifikována gastrointestinální perforace.

Zlomeniny

U pacientů léčených tofacitinibem byly pozorovány zlomeniny.

Tofacitinib je třeba používat s opatrností u pacientů se známými rizikovými faktory pro zlomeniny, např. u starších pacientů, žen a pacientů, kteří užívají kortikosteroidy, bez ohledu na indikaci a dávkování.

Jaterní enzymy

Léčba tofacitinibem byla u některých pacientů spojena s častějším výskytem zvýšených hodnot jaterních enzymů (viz Testy jaterních enzymů v bodě 4.8). Při zvažování zahájení léčby tofacitinibem u pacientů se zvýšenou hladinou alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) je třeba dbát opatrnosti, zejména pokud je léčba zahájena v kombinaci s potenciálně hepatotoxickými léčivými přípravky, jako je MTX. Po zahájení léčby se doporučuje rutinní sledování jaterních testů a okamžité vyšetření příčiny jakéhokoli pozorovaného zvýšení hodnot jaterních enzymů, aby byly odhaleny možné případy polékové poškození jater. Pokud existuje podezření na polékové poškození jater, je třeba podávání tofacitinibu přerušit až do doby, dokud nebude tato diagnóza vyloučena.

Hypersenzitivita

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy hypersenzitivity spojené s podáváním tofacitinibu. Alergické reakce zahrnovaly angioedém a kopřivku; objevily se i závažné reakce. Pokud se objeví jakékoliv závažné alergické nebo anafylaktické reakce, užívání tofacitinibu musí být okamžitě ukončeno.

Laboratorní parametry

Lymfocyty

Léčba tofacitinibem byla spojena se zvýšenou incidencí lymfopenie v porovnání s placebem. Počty lymfocytů nižší než 750 buněk/mm³ byly spojeny se zvýšenou incidencí závažných infekcí. Nedoporučuje se zahajovat léčbu tofacitinibem či v ní pokračovat u pacientů s potvrzeným počtem lymfocytů nižším než 750 buněk/mm³. Lymfocyty je třeba zkontrolovat na začátku léčby a následně každé 3 měsíce. Doporučené úpravy na základě počtu lymfocytů viz bod 4.2.

Neutrofily

Léčba tofacitinibem byla spojena se zvýšenou incidencí neutropenie (méně než 2000 buněk/mm³) v porovnání s placebem. Nedoporučuje se zahajovat léčbu tofacitinibem u pacientů s ANC nižším než 1000 buněk/mm³. ANC je třeba zkontrolovat na začátku léčby, po 4 až 8 týdnech léčby a následně každé 3 měsíce. Doporučené úpravy na základě ANC viz bod 4.2.

Hemoglobin

Léčba tofacitinibem byla spojena se snížením hladiny hemoglobinu. Léčbu tofacitinibem se nedoporučuje zahajovat u pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 9 g/dl. Hemoglobin je třeba zkontrolovat na začátku léčby, po 4 až 8 týdnech léčby a následně každé 3 měsíce. Doporučené úpravy na základě hladiny hemoglobinu viz bod 4.2.

Monitorování hladin lipidů

Léčba tofacitinibem byla spojena se zvýšením lipidových parametrů, jako jsou hladiny celkového cholesterolu, cholesterolu o nízké hustotě (LDL) a cholesterolu o vysoké hustotě (HDL). Maximální účinek byl obecně pozorován během 6 týdnů. Zhodnocení lipidových parametrů je třeba provést za 8 týdnů od zahájení léčby tofacitinibem. Pacienty je třeba léčit v souladu s klinickými postupy pro léčbu hyperlipidemie. Při terapii statinem může být zvýšení hladin celkového a LDL-cholesterolu spojené s léčbou tofacitinibem sníženo na hladiny před léčbou.

Hypoglykémie u pacientů léčených na diabetes

Po zahájení léčby tofacitinibem u pacientů dostávajících lék proti diabetu se objevila hlášení hypoglykémie. V případě, že dojde k hypoglykémii, může být nezbytná úprava dávky léku proti diabetu.

Vakcinace

Před zahájením léčby tofacitinibem se doporučuje všem pacientům doplnit všechna očkování v souladu s aktuálními doporučeními pro očkování. Živé vakcíny se nedoporučuje podávat souběžně s tofacitinibem. Při rozhodování o použití živých vakcín je nutné vzít v úvahu preexistující imunosupresi u daného pacienta.

Profylaktické očkování proti pásovému oparu je třeba zvážit v souladu s doporučeními pro očkování. Zvláštní pozornost má být věnována pacientům s dlouhotrvající RA, kteří dříve dostávali dvě nebo více biologických DMARD. Pokud je podávána živá vakcína proti pásovému oparu; má být podávána pouze pacientům s anamnézou planých neštovic nebo těm, kteří jsou séropozitivní na virus varicella zoster (VZV). V případě, že anamnéza planých neštovic je považována za pochybnou nebo nespolehlivou, doporučuje se provést vyšetření na přítomnost protilátek proti VZV.

Očkování živou vakcínou musí proběhnout alespoň 2 týdny, ale lépe 4 týdny před zahájením podávání tofacitinibu nebo v souladu s aktuálními doporučeními pro očkování týkajícími se imunomodulačních látek. Data o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami na pacienty užívající tofacitinib nejsou dostupná.

Gastrointestinální obstrukce s nedeformovatelnou lékovou formou s prodlouženým uvolňováním

Při podávání tofacitinibu ve formě tablety s prodlouženým uvolňováním pacientům s preexistujícím závažným gastrointestinálním zúžením (patologickým nebo iatrogenním) je třeba postupovat opatrně. Byly hlášeny vzácné případy obstrukčních příznaků u pacientů se známými strikturami v souvislosti s užíváním jiných léčivých přípravků v nedeformovatelné lékové formě s prodlouženým uvolňováním.

Pomocné látky

Přípravek Xeljanz tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují sorbitol. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek souběžně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

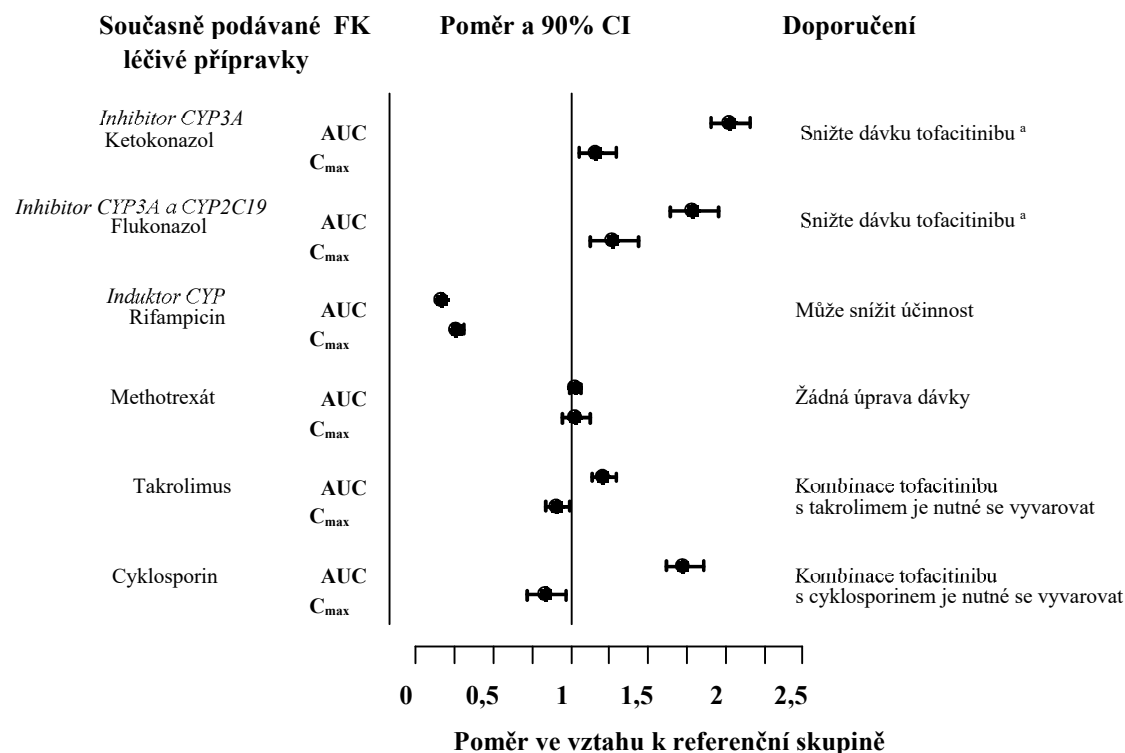
Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit farmakokinetiku (FK) tofacitinibu

Protože je tofacitinib metabolizován CYP3A4, je pravděpodobná interakce s léčivými přípravky inhibujícími nebo indukujícími CYP3A4. Expozice tofacitinibu je zvýšená, pokud je podáván současně s potentními inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem) nebo pokud je podáván v rámci souběžné (konkomitantní) léčby s jedním či více léčivými přípravky vedoucími jak ke střední inhibici CYP3A4 tak i k silné inhibici CYP2C19 (např. flukonazolem), (viz bod 4.2).

Expozice tofacitinibu je snížena, pokud je podáván současně s potentními induktory CYP (např. rifampicinem). Není pravděpodobné, že by inhibitory CYP2C19 samotného nebo P-glykoproteinu významně ovlivňovaly FK tofacitinibu.

Současné podávání s ketokonazolem (potentním inhibitorem CYP3A4), flukonazolem (středně potentním inhibitorem CYP3A4 a potentním inhibitorem CYP2C19), takrolimem (mírným inhibitorem CYP3A4) a cyklosporinem (středně potentním inhibitorem CYP3A4) zvýšilo AUC tofacitinibu, zatímco rifampicin (potentní induktor CYP) snížil AUC tofacitinibu. Současné podávání tofacitinibu s potentními induktory CYP (např. rifampicinem) může vést ke ztrátě nebo snížení klinické odpovědi (viz obrázek 1). Současné podávání potentních induktorů CYP3A4 s tofacitinibem se nedoporučuje. Současné podávání s ketokonazolem a flukonazolem zvýšilo $C_{\max}$ tofacitinibu, zatímco takrolimus, cyklosporin a rifampicin $C_{\max}$ tofacitinibu snížily. Současné podávání s MTX 15–25 mg jednou týdně nemělo u pacientů s RA žádný vliv na FK tofacitinibu (viz obrázek 1).

Obrázek 1. Vliv jiných léčivých přípravků na FK tofacitinibu



Poznámka: Referenční skupinou je podávání samotného tofacitinibu.

^a Dávku tofacitinibu je třeba snížit na 5 mg (ve formě potahované tablety) jednou denně u pacientů dostávajících 11 mg (ve formě tablety s prodlouženým uvolňováním) jednou denně (viz bod 4.2).

Potenciál tofacitinibu ovlivnit FK jiných léčivých přípravků

Souběžné podávání tofacitinibu nemělo u zdravých dobrovolnic vliv na FK perorální antikoncepce, levonorgestrelu ani ethinylestradiolu.

Současné podávání tofacitinibu s MTX 15–25 mg jednou týdně u pacientů s RA snížilo u MTX AUC o 10 % a C_{max} o 13 %. Míra snížení expozice MTX neopodstatňuje úpravu individualizovaného dávkování MTX.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné odpovídající a dobře kontrolované studie o podávání tofacitinibu těhotným ženám. Bylo prokázáno, že tofacitinib má u potkanů a králíků teratogenní účinky a má vliv na porod a peri-/postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Podávání tofacitinibu v těhotenství je z preventivních důvodů kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženám ve fertilním věku je třeba doporučit, aby během léčby tofacitinibem a nejméně 4 týdny po poslední dávce používaly účinnou antikoncepci.

Kojení

Na základě publikovaných údajů se tofacitinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Účinky tofacitinibu na kojené dítě nejsou z publikované literatury a z údajů zjištěných po uvedení na trh známy a jsou omezeny na malý počet případů bez kauzální souvislosti s nežádoucími účinky. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Podávání tofacitinibu během kojení je z preventivních důvodů kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Oficiální studie potenciálního účinku na lidskou fertilitu nebyly provedeny. Tofacitinib zhoršuje fertilitu samic potkanů, nikoli však fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tofacitinib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Revmatoidní artritida

Nejčastější závažné nežádoucí účinky byly závažné infekce (viz bod 4.4). Nejčastější závažné infekce hlášené u tofacitinibu v populaci všech expozičních tofacitinibu, u níž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, byly pneumonie (1,7 %), herpes zoster (0,6 %), infekce močových cest (0,4 %), flegmóna (0,4 %), divertikulitida (0,3 %) a apendicitida (0,2 %). Mimo jiné byly s užíváním tofacitinibu hlášeny oportunní infekce, tuberkulóza a jiné mykobakteriální infekce, kryptokoková infekce, histoplazmóza, kandidóza jícnu, multidermatomální herpes zoster, cytomegalovirové infekce, infekce virem BK a listerióza. Někteří pacienti uváděli spíše diseminované než lokalizované onemocnění. Při užívání tofacitinibu se mohou objevit i jiné závažné infekce, které nebyly hlášeny v klinických studiích (např. kokcidioidomykóza).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky během prvních 3 měsíců v dvojité zaslepených placebem nebo MTX kontrolovaných klinických studiích byly bolest hlavy (3,9 %), infekce horních cest dýchacích, (3,8 %), virová infekce horních cest dýchacích (3,3 %), průjem (2,9 %), nauzea (2,7 %) a hypertenze (2,2 %).

Podíl pacientů, kteří přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům během prvních 3 měsíců dvojité, zaslepené, placebem nebo MTX kontrolované studie byl 3,8 % u pacientů užívajících tofacitinib. Nejčastější infekce vedoucí k přerušení léčby během prvních 3 měsíců v kontrolovaných klinických studiích byly herpes zoster (0,19 %) a pneumonie (0,15 %).

Psoriatická artritida

Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s aktivní PsA léčených tofacitinibem konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů s RA léčených tofacitinibem.

Ankylozující spondylitida

Celkově odpovídal bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s aktivní AS léčených tofacitinibem bezpečnostnímu profilu pozorovanému u pacientů s RA léčených tofacitinibem.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky léku uvedené v tabulce níže pocházejí z klinických studií s pacienty s RA, PsA, AS a UC a jsou uváděny podle kategorií třídy orgánových systémů (SOC) a frekvence definované pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) nebo není známo

(z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Pneumonie Chřipka Herpes zoster Infekce močových cest Sinusitida Bronchitida Nazofaryngitida Faryngitida	Tuberkulóza Divertikulitida Pyelonefritida Flegmóna Herpes simplex Virová gastroenteritida Virová infekce	Sepse Urosepse Diseminovaná TBC Bakteriemie Pneumonie způsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumokoková pneumonie Bakteriální pneumonie Infekce způsobená cytomegaloviry Bakteriální artritida	Tuberkulóza centrálního nervového systému Kryptokoková meningitida Nekrotizující fasciitida Encefalitida Stafylokoková bakteriemie Infekce způsobená <i>Mycobacteriu m avium complex</i> Infekce způsobené atypickými mykobakterie mi	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Karcinom plic Nemelanomové karcinomy kůže	Lymfom		
Poruchy krve a lymfatické ho systému	Lymfopenie Anemie	Leukopenie Neutropenie			
Poruchy imunitního systému					Hypersenzitivita* Angioedém* Kopřivka*
Poruchy metabolismu a výživy		Dyslipidemie Hyperlipidemie Dehydratace			
Psychiatrické poruchy		Insomnie			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Parestezie			
Srdeční poruchy		Infarkt myokardu			
Cévní poruchy	Hypertenze	Žilní tromboembolismus			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Dyspnoe Kongesce sliznice vedlejších nosních dutin			

Třída orgánových systémů	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Gastrointesti nální poruchy	Bolest břicha Zvracení Průjem Nauzea Gastritida Dyspepsie				
Poruchy jater a žlučových cest		Steatóza jater Zvýšené jaterní enzymy Zvýšené aminotransferázy Zvýšená gamaglutamyltrans feráza	Abnormální funkční jaterní test		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka Akné	Erytém Pruritus			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Otok kloubu Tendinitida	Muskuloskeletál ní bolest		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	Pyrexie Únava			
Vyšetření	Zvýšená kreatinfosfokináz a v krvi	Zvýšený kreatinin v krvi Zvýšený cholesterol v krvi Zvýšený lipoprotein o nízké hustotě Zvýšená tělesná hmotnost			
Poranění, otravy a procedurál ní komplikace		Distenze vazů Distenze svalu			

*Spontánně hlášené údaje

**Žilní tromboembolismus zahrnuje PE, DVT a trombózu retinální žíly

Popis vybraných nežádoucích účinků

Žilní tromboembolismus

Revmatoidní artritida

V rozsáhlé (n = 4 362) randomizované studii bezpečnosti po registraci přípravku u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, u kterých se vyskytoval nejméně jeden další kardiovaskulární (CV) rizikový faktor, byl VTE pozorován se zvýšenou incidencí a se závislostí na dávce u pacientů léčených tofacitinibem v porovnání s inhibitory TNF (viz bod 5.1). Většina těchto příhod byla závažná a některé byly fatální. Míra incidence (95% CI) pro PE při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně byla 0,17 (0,08–0,33) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě

tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byla 0,50 (0,32–0,74) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF byla 0,06 (0,01–0,17) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků. V porovnání s inhibitory TNF byl poměr rizik (HR) pro PE při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 2,93 (0,79–10,83) a při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 8,26 (2,49–27,43) (viz bod 5.1). U pacientů léčených tofacitinibem, u kterých byla pozorována PE, měla většina (97 %) rizikové faktory VTE.

Ankylozující spondylitida

V kombinovaných randomizovaných kontrolovaných klinických studiích fáze 2 a fáze 3 nedošlo po dobu až 48 týdnů u 420 pacientů léčených tofacitinibem (233 pacientoroků pozorování) k žádným VTE příhodám.

Celkové infekce

Revmatoidní artritida

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 byly ve skupinách s monoterapií tofacitinibem četnosti infekcí během 0–3 měsíců u dávky 5 mg ve formě potahovaných tablet dvakrát denně (celkem 616 pacientů) 16,2 % (100 pacientů) a u dávky 10 mg dvakrát denně (celkem 642 pacientů) 17,9 % (115 pacientů) v porovnání s 18,9 % (23 pacientů) ve skupině s placebem (celkem 122 pacientů).

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s léčbou DMARD na pozadí byly ve skupinách s terapií tofacitinibem plus DMARD četnosti infekcí během 0–3 měsíců u dávky 5 mg dvakrát denně (celkem 973 pacientů) 21,3 % (207 pacientů) a u dávky 10 mg dvakrát denně (celkem 969 pacientů) 21,8 % (211 pacientů) v porovnání s 18,4 % (103 pacientů) ve skupině s placebem plus DMARD (celkem 559 pacientů).

Nejčastěji hlášené infekce byly infekce horních cest dýchacích (3,7 %) a nazofaryngitida (3,2 %).

Celková četnost incidence infekcí v populaci všech expozičních tofacitinibu, u níž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost (celkem 4867 pacientů), byla 46,1 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků (43,8 pacienta u dávky 5 mg dvakrát denně a 47,2 pacienta u dávky 10 mg dvakrát denně). U pacientů na monoterapii (celkem 1750) byla u dávky 5 mg dvakrát denně četnost 48,9 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků a u dávky 10 mg dvakrát denně četnost 41,9 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků. U pacientů s DMARD na pozadí (celkem 3117) byla u dávky 5 mg dvakrát denně četnost 41,0 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků a u dávky 10 mg dvakrát denně četnost 50,3 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků.

Ankylozující spondylitida

V kombinovaných klinických studiích fáze 2 a fáze 3 byla během placebem kontrolovaného období v trvání až 16 týdnů frekvence infekcí ve skupině s podáváním tofacitinibu 5 mg dvakrát denně (185 pacientů) 27,6 % a frekvence ve skupině s placebem (187 pacientů) byla 23,0 %.

V kombinovaných klinických studiích fáze 2 a fáze 3 byla u 316 pacientů léčených tofacitinibem 5 mg dvakrát denně po dobu až 48 týdnů frekvence infekcí 35,1 %.

Závažné infekce

Revmatoidní artritida

V 6měsíčních a 24měsíčních kontrolovaných klinických studiích byla četnost závažných infekcí ve skupině s dávkou tofacitinibu 5 mg dvakrát denně v monoterapii 1,7 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků. Ve skupině s dávkou tofacitinibu 10 mg dvakrát denně v monoterapii byla četnost 1,6 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků, ve skupině s placebem byla četnost 0 příhod na 100 pacientoroků a ve skupině s MTX byla četnost 1,9 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků. Ve studiích trvajících 6, 12 a 24 měsíců byly četnosti závažných infekcí ve skupině s dávkou tofacitinibu 5 mg dvakrát denně plus DMARD 3,6 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků a ve skupině s dávkou 10 mg dvakrát denně plus DMARD 3,4 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků v porovnání s 1,7 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem plus DMARD.

V populaci všech expozic, u níž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, byly celkové četnosti závažných infekcí ve skupině s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 2,4 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků a ve skupině s 10 mg dvakrát denně 3,0 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků. Nejčastější závažné infekce zahrnovaly pneumonii, herpes zoster, infekci močových cest, flegmónu, gastroenteritidu a divertikulitidu. Byly hlášeny případy oportunních infekcí (viz bod 4.4).

V rozsáhlé (n = 4 362) randomizované studii bezpečnosti po registraci přípravku u pacientů s RA ve věku 50 let a starších, u kterých se vyskytoval nejméně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byl u pacientů léčených tofacitinibem v porovnání s inhibitory TNF pozorován na dávce závislý nárůst závažných infekcí (viz bod 4.4).

Míra incidence (95% CI) pro závažné infekce při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně byla 2,86 (2,41; 3,37) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byla 3,64 (3,11; 4,23) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF byla 2,44 (2,02; 2,92) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků. V porovnání s inhibitory TNF byl poměr rizik (HR) pro závažné infekce při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 1,17 (0,92; 1,50) a při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 1,48 (1,17; 1,87).

Ankylozující spondylitida

V kombinovaných klinických studiích fáze 2 a fáze 3 se vyskytla u 316 pacientů léčených tofacitinibem 5 mg dvakrát denně po dobu až 48 týdnů jedna závažná infekce (aseptická meningitida), což představuje četnost 0,43 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků.

Závažné infekce u starších osob

Ze 4271 pacientů zahrnutých do studií RA I–VI (viz bod 5.1) bylo celkem 608 pacientů s RA starších 65 let, včetně 85 pacientů starších 75 let. Četnost závažné infekce mezi pacienty staršími 65 let léčenými tofacitinibem byla vyšší než u pacientů mladších 65 let (4,8 na 100 pacientoroků oproti 2,4 na 100 pacientoroků).

V rozsáhlé (n = 4 362) randomizované studii bezpečnosti po registraci přípravku u pacientů s RA ve věku 50 let a starších, u kterých se vyskytoval nejméně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byl pozorován nárůst závažných infekcí u pacientů ve věku 65 let a starších léčených tofacitinibem 10 mg dvakrát denně v porovnání s inhibitory TNF a s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně (viz bod 4.4). Míra incidence (95% CI) pro závažné infekce u pacientů ≥ 65 let byla při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 4,03 (3,02; 5,27) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byla 5,85 (4,64; 7,30) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF byla 3,73 (2,81; 4,85) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků.

V porovnání s inhibitory TNF byl poměr rizik (HR) pro závažné infekce u pacientů ve věku ≥ 65 let při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 1,08 (0,74; 1,58) a při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 1,55 (1,10; 2,19).

Závažné infekce z neintervenční poregistrační studie bezpečnosti

Údaje z neintervenční poregistrační studie bezpečnosti, která hodnotila tofacitinib u pacientů s RA z registru (US Corrona), ukázaly, že byla pozorována numericky vyšší četnost incidence závažných infekcí u 11mg tablet s prodlouženým uvolňováním podávaných jednou denně než u 5mg potahovaných tablet podávaných dvakrát denně. Hrubá četnost incidence (95% CI) (tj. neupravená podle věku nebo pohlaví) z dostupnosti každé lékové formy ve 12 měsících po zahájení léčby byla u skupiny s 11mg tabletami s prodlouženým uvolňováním podávanými jednou denně 3,45 (1,93; 5,69) pacienta s příhodami na 100 pacientoroků a u skupiny s 5mg potahovanými tabletami podávanými dvakrát denně 2,78 (1,74; 4,21) pacienta s příhodami na 100 pacientoroků; ve 36 měsících byla u skupiny s 11mg tabletami s prodlouženým uvolňováním podávanými jednou denně 4,71 (3,08; 6,91) pacienta s příhodami na 100 pacientoroků a u skupiny s 5mg potahovanými tabletami podávanými dvakrát denně 2,79 (2,01; 3,77) pacienta s příhodami na 100 pacientoroků. Neupravený poměr rizik byl ve 12 měsících 1,30 (95% CI: 0,67; 2,50) a v 36 měsících 1,93 (95% CI: 1,15; 3,24) u 11mg tablet s prodlouženým uvolňováním podávaných jednou denně v porovnání s 5mg potahovanými tabletami

podávanými dvakrát denně. Údaje vychází z malého počtu pacientů s příhodami pozorovanými s relativně velkými intervaly spolehlivosti a omezenou dobou sledování.

Virová reaktivace

Pacienti léčení tofacitinibem, kteří pocházejí z Japonska nebo Koreje, nebo pacienti s dlouhotrvající RA, kteří dříve obdrželi dva nebo více biologických DMARD, nebo pacienti s ALC méně než 1000 buněk/mm³ nebo pacienti léčení 10 mg dvakrát denně mohou mít zvýšené riziko výskytu pásového oparu (viz bod 4.4).

V rozsáhlé (n = 4362) randomizované poregistrační studii bezpečnosti u pacientů s RA, kteří byli ve věku 50 let a starší a u kterých se vyskytoval minimálně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, bylo pozorováno zvýšení případů infekce virem herpes zoster u pacientů léčených tofacitinibem v porovnání s inhibitory TNF. Četnost incidence (95% CI) infekce herpes zoster ve skupině s tofacitinibem 5 mg podávaných dvakrát denně byla 3,75 (3,22; 4,34) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, ve skupině s tofacitinibem 10 mg podávaných dvakrát denně 3,94 (3,38; 4,57) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a ve skupině s inhibitory TNF 1,18 (0,90; 1,52) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků.

Laboratorní testy

Lymfocyty

V kontrolovaných klinických studiích RA se u 0,3 % pacientů potvrdilo snížení ALC pod 500 buněk/mm³ a u ALC mezi 500 a 750 buněk/mm³ u 1,9% pacientů při kombinaci podávání dávek 5 mg dvakrát denně a 10 mg dvakrát denně.

V populaci s RA, u níž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, se u 1,3 % pacientů potvrdilo snížení ALC pod 500 buněk/mm³ a u ALC mezi 500 a 750 buněk/mm³ u 8,4% pacientů při kombinaci podávání dávek 5 mg dvakrát denně a 10 mg dvakrát denně.

Potvrzené ALC nižší než 750 buněk/mm³ byly spojeny se zvýšenou incidencí závažných infekcí (viz bod 4.4).

Neutrofily

V kontrolovaných klinických studiích RA se u 0,08 % pacientů potvrdilo snížení ANC pod 1000 buněk/mm³ při kombinaci podávání dávek 5 mg dvakrát denně a 10 mg dvakrát denně. V žádné léčebné skupině nebyl potvrzen pokles ANC pod 500 buněk/mm³. Neexistoval žádný jasný vztah mezi neutropenií a výskytem závažných infekcí.

V populaci s RA, u níž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, zůstávaly vzorec a incidence potvrzeného snížení ANC konzistentní s těmi pozorovanými v kontrolovaných klinických studiích (viz bod 4.4).

Trombocyty

Aby byli pacienti způsobilí k zařazení do kontrolovaných klinických studií fáze 3 (RA, PsA, AS), museli mít počet trombocytů $\geq 100\,000$ buněk/mm³, proto nejsou dostupné žádné údaje od pacientů s počtem trombocytů $< 100\,000$ buněk/mm³ před zahájením léčby tofacitinibem.

Testy jaterních enzymů

Méně často bylo pozorováno potvrzené zvýšení jaterních enzymů více než 3násobně nad horní limit normy ($3 \times \text{ULN}$) u pacientů s RA. U těchto pacientů se zvýšením jaterních enzymů vedla úprava léčebného režimu, např. snížení dávky současně podávaných DMARD, přerušení podávání tofacitinibu nebo snížení dávky tofacitinibu, ke snížení nebo normalizaci jaterních enzymů.

V kontrolované části studie RA fáze 3 s monoterapií (0–3 měsíců), (studie I, viz bod 5.1) bylo pozorováno zvýšení ALT větší než $3 \times \text{ULN}$ u 1,65 % pacientů dostávajících placebo, u 0,41 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a 0 % pacientů dostávajících 10 mg

tofacitinibu dvakrát denně. V této studii bylo pozorováno zvýšení AST větší než $3 \times \text{ULN}$ u 1,65 % pacientů dostávajících placebo, u 0,41 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a u 0 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně.

Ve studii RA fáze 3 s monoterapií (0–24 měsíců), (studie VI, viz bod 5.1) bylo pozorováno zvýšení ALT větší než $3 \times \text{ULN}$ u 7,1 % pacientů dostávajících MTX, u 3,0 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a u 3,0 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně. V této studii bylo pozorováno zvýšení AST větší než $3 \times \text{ULN}$ u 3,3 % pacientů dostávajících MTX, u 1,6 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a u 1,5 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně.

V kontrolované části studií RA fáze 3 s DMARD na pozadí (0–3 měsíce), (ve studiích II–V viz bod 5.1), byla pozorována zvýšení ALT větší než $3 \times \text{ULN}$ u 0,9 % pacientů dostávajících placebo, u 1,24 % dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a u 1,14 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně. V těchto studiích bylo pozorováno zvýšení AST větší než $3 \times \text{ULN}$ u 0,72 % pacientů dostávajících placebo, u 0,5 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a u 0,31 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně.

V dlouhodobých prodloužených studiích RA v monoterapii bylo pozorováno zvýšení ALT větší než $3 \times \text{ULN}$ u 1,1 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu a u 1,4 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně. Zvýšení AST větší než $3 \times \text{ULN}$ bylo pozorováno u < 1,0 % obou skupin užívající jak 5 mg, tak 10 mg tofacitinibu dvakrát denně.

V dlouhodobých prodloužených studiích RA s DMARD na pozadí bylo pozorováno zvýšení ALT větší než $3 \times \text{ULN}$ u 1,8 % a 1,6 % pacientů dostávajících tofacitinib 5 mg a 10 mg dvakrát denně. Zvýšení AST větší než $3 \times \text{ULN}$ bylo pozorováno u < 1,0 % obou skupin užívající jak tofacitinib 5 mg, tak 10 mg dvakrát denně.

V rozsáhlé ($n = 4362$) randomizované peregistrační studii bezpečnosti u pacientů s RA, kteří byli ve věku 50 let a starší a u kterých se vyskytoval minimálně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, bylo pozorováno zvýšení ALT větší nebo rovno $3 \times \text{ULN}$ u 6,01 % pacientů dostávajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně, u 6,54 % pacientů dostávajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně a u 3,77 % pacientů dostávajících inhibitory TNF. Zvýšení AST větší nebo rovno $3 \times \text{ULN}$ bylo pozorováno u 3,21 % pacientů dostávajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně, u 4,57 % pacientů dostávajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně a u 2,38 % pacientů dostávajících inhibitory TNF.

Lipidy

V kontrolovaných, dvojité zaslepených klinických studiích s RA bylo zvýšení lipidových parametrů (celkový cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triacylglyceroly) prvně stanoveno za jeden měsíc po zahájení léčby tofacitinibem. V tomto časovém bodě bylo pozorováno zvýšení, které následně zůstávalo stabilní.

Změny lipidových parametrů od zahájení až do ukončení studie (6–24 měsíců) v kontrolovaných klinických studiích u RA jsou shrnuty níže:

- Průměrná hladina LDL cholesterolu se zvýšila o 15 % v ramenu s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a o 20 % v ramenu s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně ve 12. měsíci a vzrostla o 16 % v ramenu s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a o 19 % v ramenu s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně ve 24. měsíci.
- Průměrná hladina HDL cholesterolu se zvýšila o 17 % v ramenu s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a o 18 % v ramenu s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně ve 12. měsíci a vzrostla o 19 % v ramenu s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a o 20 % v ramenu s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně ve 24. měsíci.

Po vysazení léčby tofacitinibem se hladiny lipidů vrátily k výchozí hodnotě.

Průměrné poměry LDL cholesterolu / HDL cholesterolu a poměry apolipoproteinu B (ApoB) / ApoA1 byly u pacientů léčených tofacitinibem v podstatě nezměněny.

V kontrolované klinické studii RA došlo v odpovědi na léčbu statinem ke vzestupu LDL cholesterolu a snížení ApoB na hladiny před léčbou.

V populacích s RA, u nichž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, zůstávalo zvýšení parametrů lipidů konzistentní se zvýšením pozorovaným v kontrolovaných klinických studiích.

V rozsáhlé (n= 4362) randomizované poregistrační studii bezpečnosti u pacientů s RA, kteří byli ve věku 50 let a starší a u kterých se vyskytoval minimálně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byly pozorovány změny lipidových parametrů od výchozího stavu do 24. měsíce, které jsou shrnuty níže:

- Průměrná hladina LDL cholesterolu se ve 12. měsíci zvýšila o 13,80 % u pacientů dostávajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně, o 17,04 % u pacientů dostávajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně a o 5,50 % u pacientů dostávajících inhibitor TNF. Ve 24. měsíci bylo zvýšení 12,71 %, 18,14 % a 3,64 % v daném pořadí.
- Průměrná hladina HDL cholesterolu ve 12. měsíci se zvýšila o 11,71 % u pacientů dostávajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně, o 13,63 % u pacientů dostávajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně a o 2,82 % u pacientů dostávajících inhibitor TNF. Ve 24. měsíci bylo zvýšení 11,58 %, 13,54 % a 1,42 % v daném pořadí.

Infarkt myokardu

Revmatoidní artritida

V rozsáhlé (n=4362) randomizované poregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, u kterých se vyskytoval nejméně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byla míra incidence (95% CI) nefatálního infarktu myokardu při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 0,37 (0,22, 0,57) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 0,33 (0,19, 0,53) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF 0,16 (0,07, 0,31) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků. U pacientů léčených tofacitinibem byl hlášen nízký počet fatálních infarktů myokardu, přičemž jejich míra byla podobná jako u pacientů léčených inhibitory TNF (viz body 4.4 a 5.1). Studie vyžadovala sledování nejméně 1500 pacientů po dobu 3 let.

Malignity vyjma NMSC

Revmatoidní artritida

V rozsáhlé (n=4 362) randomizované poregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, u kterých se vyskytoval nejméně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byla míra incidence (95% CI) karcinomu plic při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 0,23 (0,12, 0,40) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 0,32 (0,18, 0,51) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF 0,13 (0,05, 0,26) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků (viz body 4.4 a 5.1). Studie vyžadovala sledování nejméně 1500 pacientů po dobu 3 let.

Míra incidence (95% CI) lymfomu byla při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 0,07 (0,02, 0,18) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 0,11 (0,04, 0,24) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF 0,02 (0,00, 0,10) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků (viz body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje sledovat u pacientů známky a příznaky nežádoucích účinků. Na předávkování tofacitinibem neexistuje žádné specifické antidotum. Léčba má být symptomatická a podpůrná.

Farmakokinetické údaje u zdravých dobrovolníků až do jednorázové dávky 100 mg včetně naznačují, že více než 95 % podané dávky se eliminuje do 24 hodin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutické skupiny: imunosupresiva, inhibitory Janus kináz (JAK); ATC kód: L04AF01

Mechanismus účinku

Tofacitinib je potentní, selektivní inhibitor rodiny JAK. V enzymatických analýzách tofacitinib inhibuje JAK1, JAK2, JAK3 a v menším rozsahu TyK2. Na rozdíl od toho má tofacitinib vůči jiným kinázám v lidském genomu vyšší stupeň selektivity. V lidských buňkách tofacitinib preferenčně inhibuje signalizaci heterodimerními cytokinovými receptory, které se asociují s JAK3 a/nebo JAK1 s funkční selektivitou nad cytokinovými receptory, které signalizují prostřednictvím párů JAK2. Inhibice JAK1 a JAK3 tofacitinibem zeslabuje signalizaci interleukinů (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) a interferonů typu I a II, což povede k modulaci imunitní a zánětlivé odpovědi.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s RA byla léčba tofacitinibem až po dobu 6 měsíců spojena s redukcí cirkulujících NK (natural killer) buněk CD16/56+ závislou na dávce, s odhadovanou maximální redukcí nastávající přibližně za 8–10 týdnů po zahájení léčby. Tyto změny obecně pominuly během 2–6 týdnů po přerušení léčby. Léčba tofacitinibem byla spojena se zvýšením počtu B-buněk závislým na dávce. Změny v počtu cirkulujících T-lymfocytů a podskupin T-lymfocytů (CD3+, CD4+ a CD8+) byly malé a nekonzistentní.

Po dlouhodobé léčbě (medián trvání léčby tofacitinibem je přibližně 5 let) vykazovaly počty CD4+ medián poklesu o 28 % a CD8+ medián poklesu o 27 % oproti výchozí hodnotě. V kontrastu k pozorovanému poklesu po krátkodobém dávkování vykazovaly počty NK buněk CD16/56+ medián nárůstu o 73 % oproti výchozí hodnotě. Počty CD19+ B-buněk nevykazovaly po dlouhodobé léčbě tofacitinibem žádné další zvýšení. Všechny tyto změny podskupin lymfocytů se po dočasném přerušení léčby vrátily na výchozí hodnotu. Nebyly přítomny žádné známky vztahu mezi závažnými nebo oportunními infekcemi nebo pásovým oparem a počtem podskupin lymfocytů (sledování absolutního počtu lymfocytů viz bod 4.2).

Změny celkových sérových hladin IgG, IgM a IgA během 6měsíčního podávání tofacitinibu u pacientů s RA byly malé, nebyly závislé na dávce a byly podobné těm, které byly pozorované u pacientů na placebo, což je známkou chabé systémové humorální suprese.

Po léčbě tofacitinibem u pacientů s RA bylo pozorováno rychlé snížení hladiny sérového C-reaktivního proteinu (CRP), které se během podávání přípravku udržovalo. Změny CRP pozorované u léčby tofacitinibem se během 2 týdnů po jejím přerušení nevrátily k původnímu stavu, což svědčí pro delší dobu trvání farmakodynamické aktivity ve srovnání s poločasem tohoto přípravku.

Vakcínové studie

V kontrolované klinické studii pacientů s RA začínajících s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně nebo s placebem byl počet respondérů na vakcínu chřipky v obou skupinách podobný: tofacitinib (57 %) a placebo (62 %). U pneumokokové polysacharidové vakcíny byl počet respondérů následující: 32 % pacientů dostávajících tofacitinib i MTX; 62 % u monoterapie tofacitinibem; 62 % u monoterapie MTX a 77 % u placeba. Klinický význam této skutečnosti není znám, nicméně podobné výsledky byly získány v samostatné studii s vakcínou proti chřipce a s pneumokokovými polysacharidovými vakcínami u pacientů podstupujících dlouhodobou léčbu tofacitinibem 10 mg dvakrát denně.

Kontrolovaná studie byla prováděna u pacientů s RA s MTX na pozadí, kteří byli imunizováni živou atenuovanou vakcínou herpetického viru 2 až 3 týdny před zahájením 12týdenní léčby tofacitinibem 5 mg dvakrát denně nebo placebem. U pacientů léčených tofacitinibem i placebem byly za 6 týdnů pozorovány známky humorálně a buněčně zprostředkované odpovědi na VZV. Tyto odpovědi byly podobné těm, které byly pozorovány u zdravých dobrovolníků starších 50 let. Pacient bez předchozí anamnézy varicelové infekce a bez protilátek proti varicele ve výchozím bodě zaznamenal diseminaci kmene varicely z vakcíny 16 dnů po očkování. Podávání tofacitinibu bylo přerušeno a pacient se po léčbě standardními dávkami antivirotického léčivého přípravku uzdravil. Tento pacient měl následně silnou, avšak opožděnou humorální a buněčnou odpověď na vakcínu (viz bod 4.4).

Klinická účinnost a bezpečnost

Revmatoidní artritida

Účinnost a bezpečnost tofacitinibu ve formě potahovaných tablet byly stanoveny v 6 randomizovaných, dvojitě zaslepených, kontrolovaných multicentrických studiích u pacientů starších 18 let s aktivní RA diagnostikovanou podle kritérií ACR (American College of Rheumatology). Tabulka 8 uvádí informace týkající se uspořádání související studie a charakteristik populace.

Tabulka 8: Klinické studie fáze 3 podávání tofacitinibu v dávce 5 mg a 10 mg dvakrát denně u pacientů s RA

Studie	Studie I (ORAL Solo)	Studie II (ORAL Sync)	Studie III (ORAL Standard)	Studie I V (ORAL Scan)	Studie V (ORAL Step)	Studie VI (ORAL Start)	Studie VII (ORAL Strategy)
Populace	DMARD-IR	DMARD- IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX- naivní ^a	MTX-IR
Kontrola	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Léčba na pozadí	Žádná ^b	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Žádná ^b	3 paralelní ramena: • Monoterapie tofacitinibe m • Tofacitinib + MTX • ADA + MTX
Klíčové faktory	Monoterapie	Různé csDMARD	Aktivní kontrola (ADA)	RTG	TNFi-IR	Monoterapie, aktivní komparátor (MTX), rentgen	Tofacitinib s MTX a bez něj v porovnání s ADA s MTX

Studie	Studie I (ORAL Solo)	Studie II (ORAL Sync)	Studie III (ORAL Standard)	Studie I V (ORAL Scan)	Studie V (ORAL Step)	Studie VI (ORAL Start)	Studie VII (ORAL Strategy)
Počet léčených pacientů	610	792	717	797	399	956	1146
Celkové trvání studie	6 měsíců	1 rok	1 rok	2 roky	6 měsíců	2 roky	1 rok
Souběžné primární cílové parametry účinnosti ^c	3. měsíc: ACR20 HAQ-DI DAS28- 4(ESR) < 2,6	6. měsíc: ACR20 DAS28- 4(ESR) < 2,6 3. měsíc: HAQ-DI	6. měsíc: ACR20 DAS28- 4(ESR) < 2,6 3. měsíc: HAQ-DI	6. měsíc: ACR20 mTSS DAS28- 4(ESR) < 2,6 3. měsíc: HAQ-DI	3. měsíc: ACR20 HAQ-DI DAS28- 4(ESR) < 2,6	6. měsíc: mTSS ACR70	6. měsíc: ACR50
Čas nařízené změny z placeba na tofacitinib 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně	3. měsíc	6. měsíc (subjekty na placebo s < 20% zlepšením počtu oteklých a citlivých kloubů byly převedeny na tofacitinib ve 3. měsíci)			3. měsíc	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se

^a≤ 3 týdenní dávky (MTX-naivní).

^bByla povolena antimalarika.

^cSouběžné primární cílové parametry jsou následující: průměrná změna od výchozí hodnoty u mTSS; procento subjektů dosahujících odpovědi ACR20 nebo ACR70; průměrná změna od výchozí hodnoty u HAQ-DI; procento subjektů dosahujících DAS28-4(ESR) < 2,6 (remise).

mTSS = modifikovaná škála Total Sharp Score, ACR20(70) = ≥ 20% (≥ 70%) zlepšení dle kritérií American College of Rheumatology, DAS28 = škála aktivity onemocnění Disease Activity Score 28 kloubů, ESR = rychlost sedimentace erytrocytů, HAQ-DI = index postižení v dotazníku hodnocení zdravotního stavu, DMARD = chorobu modifikující antirevmatika, IR = neadekvátní respondér, csDMARD = konvenční syntetické DMARD, TNFi = inhibitor tumor nekrotizujícího faktoru, ADA = adalimumab, MTX = methotrexát.

Klinická odpověď

ACR odpověď

Procenta pacientů léčených tofacitinibem a dosahujících odpovědi ACR20, ACR50 a ACR70 ve studiích ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start a ORAL Strategy jsou uvedena v tabulce 9. Ve všech studiích dosahovali pacienti léčení 5 mg nebo 10 mg tofacitinibu dvakrát denně statisticky významných četností odpovědi ACR20, ACR50 a ACR70 ve 3. měsíci a 6. měsíci versus pacienti léčení placebem (nebo versus MTX ve studii ORAL Start).

V průběhu studie ORAL Strategy byly odpovědi na léčbu tofacitinibem 5 mg dvakrát denně + MTX početně podobné ve srovnání s odpověďmi na léčbu adalimumabem 40 mg + MTX a obě odpovědi byly početně vyšší než odpověď na léčbu tofacitinibem 5 mg dvakrát denně.

Účinek léčby byl nezávisle na stavu revmatoidního faktoru, věku, pohlaví, rase nebo stavu onemocnění u pacientů podobný. Doba do nástupu byla krátká (ve studiích ORAL Solo, ORAL Sync

a ORAL Step už 2. týden) a velikost odpovědi se s trváním léčby dále zvyšovala. Stejně jako u celkové odpovědi ACR u pacientů léčených 5 mg nebo 10 mg tofacitinibu dvakrát denně se každá z komponent odpovědi ACR konzistentně zlepšovala oproti výchozí hodnotě. Zlepšení zahrnovalo: počty citlivých a oteklých kloubů; celkové hodnocení pacientem a lékařem; skóre indexu postižení; zhodnocení bolesti a CRP v porovnání s pacienty dostávajícími placebo plus MTX nebo jiné DMARD ve všech studiích.

Tabulka 9: Podíl (%) pacientů s odpovědí ACR

ORAL Solo: Neadekvátní respondéři na DMARD					
Cílový parametr	Čas	Placebo n = 122	Monoterapie tofacitinibem 5 mg dvakrát denně n = 241		Monoterapie tofacitinibem 10 mg dvakrát denně n = 243
ACR20	3. měsíc	26	60***		65***
	6. měsíc	Neuplatňuje se	69		71
ACR50	3. měsíc	12	31***		37***
	6. měsíc	Neuplatňuje se	42		47
ACR70	3. měsíc	6	15*		20***
	6. měsíc	Neuplatňuje se	22		29
ORAL Sync: Neadekvátní respondéři na DMARD					
Cílový parametr	Čas	Placebo + DMARD n = 158	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + DMARD n = 312		Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + DMARD n = 315
ACR20	3. měsíc	27	56***		63***
	6. měsíc	31	53***		57***
	12. měsíc	Neuplatňuje se	51		56
ACR50	3. měsíc	9	27***		33***
	6. měsíc	13	34***		36***
	12. měsíc	Neuplatňuje se	33		42
ACR70	3. měsíc	2	8**		14***
	6. měsíc	3	13***		16***
	12. měsíc	Neuplatňuje se	19		25
ORAL Standard: Neadekvátní respondéři na MTX					
Cílový parametr	Čas	Placebo	Tofacitinib dvakrát denně + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ACR20		n = 105	5 mg n = 198	10 mg n = 197	n = 199
	3. měsíc	26	59***	57***	56***
	6. měsíc	28	51***	51***	46**
	12. měsíc	Neuplatňuje se	48	49	48
ACR50	3. měsíc	7	33***	27***	24***
	6. měsíc	12	36***	34***	27**
	12. měsíc	Neuplatňuje se	36	36	33
ACR70	3. měsíc	2	12**	15***	9*
	6. měsíc	2	19***	21***	9*
	12. měsíc	Neuplatňuje se	22	23	17

ORAL Scan: Neadekvátní respondéři na MTX				
Cílový parametr	Čas	Placebo + MTX n = 156	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + MTX n = 316	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + MTX n = 309
ACR20	3. měsíc	27	55***	66***
	6. měsíc	25	50***	62***
	12. měsíc	Neuplatňuje se	47	55
	24. měsíc	Neuplatňuje se	40	50
ACR50	3. měsíc	8	28***	36***
	6. měsíc	8	32***	44***
	12. měsíc	Neuplatňuje se	32	39
	24. měsíc	Neuplatňuje se	28	40
ACR70	3. měsíc	3	10**	17***
	6. měsíc	1	14***	22***
	12. měsíc	Neuplatňuje se	18	27
	24. měsíc	Neuplatňuje se	17	26
ORAL Step: Neadekvátní respondéři na inhibitor TNF				
Cílový parametr	Čas	Placebo + MTX n = 132	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + MTX n = 133	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + MTX n = 134
ACR20	3. měsíc	24	41*	48***
	6. měsíc	Neuplatňuje se	51	54
ACR50	3. měsíc	8	26***	28***
	6. měsíc	Neuplatňuje se	37	30
ACR70	3. měsíc	2	14***	10*
	6. měsíc	Neuplatňuje se	16	16
ORAL Start: MTX-naivní				
Cílový parametr	Čas	MTX n = 184	Monoterapie tofacitinibem 5 mg dvakrát denně n = 370	Monoterapie tofacitinibem 10 mg dvakrát denně n = 394
ACR20	3. měsíc	52	69***	77***
	6. měsíc	51	71***	75***
	12. měsíc	51	67**	71***
	24. měsíc	42	63***	64***
ACR50	3. měsíc	20	40***	49***
	6. měsíc	27	46***	56***
	12. měsíc	33	49**	55***
	24. měsíc	28	48***	49***
ACR70	3. měsíc	5	20***	26***
	6. měsíc	12	25***	37***
	12. měsíc	15	28**	38***
	24. měsíc	15	34***	37***

ORAL Strategy: Neadekvátní respondéři na MTX				
Cílový parametr	Čas	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně n = 384	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + MTX n = 376	Adalimumab + MTX n = 386
ACR20	3. měsíc	62,50	70,48†	69,17
	6. měsíc	62,84	73,14†	70,98
	12. měsíc	61,72	70,21†	67,62
ACR50	3. měsíc	31,51	40,96†	37,31
	6. měsíc	38,28	46,01†	43,78
	12. měsíc	39,31	47,61†	45,85
ACR70	3. měsíc	13,54	19,41†	14,51
	6. měsíc	18,23	25,00†	20,73
	12. měsíc	21,09	28,99†	25,91

*p < 0,05, **p < 0,001, ***p < 0,0001***, versus placebo (versus MTX pro ORAL Start).

†p < 0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX versus tofacitinib 5 mg pro studii ORAL Strategy (normální p-hodnoty bez úpravy pro mnohonásobné porovnání)

QOW = každý druhý týden, n = počet analyzovaných subjektů, ACR20/50/70 = ≥ 20-, 50-, 70% zlepšení dle kritérií American College of Rheumatology, MTX = methotrexát.

DAS28-4(ESR) odpověď

Pacienti ve studiích fáze 3 měli ve výchozím stavu průměrné skóre aktivity onemocnění (DAS28-4[ESR]) 6,1–6,7. U pacientů léčených dvakrát denně 5 mg tofacitinibu bylo ve 3. měsíci pozorováno významné snížení DAS28-4(ESR) oproti výchozí hodnotě (průměrné zlepšení) o 1,8–2,0 a u 10 mg tofacitinibu dvakrát denně o 1,9–2,2 v porovnání s pacienty léčenými placebem (0,7–1,1). Podíl pacientů dosahujících klinické remise DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) ve studiích ORAL Step, ORAL Sync, and ORAL Standard je uveden v tabulce 10.

Tabulka 10: Počet (%) subjektů dosahujících remise DAS28-4(ESR) ve 3. a 6. měsíci

	Časový bod	n	%
ORAL Step: Neadekvátní respondéři na inhibitor TNF			
Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + MTX	3. měsíc	133	6
Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + MTX	3. měsíc	134	8*
Placebo + MTX	3. měsíc	132	2
ORAL Sync: Neadekvátní respondéři na DMARD			
Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	6. měsíc	312	8*
Tofacitinib 10 mg dvakrát denně	6. měsíc	315	11***
Placebo	6. měsíc	158	3
ORAL Standard: Neadekvátní respondéři na MTX			
Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + MTX	6. měsíc	198	6*
Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + MTX	6. měsíc	197	11***
Adalimumab 40 mg SC QOW + MTX	6. měsíc	199	6*
Placebo + MTX	6. měsíc	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 versus placebo, SC=subkutánní, QOW=každý druhý týden, n=počet analyzovaných subjektů, DAS28= škála aktivity onemocnění Disease Activity Score 28 kloubů, ESR= rychlost sedimentace erytrocytů.

Radiografická odpověď

Ve studiích ORAL Scan a ORAL Start byla radiograficky zhodnocena inhibice progresu strukturálního poškození kloubů a byla vyjádřena jako průměrná změna oproti výchozímu stavu na škále mTSS a jejích komponentách, na škále eroze a zužování kloubních prostor (JSN) v 6. a 12. měsíci.

Ve studii ORAL Scan vedlo v 6. a 12. měsíci podávání 10 mg tofacitinibu dvakrát denně s MTX na pozadí k významně větší inhibici progresu strukturálního poškození ve srovnání s placebem plus MTX. Když byla podávána dávka 5 mg dvakrát denně, vykazovaly tofacitinib plus MTX podobné účinky na průměrnou progresi strukturálního poškození (ne statisticky významné). Analýzy skóre eroze a JSN byly konzistentní s celkovými výsledky.

Ve skupině placebo plus MTX 78 % pacientů nezaznamenalo žádnou radiografickou progresi (změna mTSS menší nebo rovna 0,5) v 6. měsíci v porovnání s 89 % pacientů léčených 5 mg tofacitinibu plus MTX a 87 % pacientů léčených 10 mg tofacitinibu plus MTX (obojí bylo významné oproti placebo plus MTX).

Ve studii ORAL Start vedla monoterapie tofacitinibem k významně větší inhibici progresu strukturálního poškození v porovnání s MTX v 6. a 12. měsíci, jak je uvedeno v tabulce 11, a která se rovněž udržovala ve 24. měsíci. Analýzy skóre eroze a JSN byly konzistentní s celkovými výsledky.

Ve skupině s MTX 70 % pacientů nezaznamenalo žádnou radiografickou progresi v 6. měsíci v porovnání s 83 % pacientů léčených 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a 90 % pacientů léčených 10 mg tofacitinibu dvakrát denně, obojí bylo významné oproti MTX.

Tabulka 11: Radiografické změny v 6. a 12. měsíci

	ORAL Scan: Neadekvátní respondéři na MTX				
	Placebo + MTX n=139 Průměr (SD)^a	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + MTX n=277 Průměr (SD)^a	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + MTX Průměrný rozdíl oproti Placebo^b (CI)	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + MTX n=290 Průměr (SD)^a	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + MTX Průměrný rozdíl oproti Placebo^b (CI)
mTSS ^c					
Výchozí stav	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
6. měsíc	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7, 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8; 0,0)
12. měsíc	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: MTX-naivní				
	MTX n=168 Průměr (SD)^a	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně n=344 Průměr (SD)^a	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně Průměrný rozdíl oproti MTX^d (CI)	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně n=368 Průměr (SD)^a	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně Průměrný rozdíl oproti MTX^d (CI)
mTSS ^c					
Výchozí stav	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
6. měsíc	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0, -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
12. měsíc	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4, -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

^a SD = směrodatná odchylka

^b Rozdíl mezi nejmenšími čtverci znamená tofacitinib minus placebo (95% CI = 95% konfidenční interval)

^c Údaje ze 6. a 12. měsíce představují průměrnou změnu oproti výchozí hodnotě.

^d Rozdíl mezi nejmenšími čtverci znamená tofacitinib minus MTX (95% CI = 95% konfidenční interval)

Odpověď ve fyzických funkcích a výsledky týkající se zdravotního stavu

Tofacitinib, samotný nebo v kombinaci s MTX, vykazoval zlepšení ve fyzické funkci, což bylo měřeno pomocí dotazníku HAQ-DI. Pacienti užívající 5 mg nebo 10 mg tofacitinibu dvakrát denně vykazovali významně větší zlepšení fyzické funkce oproti výchozímu stavu v porovnání s placebem ve 3. měsíci (studie ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard a ORAL Step) a v 6. měsíci (studie

ORAL Sync a ORAL Standard). Pacienti léčení 5 mg nebo 10 mg tofacitinibu dvakrát denně vykazovali ve studiích ORAL Solo a ORAL Sync již 2. týden významně větší zlepšení fyzických funkcí v porovnání s placebem. Změny z výchozí hodnoty u HAQ-DI ve studiích ORAL Standard, ORAL Step a ORAL Sync jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12: LS průměrná změna z výchozí hodnoty u HAQ-DI ve 3. měsíci

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + MTX	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: Neadekvátní respondéři na MTX			
n=96	n=185	n=183	n=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Neadekvátní respondéři na inhibitor TNF			
n=118	n=117	n=125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + DMARD(s)	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně + DMARD(s)	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně + DMARD(s)	
ORAL Sync: Neadekvátní respondéři na DMARD			
n=147	n=292	n=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** p < 0,0001, tofacitinib versus placebo + MTX, LS = nejmenší čtverce, n = počet pacientů, QOW = každý druhý týden, NA = neuplatňuje se, HAQ-DI = index postižení v dotazníku hodnocení zdravotního stavu

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena podle dotazníku Short Form Health Survey (SF-36). Pacienti užívající 5 mg nebo 10 mg tofacitinibu dvakrát denně zaznamenali ve 3. měsíci ve studiích ORAL Solo, ORAL Scan a ORAL Step významně větší zlepšení oproti výchozímu stavu v porovnání s placebem ve všech 8 oblastech a také ve skóre souhrnu fyzických komponent a mentálních komponent. Ve studii ORAL Scan bylo průměrné zlepšení SF-36 u pacientů léčených tofacitinibem udržováno 12 měsíců.

Zlepšení únavy bylo hodnoceno ve všech studiích ve 3. měsíci škálou funkčního hodnocení léčby chronických onemocnění a únavy FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue). Pacienti užívající 5 mg nebo 10 mg tofacitinibu dvakrát denně vykazovali ve všech 5 studiích v porovnání s placebem významně větší zlepšení únavy oproti výchozímu stavu. Ve studiích ORAL Standard a ORAL Scan bylo průměrné zlepšení FACIT-F u pacientů léčených tofacitinibem udržováno 12 měsíců.

Zlepšení spánku bylo ve všech studiích ve 3. měsíci hodnoceno pomocí souhrnných škál pro potíže se spánkem Sleep Problems Index I a II z měření Medical Outcomes Study Sleep (MOS-Sleep). Pacienti užívající 5 mg nebo 10 mg tofacitinibu dvakrát denně vykazovali ve studiích ORAL Sync, ORAL Standard a ORAL Scan v porovnání s placebem významně větší zlepšení na obou škálách oproti výchozímu stavu. Ve studiích ORAL Standard a ORAL Scan bylo průměrné zlepšení na obou škálách u pacientů léčených tofacitinibem udržováno 12 měsíců.

Stálost klinických odpovědí

Trvalost účinku byla hodnocena podle četností odpovědí ACR20, ACR50, ACR70 ve studiích trvajících až dva roky. Změny průměrného HAQ-DI a DAS28-4(ESR) byly udržovány v obou léčebných skupinách s tofacitinibem až do konce studií.

Jsou rovněž k dispozici důkazy o přetrvávání účinku léčby tofacitinibem až po dobu 5 let v randomizované poregistrační studii bezpečnosti u pacientů s RA, kteří byli ve věku 50 let a starší a u kterých se vyskytoval minimálně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, a také v dokončených otevřených studiích s dlouhodobým sledováním až 8 let.

Dlouhodobé kontrolované údaje o bezpečnosti

Studie ORAL Surveillance (A3921133) byla rozsáhlá (n = 4362) randomizovaná aktivně kontrolovaná studie sledující bezpečnost po registraci přípravku u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem (KV rizikové faktory jsou definovány jako: současný kuřák cigaret, diagnóza hypertenze, diabetes mellitus, předčasné koronární srdeční onemocnění v rodinné anamnéze, ischemická choroba srdeční v anamnéze včetně prodělané revaskularizace, bypass koronární arterie cévním štěpem, infarkt myokardu, srdeční zástava, nestabilní angina pectoris, akutní koronární syndrom a přítomnost extraartikulárního onemocnění souvisejícího s RA, např. noduly, Sjögrenův syndrom, anemie u chronických onemocnění, plicní manifestace). Většina (více než 90 %) pacientů užívajících tofacitinib, kteří byli současnými nebo bývalými kuřáky, kouřila více než 10 let s mediánem 35,0 (současní kuřáci) a 39,0 (bývalí kuřáci) roků kouření. Pacienti museli při vstupu do studie užívat stabilní dávku methotrexátu; v průběhu studie byla povolena úprava dávky.

Pacienti byli randomizováni k otevřenému užívání tofacitinibu v dávce 10 mg dvakrát denně, tofacitinibu v dávce 5 mg dvakrát denně nebo inhibitoru TNF inhibitor (inhibitor TNF byl buď etanercept v dávce 50 mg jednou týdně, nebo adalimumab v dávce 40 mg jednou za dva týdny) v poměru 1 : 1 : 1. Souběžnými primárními cílovými parametry byly adjudikované maligní onemocnění (vyjma NMSC) a adjudikované velké nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE); kumulativní incidence a statistická vyhodnocení cílových parametrů byly zaslepené. Tato studie byla závislá na výskytu příhod, což vyžaduje sledování nejméně 1500 pacientů po dobu 3 let. Hodnocená léčba tofacitinibem v dávce 10 mg dvakrát denně byla zastavena a pacienti byli převedeni na dávku 5 mg dvakrát denně z důvodu na dávce závislých náznaků žilních tromboembolických příhod (VTE). U pacientů v rameni léčeném tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byly údaje shromážděné před převedením dávky a po něm analyzovány v jejich původně randomizované léčebné skupině.

Studie nesplnila kritérium non-inferiority pro primární porovnání kombinovaných dávek tofacitinibu s inhibitorem TNF, neboť horní hranice 95% CI pro HR překročila předem specifikované kritérium non-inferiority 1,8 pro adjudikované MACE a adjudikované maligní onemocnění vyjma NMSC.

Výsledky pro adjudikované MACE, adjudikované malignity vyjma NMSC a další vybrané příhody jsou uvedeny níže.

MACE (včetně infarktu myokardu) a žilní tromboembolismus (VTE)

U pacientů léčených tofacitinibem byl v porovnání s inhibitorem TNF pozorován nárůst nefatálních případů infarktu myokardu. U pacientů léčených tofacitinibem byl v porovnání s TNF inhibitory pozorován na dávce závislý nárůst příhod VTE (viz body 4.4 a 4.8).

Tabulka 13: Míra incidence a poměr rizik pro MACE, infarkt myokardu a žilní tromboembolismus

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně^a	Všechn tofacitinib^b	Inhibitor TNF (TNFi)
MACE^c				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,24 (0,81–1,91)	1,43 (0,94–2,18)	1,33 (0,91–1,94)	
Fatální IM^c				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	0,00 (0,00–Inf)	1,03 (0,21–5,11)	0,50 (0,10–2,49)	
Nefatální IM^c				

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně^a	Všechn tofacitinib^b	Inhibitor TNF (TNFi)
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	2,32 (1,02–5,30)	2,08 (0,89–4,86)	2,20 (1,02–4,75)	
VTE^d				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,66 (0,76–3,63)	3,52 (1,74–7,12)	2,56 (1,30–5,05)	
PE^d				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	2,93 (0,79–10,83)	8,26 (2,49–27,43)	5,53 (1,70–18,02)	
DVT^d				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,54 (0,60–3,97)	2,21 (0,90–5,43)	1,87 (0,81–4,30)	

^a Skupina s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně zahrnuje i data od pacientů, kteří byli při úpravě studie převedeni z dávky tofacitinibu 10 mg dvakrát denně na dávku 5 mg dvakrát denně.

^b Kombinace skupin s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a tofacitinibem 10 mg dvakrát denně.

^c Na základě příhod, ke kterým došlo během léčby nebo do 60 dnů od jejího ukončení.

^d Na základě příhod, ke kterým došlo během léčby nebo do 28 dnů od jejího ukončení.

Zkratky: MACE = závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody, IM = infarkt myokardu, VTE = žilní tromboembolismus, PE = plicní embolie, DVT = hluboká žilní trombóza, TNF = tumor nekrotizující faktor, IR = míra incidence, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti, Inf = nekonečno

Pomocí multivariačního Coxova modelu se zpětným výběrem byly zjištěny tyto prediktivní faktory pro rozvoj infarktu myokardu (fatálního i nefatálního): věk ≥ 65 let, muž, současný nebo dřívější kuřák, anamnéza diabetu a anamnéza ischemické choroby srdeční (kam spadá infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, stabilní angina pectoris nebo zákroky na koronárních tepnách) (viz body 4.4 a 4.8).

Malignity

U pacientů léčených tofacitinibem byla ve srovnání s inhibitory TNF pozorována zvýšená incidence malignit vyjma NMSC, zejména karcinomu plic, lymfomu a NMSC.

Tabulka 14: Míra incidence a poměr rizik pro malignity^a

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně^b	Všechn tofacitinib^c	Inhibitor TNF (TNFi)
Malignity vyjma NMSC				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,47 (1,00–2,18)	1,48 (1,00–2,19)	1,48 (1,04–2,09)	
Karcinom plic				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,84 (0,74–4,62)	2,50 (1,04–6,02)	2,17 (0,95–4,93)	

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně^b	Všechn tofacitinib^c	Inhibitor TNF (TNFi)
Lymfom				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	3,99 (0,45–35,70)	6,24 (0,75–51,86)	5,09 (0,65–39,78)	
NMSC				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,90 (1,04–3,47)	2,16 (1,19–3,92)	2,02 (1,17–3,50)	

^a Pro malignity vyjma NMSC, karcinomu plic a lymfomu na základě příhod, které se vyskytnou při léčbě nebo po ukončení léčby až do konce studie. Pro NMSC na základě příhod, které se vyskytnou při léčbě nebo do 28 dnů po ukončení léčby.

^b Do skupiny léčené tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byli zahrnuti i pacienti, kteří byli z tofacitinibu 10 mg dvakrát denně kvůli změně ve studii převedeni na tofacitinib 5 mg dvakrát denně.

^c Kombinovaný tofacitinib 5 mg dvakrát denně a tofacitinib 10 mg dvakrát denně.

Zkratky: NMSC = nemelanomový karcinom kůže, TNF = tumor nekrotizující faktor, IR = míra incidence, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti

Pomocí multivariačního Coxova modelu se zpětným výběrem byly zjištěny tyto prediktivní faktory pro rozvoj malignit vyjma NMSC: věk ≥ 65 let a současný nebo dřívejší kuřák (viz body 4.4 a 4.8).

Mortalita

U pacientů léčených tofacitinibem byla v porovnání s inhibitory TNF pozorována zvýšená mortalita. Mortalita byla způsobena zejména kardiovaskulárními příhodami, infekcemi a malignitami.

Tabulka 15: Míra incidence a poměr rizik pro mortalitu^a

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně^b	Všechn tofacitinib^c	Inhibitor TNF (TNFi)
Mortalita (všech příčin)				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Fatální infekce				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Fatální KV příhody				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Fatální malignity				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf.)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Na základě příhod, ke kterým došlo během léčby nebo do 28 dnů od jejího ukončení.

^b Do skupiny léčené tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byli zahrnuti i pacienti, kteří byli z tofacitinibu 10 mg dvakrát denně kvůli změně ve studii převedeni na tofacitinib 5 mg dvakrát denně.

^c Kombinovaný tofacitinib 5 mg dvakrát denně a tofacitinib 10 mg dvakrát denně.

Zkratky: TNF = tumor nekrotizující faktor, IR = míra incidence, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti, KV = kardiovaskulární, Inf = nekonečno

Psoriatická artritida

Účinnost a bezpečnost tofacitinibu ve formě potahovaných tablet byly hodnoceny ve 2 randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 u dospělých pacientů s aktivní PsA (≥ 3 oteklé a ≥ 3 citlivé klouby). Bylo požadováno, aby pacienti měli při screeningové návštěvě aktivní ložiskovou psoriázu. U obou studií byly primárními cílovými parametry četnost odpovědi ACR20 a změna oproti výchozímu stavu v HAQ-DI ve 3. měsíci.

Studie PsA-I (OPAL BROADEN) hodnotila 422 pacientů s předchozí nedostatečnou odpovědí (nedostatečná účinnost nebo intolerance) na csDMARD (MTX u 92,7 % pacientů); 32,7 % pacientů v této studii mělo předchozí nedostatečnou odpověď na > 1 csDMARD nebo na 1 csDMARD a cílené syntetické DMARD (tsDMARD). Ve studii OPAL BROADEN nebyla povolena předchozí léčba inhibitory TNF. Bylo požadováno, aby všichni pacienti souběžně dostávali 1 csDMARD; 83,9 % pacientů souběžně dostávalo MTX, 9,5 % pacientů souběžně dostávalo sulfasalazin a 5,7 % pacientů souběžně dostávalo leflunomid. Medián trvání onemocnění PsA byl 3,8 roku. Ve výchozím stavu mělo 79,9 % pacientů enteazitidu a 56,2 % pacientů daktylitidu. Pacienti randomizovaní do skupiny s tofacitinibem užívali 5 mg dvakrát denně nebo 10 mg dvakrát denně po dobu 12 měsíců. Pacienti randomizovaní do skupiny s placebem byli ve 3. měsíci převedeni zaslepeným způsobem na užívání tofacitinibu buď 5 mg dvakrát denně, nebo 10 mg dvakrát denně a dostávali léčbu až do 12. měsíce. Pacienti randomizovaní do skupiny s adalimumabem (aktivní kontrolní rameno) dostávali subkutánně 40 mg každé 2 týdny po dobu 12 měsíců.

Studie PsA-II (OPAL BEYOND) hodnotila 394 pacientů, kteří přerušili léčbu inhibitory TNF kvůli nedostatečné účinnosti nebo intoleranci; 36,0 % mělo předchozí nedostatečnou odpověď na > 1 biologické DMARD. Bylo požadováno, aby všichni pacienti souběžně dostávali 1 csDMARD; 71,6 % pacientů souběžně dostávalo MTX, 15,7 % pacientů souběžně dostávalo sulfasalazin a 8,6 % pacientů souběžně dostávalo leflunomid. Medián trvání onemocnění PsA byl 7,5 roku. Ve výchozím stavu mělo 80,7 % pacientů enteazitidu a 49,2 % pacientů daktylitidu. Pacienti randomizovaní do skupiny s tofacitinibem užívali 5 mg dvakrát denně nebo 10 mg dvakrát denně po dobu 6 měsíců. Pacienti randomizovaní do skupiny s placebem byli ve 3. měsíci převedeni zaslepeným způsobem na užívání tofacitinibu buď 5 mg dvakrát denně, nebo 10 mg dvakrát denně a dostávali léčbu až do 6. měsíce.

Známky a příznaky

Léčba tofacitinibem vedla k významným zlepšením některých známek a příznaků PsA, což bylo hodnoceno podle kritérií odpovědi ACR20 ve srovnání s placebem ve 3. měsíci. Výsledky účinnosti pro hodnocené důležité cílové parametry jsou uvedeny v tabulce 16.

Tabulka 16: Podíl (%) pacientů s PsA, kteří dosáhli klinické odpovědi a průměrné změny oproti výchozí hodnotě ve studiích OPAL BROADEN a OPAL BEYOND

	Pacienti s nedostatečnou odpovědí na konvenční syntetické DMARD ^a (TNFi-naivní)			Pacienti s nedostatečnou odpovědí na TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Léčebná skupina	Placebo	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně
n	105	107	106	131	131
ACR20					
3. měsíc	33 %	50 % ^{d,*}	52 % [*]	24 %	50 % ^{d,***}
6. měsíc	NA	59 %	64 %	NA	60 %
12. měsíc	NA	68 %	60 %	-	-
ACR50					
3. měsíc	10 %	28 % ^{e,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{e,*}
6. měsíc	NA	38 %	42 %	NA	38 %
12. měsíc	NA	45 %	41 %	-	-
ACR70					
3. měsíc	5 %	17 % ^{e,*}	19 % [*]	10 %	17 %
6. měsíc	NA	18 %	30 %	NA	21 %
12. měsíc	NA	23 %	29 %	-	-
ΔLEI ^f					
3. měsíc	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
6. měsíc	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
12. měsíc	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
3. měsíc	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
6. měsíc	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
12. měsíc	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
3. měsíc	15 %	43 % ^{d,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
6. měsíc	NA	46 %	55 %	NA	34 %
12. měsíc	NA	56 %	56 %	-	-

^{*}Nominální $p \leq 0,05$; ^{**}nominální $p < 0,001$; ^{***}nominální $p < 0,0001$ pro aktivní léčbu oproti placebo ve 3. měsíci.

Zkratky: BSA = plocha povrchu těla; ΔLEI = změna oproti výchozí hodnotě v indexu LEI (Leeds Enthesitis Index); ΔDSS = změna oproti výchozí hodnotě ve skóre DSS (Dactylitis Severity Score); ACR20/50/70 = $\geq 20\%$, 50% , 70% zlepšení dle kritérií American College of Rheumatology; csDMARD = konvenční syntetické chorobu modifikující antirevmatikum; n = počet randomizovaných a léčených pacientů; NA = neuplatňuje se, protože údaje pro léčbu placebem nejsou po 3. měsíci k dispozici kvůli převedení léčby z placeba na tofacitinib 5 mg dvakrát denně nebo 10 mg dvakrát denně; SC q2w = subkutánně jednou za 2 týdny; TNFi = inhibitor tumor nekrotizujícího faktoru; PASI = index plochy psoriázy a její závažnosti; PASI75 = $\geq 75\%$ zlepšení v indexu PASI.

^a Neadekvátní odpověď na nejméně 1 csDMARD kvůli nedostatečné účinnosti a/nebo intoleranci.

^b Neadekvátní odpověď na nejméně 1 TNFi kvůli nedostatečné účinnosti a/nebo intoleranci.

^c Studie OPAL BEYOND trvala 6 měsíců.

^d Dosažená statistická významnost globálně při hodnotě $p \leq 0,05$ na předem určený testovací postup shora dolů.

^e Dosažená statistická významnost v rámci rodiny ACR (ACR50 a ACR70) při hodnotě $p \leq 0,05$ na předem určený testovací postup shora dolů.

^f Pro pacienty s výchozím skóre > 0 .

^g Pro pacienty s výchozí hodnotou BSA $\geq 3 \%$ a PASI > 0 .

TNF inhibitor naivní pacienti i pacienti s nedostatečnou odpovědí na inhibitor TNF užívající tofacitinib 5 mg dvakrát denně měli ve 3. měsíci signifikantně vyšší četnosti odpovědi ACR20 ve srovnání s pacienty ve skupinách s placebem. Zkoumání vlivu věku, pohlaví, rasy, výchozí aktivity onemocnění a podtypu PsA neodhalilo rozdíly v odpovědi na tofacitinib. Počet pacientů s mutilující artritidou nebo s axiální formou byl příliš malý na to, aby umožnil smysluplné hodnocení. Statisticky

významné četnosti opovědi ACR20 byly pozorovány při podávání tofacitinibu 5 mg dvakrát denně v obou studiích již ve 2. týdnu (první hodnocení po výchozím hodnocení) ve srovnání s placebem.

Ve studii OPAL BROADEN bylo ve 3. měsíci dosaženo minimální aktivity onemocnění (MDA) u 26,2 % pacientů léčených tofacitinibem 5 mg dvakrát denně, u 25,5 % pacientů léčených adalimumabem a u 6,7 % pacientů léčených placebem (rozdíl v léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně činil oproti placebo 19,5 % [95% CI: 9,9, 29,1]). Ve studii OPAL BEYOND bylo dosaženo MDA u 22,9 % pacientů léčených tofacitinibem 5 mg dvakrát denně, 14,5 % pacientů léčených placebem, avšak u tofacitinibu 5 mg dvakrát denně nebylo dosaženo nominální statistické významnosti (rozdíl v léčbě činil ve 3. měsíci oproti placebo 8,4 % [95% CI: -1,0, 17,8]).

Radiografická odpověď

Ve studii OPAL BROADEN byla ve 12. měsíci radiograficky zhodnocena progresse strukturálního poškození kloubů pomocí škály mTSS (van der Heijde modified Total Sharp Score) a byl zhodnocen podíl pacientů s radiografickou progresí (zvýšení hodnoty mTSS od výchozí hodnoty o více než 0,5). Ve 12. měsíci nevykazovalo 96 % pacientů užívajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně a 98 % pacientů užívajících adalimumab 40 mg subkutánně každé 2 týdny radiografickou progresi (zvýšení hodnoty mTSS od výchozí hodnoty o méně než nebo rovno 0,5).

Odpověď ve fyzických funkcích a výsledky týkající se kvality života související se zdravím

Zlepšení fyzické funkce bylo měřeno pomocí dotazníku HAQ-DI. Pacienti užívající tofacitinib 5 mg dvakrát denně vykazovali ve 3. měsíci větší zlepšení ($p \leq 0,05$) fyzické funkce oproti výchozímu stavu v porovnání s placebem (viz tabulka 17).

Tabulka 17: Změna oproti výchozí hodnotě u HAQ-DI ve studiích PsA OPAL BROADEN a OPAL BEYOND

Léčebná skupina	Průměrná změna oproti výchozí hodnotě metodou nejmenších čtverců u HAQ-DI				
	Pacienti s nedostatečnou odpovědí na konvenční syntetické DMARD ^a (TNFi-naivní)			Pacienti s nedostatečnou odpovědí na TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně
n	104	107	106	131	129
3. měsíc	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
6. měsíc	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
12. měsíc	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

*Nominální $p \leq 0,05$; ***nominální $p < 0,0001$ pro aktivní léčbu oproti placebo ve 3. měsíci.

Zkratky: DMARD = choroba modifikující antirevmatika; HAQ-DI = index funkčního postižení v dotazníku hodnocení zdravotního stavu, n = celkový počet pacientů ve statistické analýze; SC q2w = subkutánně jednou za 2 týdny; TNFi = inhibitor tumor nekrotizujícího faktoru.

^a Neadekvátní odpověď na nejmeně jedno konvenční syntetické DMARD (csDMARD) kvůli nedostatečné účinnosti a/nebo intoleranci.

^b Neadekvátní odpověď na nejmeně jeden inhibitor TNF (TNFi) kvůli nedostatečné účinnosti a/nebo intoleranci.

^c Dosažená statistická významnost globálně při hodnotě $p \leq 0,05$ na předem určený testovací postup shora dolů.

Četnost respondérů HAQ-DI (odpověď byla definována jako snížení oproti výchozí hodnotě o $\geq 0,35$) ve 3. měsíci ve studii OPAL BROADEN byla 53 % a ve studii OPAL BEYOND byla 50 % u pacientů užívajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně, 31 % (OPAL BROADEN) a 28 % (OPAL BEYOND) u pacientů užívajících placebo, a 53 % u pacientů užívajících adalimumab 40 mg subkutánně jednou za 2 týdny (pouze studie OPAL BROADEN).

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena podle dotazníku SF-36v2, únava byla hodnocena podle škály FACIT-F. Pacienti užívající tofacitinib 5 mg dvakrát denně vykazovali ve 3. měsíci větší zlepšení oproti výchozímu stavu v porovnání s placebem v oblasti fyzické funkce dotazníku SF-36v2, ve skóre souhrnu fyzických komponent dotazníku SF-36v2 a ve skóre FACIT-F ve studiích OPAL BROADEN a OPAL BEYOND (nominální $p \leq 0,05$). Zlepšení oproti výchozímu stavu v dotazníku

SF-36v2 a FACIT-F přetrvávala do 6. měsíce (OPAL BROADEN a OPAL BEYOND) a 12. měsíce (OPAL BROADEN).

Pacienti užívající tofacitinib 5 mg dvakrát denně vykazovali v 2. týdnu (první hodnocení po výchozím hodnocení) větší zlepšení v artritické bolesti (měřena na vizuální analogové stupnici 0–100) oproti výchozímu stavu, které přetrvávalo do 3. měsíce, ve srovnání s placebem ve studiích OPAL BROADEN a OPAL BEYOND (nominální $p \leq 0,05$).

Ankylozující spondylitida

Program klinického vývoje tofacitinibu ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti zahrnoval jednu placebem kontrolovanou konfirmační studii (studie AS-I). Studie AS-I byla randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie s léčbou trvající 48 týdnů u 269 dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí (nedostatečnou klinickou odpovědí nebo intolerancí) na alespoň 2 NSAID. Pacienti byli randomizováni a léčeni tofacitinibem 5 mg dvakrát denně nebo jim bylo podáváno placebo po dobu 16 týdnů zaslepené léčby a poté byli všichni na dobu dalších 32 týdnů převedeni na tofacitinib 5 mg dvakrát denně. Pacienti měli aktivní onemocnění, definované jak podle indexu BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), tak i podle skóre bolesti zad (BASDAI, otázka 2) jako vyšší nebo rovno 4 i přes léčbu nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID), kortikosteroidy nebo DMARD.

Od výchozího stavu do 16. týdne dostávalo přibližně 7 % pacientů souběžně methotrexát nebo 21 % pacientů sulfasalazin. Od výchozího stavu do 48. týdne mohli pacienti dostávat stabilní nízkou dávku perorálních kortikosteroidů (dostávalo ji 8,6 %) a/nebo NSAID (dostávalo ji 81,8 %). Dvacet dvě procenta pacientů měla nedostatečnou odpověď na 1 nebo 2 inhibitory TNF. Primárním cílovým parametrem bylo zhodnocení podílu pacientů, kteří v 16. týdnu dosáhli odpovědi ASAS20.

Klinická odpověď

U pacientů léčených tofacitinibem 5 mg dvakrát denně bylo v 16. týdnu dosaženo většího zlepšení odpovědi ASAS20 a ASAS40 v porovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo (tabulka 18). U pacientů léčených tofacitinibem 5 mg dvakrát denně byla odpověď zachována od 16. týdne do 48. týdne.

Tabulka 18: Odpověď ASAS20 a ASAS40 v 16. týdnu, studie AS-I

	Placebo (n=136)	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně (n=133)	Rozdíl oproti placebu (95% CI)
Odpověď ASAS20*, %	29	56	27 (16, 38)**
Odpověď ASAS40*, %	13	41	28 (18, 38)**

* Kontrolováno podle chyby typu I.

** $p < 0,0001$.

Účinnost tofacitinibu byla prokázána u pacientů dosud neléčených bDMARD a u neadekvátních respondérů na TNF (IR) / u pacientů léčených bDMARD (non-IR) (tabulka 19).

Tabulka 19. Odpověď ASAS20 a ASAS40 (%) v 16. týdnu podle předchozí léčby, studie AS-I

Předchozí léčba v anamnéze	Cílový parametr účinnosti					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo n	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně n	Rozdíl oproti placebu (95% CI)	Placebo n	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně n	Rozdíl oproti placebu (95% CI)
Dosud neléčení bDMARD	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
TNFi-IR nebo použití bDMARD (non-IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = zlepšení oproti výchozímu stavu o $\geq 20\%$ a zvýšení o ≥ 1 jednotku v nejméně 3 oblastech na stupnici od 0 do 10 a žádné zhoršení $\geq 20\%$ a o ≥ 1 jednotku ve zbývajících oblastech; ASAS40 = zlepšení oproti výchozímu stavu $\geq 40\%$ a zvýšení o ≥ 2 jednotky v nejméně 3 oblastech na stupnici od 0 do 10 a vůbec žádné zhoršení ve zbývajících oblastech; bDMARD = biologické choroby modifikující antirevmatikum; CI = interval spolehlivosti; non-IR = jiná než nedostatečná odpověď; TNFi-IR = nedostatečná odpověď na inhibitor faktoru nádorové nekrózy.

Zlepšení v komponentách odpovědi ASAS a další měřítka aktivity onemocnění byla v 16. týdnu vyšší u tofacitinibu 5 mg dvakrát denně v porovnání s placebem, jak ukazuje tabulka 20. U pacientů léčených tofacitinibem 5 mg dvakrát denně bylo zlepšení zachováno od 16. týdne do 48. týdne.

Tabulka 20: Komponenty ASAS a další měřítka aktivity onemocnění v 16. týdnu, studie AS-I

	Placebo (n=136)		Tofacitinib 5 mg dvakrát denně (n=133)		Rozdíl oproti placebu (95% CI)
	Výchozí stav (průměr)	16. týden (změna LSM oproti výchozímu stavu)	Výchozí stav (průměr)	16. týden (změna LSM oproti výchozímu stavu)	
Komponenty ASAS					
– Globální hodnocení aktivity onemocnění pacientem (0–10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**
– Celková bolest páteře (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)**
– Zánět (0–10) ^{c,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
Skóre BASDAI ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88; -1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67; -0,37)**
hsCRP ^{f,*} (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20; -0,72)**
ASDASCrp ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16; -0,79)**

* Kontrolováno podle chyby typu I.

** $p < 0,0001$.

^a Měřeno na numerické hodnotící škále, kde 0 = neaktivní nebo žádná bolest, 10 = velmi aktivní nebo nejsilnější bolest.

^b Index Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index měřený na numerické hodnotící škále, kde 0 = snadné a 10 = nemožné.

^c Zánět je průměr ze dvou pacientem hlášených sebehodnocení ztuhlosti v indexu BASDAI.

^d Celkové skóre indexu Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

^e Index Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

^f C-reaktivní protein stanovený metodou s vysokou citlivostí.

^g Skóre Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score s C-reaktivním proteinem.

LSM = metoda nejmenších čtverců.

Další výsledky související se zdravím

U pacientů léčených tofacitinibem 5 mg dvakrát denně bylo v 16. týdnu v porovnání s výchozím stavem dosaženo většího zlepšení ve skóre Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) (-4.0 vs. -2.0) a v celkovém skóre Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) (6,5 vs. 3,1) v porovnání s pacienty, jimž bylo podáváno placebo ($p < 0,001$). U pacientů léčených

tofacitinibem 5 mg dvakrát denně bylo v 16. týdnu konzistentně dosahováno většího zlepšení oproti výchozímu stavu v dotazníku Short Form health survey verze 2 (SF-36v2), Physical Component Summary (PCS) v porovnání s pacienty, jimž bylo podáváno placebo.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s tofacitinibem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s juvenilní idiopatickou artritidou a s ulcerózní kolitidou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání tofacitinibu ve formě 11 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou vrcholové koncentrace v plazmě dosaženy po 4 hodinách a poločas je ~6 hodin. Ustálených koncentrací je dosaženo do 48 hodin s nevýznamnou akumulací při podávání jednou denně. Ustálené AUC a $C_{\max}$ tofacitinibu pro tofacitinib ve formě 11 mg tablety s prodlouženým uvolňováním podávaný jednou denně jsou ekvivalentní hodnotám pro tofacitinib ve formě 5 mg potahované tablety podávaný dvakrát denně.

Absorpce a distribuce

Současné podávání tofacitinibu ve formě 11 mg tablety s prodlouženým uvolňováním s velmi tučným jídlem nevedlo k žádným změnám AUC, zatímco hodnota $C_{\max}$ se zvýšila o 27 %.

Po intravenózním podání je distribuční objem 87 l. Přibližně 40 % cirkulujícího tofacitinibu je navázáno na plazmatické bílkoviny. Tofacitinib se přednostně váže na albumin a nezdá se, že by se vázal na α 1-kyselé glykoprotein. Tofacitinib se rovnoměrně distribuuje mezi erytrocyty a plazmou.

Biotransformace a eliminace

Mechanismus clearance je přibližně ze 70 % jaterním metabolismem a ze 30 % vylučováním nezměněného léčiva ledvinami. Metabolismus tofacitinibu je primárně zprostředkován CYP3A4 s malým přispěním CYP2C19. Ve studii s radioaktivně značeným lékem podávaným lidským subjektům bylo více než 65 % celkové cirkulující radioaktivity připisováno nezměněnému léčivu a zbývajících 35 % bylo připisováno 8 metabolitům, každému patřilo méně než 8 % celkové radioaktivity. Všechny metabolity byly pozorovány u zvířecích druhů a předpokládá se, že mají méně než 10násobně slabší potenci inhibovat JAK1/3 než tofacitinib. Nebyly detekovány žádné známky stereokonverze u lidských vzorků. Farmakokinetická aktivita tofacitinibu je připisována mateřské molekule. *In vitro* je tofacitinib substrátem pro MDR1, nikoliv pro protein rezistence karcinomu prsu (BCRP), OATP1B1/1B3 nebo OCT1/2.

Farmakokinetika u pacientů

Enzymatická aktivita enzymů CYP je u pacientů s RA redukována z důvodu chronického zánětu. U pacientů s RA se perorální clearance tofacitinibu neliší v čase, což značí, že léčba tofacitinibem nenormalizuje aktivitu enzymu CYP.

Populační FK analýza u pacientů s RA ukázala, že systémová expozice (AUC) tofacitinibu při extrémních tělesných hmotnostech (40 kg, 140 kg) byla podobná (do 5 %) hodnotám 70kg pacienta. Odhaduje se, že starší pacienti ve věku 80 let mají AUC o méně než o 5 % vyšší oproti pacientům průměrného věku 55 let. Odhaduje se, že ženy mají o 7 % nižší AUC v porovnání s muži. Dostupné údaje rovněž ukazují, že nejsou přítomny významné rozdíly v AUC tofacitinibu mezi bělochy, černochoy a Asijsci. Byl pozorován přibližně lineární vztah mezi tělesnou hmotností a distribučním objemem vedoucí k vyšší vrcholové koncentraci ($C_{\max}$) a nižší minimální koncentraci ($C_{\min}$) u lehčích pacientů. Tento rozdíl však není považován za klinicky významný. Variabilita mezi subjekty (procentuální variační koeficient) se u AUC tofacitinibu odhaduje na přibližně 27 %.

Výsledky z populační FK analýzy u pacientů s aktivní PsA nebo AS byly konzistentní s výsledky u pacientů s RA.

Porucha funkce ledvin

Subjekty s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) měly o 37 % vyšší AUC, subjekty se středně těžkou poruchou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) měly o 43 % vyšší AUC a subjekty s těžkou poruchou (clearance kreatininu < 30 ml/min) měly o 123 % vyšší AUC oproti subjektům s normální funkcí ledvin (viz bod 4.2). U subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění (ESRD) byl podíl dialýzy na celkové clearance tofacitinibu relativně malý. Po jedné dávce 10 mg byla průměrná AUC u subjektů s ESRD na základě koncentrací měřených v nedialyzační den přibližně o 40 % (90% intervaly spolehlivosti: 1,5–95 %) vyšší v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. V klinických studiích nebyl tofacitinib hodnocen u pacientů s výchozími hodnotami clearance kreatininu (stanovenými podle Cockcroft-Gaultovy rovnice) menšími než 40 ml/min (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Subjekty s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) měly o 3 % vyšší AUC a subjekty se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) měly o 65 % vyšší AUC v porovnání se subjekty s normální funkcí jater. V klinických studiích nebyl tofacitinib hodnocen u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C) ani u pacientů s pozitivním screeningem na hepatitidu B nebo C (viz body 4.2 a 4.4).

Interakce

Tofacitinib není inhibítozem nebo induktorem následujících CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4) a není inhibítozem následujících UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7). Tofacitinib není inhibítozem MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 nebo MRP v klinicky významných koncentracích.

Porovnání FK lékové formy tablet s prodlouženým uvolňováním a potahovaných tablet

Tofacitinib ve formě 11mg tablet s prodlouženým uvolňováním podávaných jednou denně prokázal FK ekvivalenci (AUC a C_{max}) s tofacitinibem ve formě 5mg potahovaných tablet podávaných dvakrát denně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V neklinických studiích byly pozorovány účinky na imunitní a hematopoetický systém, které byly připisovány farmakologickým vlastnostem tofacitinibu (inhibice JAK). Při klinicky relevantních dávkách byly pozorovány sekundární účinky imunosuprese, např. bakteriální a virové infekce a lymfom. Lymfom byl pozorován u 3 z 8 dospělých opic při 6- nebo 3násobku hladiny klinické expozice tofacitinibu (nevázaná AUC u lidí při dávce 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně) a u 0 ze 14 mladých opic při 5- nebo 2,5násobku hladiny klinické expozice 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně. Expozice při hladině bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) lymfomu byla u opic přibližně při 1- nebo 0,5násobku hladiny klinické expozice 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně. Další nálezy při dávkách překračujících expozice u člověka zahrnovaly účinky na jaterní a gastrointestinální systém.

Na základě výsledků série *in vitro* a *in vivo* testů na genetické mutace a chromozomální aberace není tofacitinib mutagenní ani genotoxický.

Karcinogenní potenciál tofacitinibu byl hodnocen v 6měsíční transgenní rasH2 studii karcinogenity u myši a 2leté studii karcinogenity u potkanů. Tofacitinib nebyl u myši karcinogenní až do expozice odpovídající 38- nebo 19násobku hladiny klinické expozice při 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně. U potkanů byly pozorovány benigní testikulární intersticiální (Leydigovy) buněčné nádory: benigní nádory z Leydigových buněk u potkanů nejsou spojeny s rizikem nádorů Leydigových buněk u lidí.

U samic potkanů byly při expozicích vyšších nebo rovných 83- nebo 41násobku hladiny klinické expozice při 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně pozorovány hibernomy (malignity hnědé tukové tkáně). U samic potkanů byly při 187- nebo 94násobné hladině klinické expozice při 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně pozorovány benigní thymomy.

Bylo prokázáno, že tofacitinib má u potkanů a králíků teratogenní účinky a u potkanů má účinky na samičí fertilitu (snížená četnost březosti; snížené počty žlutých tělísek, implantačních míst a vitálních plodů; a zvýšení časných resorpcí), porod a peri-/postnatální vývoj. Tofacitinib nemá žádné účinky na samčí fertilitu, motilitu spermií ani jejich koncentraci. Tofacitinib se vylučoval do mléka laktujících potkanů v koncentracích odpovídajících přibližně 2násobku koncentrací v séru v době od 1 do 8 hodin po podání dávky. Ve studiích provedených na mladých potkanech a opicích nebyly u samců ani u samic pozorovány žádné účinky na vývoj kostí související s tofacitinibem při expozicích podobných expozicím, kterých bylo dosaženo schválenými dávkami u lidí.

Ve studiích na mladých zvířatech nebyla pozorována žádná zjištění související s tofacitinibem, která naznačují vyšší citlivost pediatrické populace ve srovnání s dospělými. Ve studii fertility u mladých potkanů nebyly po dosažení pohlavní zralosti zaznamenány žádné známky vývojové toxicity, žádné účinky na pohlavní zralost a žádné známky reprodukční toxicity (páření a fertilita). Ve studiích u jednoměsíčních mladých potkanů a 39týdenních mladých opic byly pozorovány účinky na imunitní a hematologické parametry související s tofacitinibem, které byly konzistentní s inhibicí JAK1/3 a JAK2. Tyto účinky byly reverzibilní a konzistentní s účinky pozorovanými také u dospělých zvířat při podobných expozicích.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

sorbitol (E420)
hyetelosa
kopovidon
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

acetát celulosy
hyprolosa (E 463)
hypromelosa 2910/6
oxid titaničitý (E 171)
triacetin
červený oxid železitý (E 172)

Potisk

šelak (E 904)
koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)
propylenglykol (E 1520)
černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvičky se 2 vysoušedly ze silikagelu a dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem obsahující 30 nebo 90 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Blistry s hliníkovou fólií / hliníkovou fólií potaženou PVC obsahující 7 tablet s prodlouženým uvolňováním. Jedno balení obsahuje 28 nebo 91 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. března 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 4. března 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

XELJANZ 1 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 1 mg tofacitinibu (jako tofacitinib-citrát).

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 2,39 mg propylenglykolu.

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 0,9 mg natrium-benzoátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tofacitinib je indikován k léčbě aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy (polyartritidy s revmatoidním faktorem pozitivním [RF+] nebo negativním [RF-] a rozšířené oligoartritidy) a juvenilní psoriatické artritidy (PsA) u pacientů ve věku 2 let a starších, kteří dostatečně neodpovídali na předchozí léčbu DMARD.

Tofacitinib lze podávat v kombinaci s methotrexátem (MTX) nebo v monoterapii v případě intolerance MTX nebo v případech, kde je pokračování léčby MTX nevhodné.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a dozorovat odborný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě onemocnění, pro která je tofacitinib indikován.

Dávkování

Tofacitinib lze používat v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem (MTX).

Doporučená dávka u pacientů ve věku 2 a více let vychází z následujících hmotnostních kategorií:

Tabulka 1: Dávka tofacitinibu pro pacienty s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a juvenilní PsA ve věku dvou a více let

Tělesná hmotnost (kg)	Režim dávkování
10–< 20	3,2 mg (3,2 ml perorálního roztoku) dvakrát denně
20–< 40	4 mg (4 ml perorálního roztoku) dvakrát denně
≥ 40	5 mg (5 ml perorálního roztoku nebo potahovaná tableta 5 mg) dvakrát denně

Pacienti o tělesné hmotnosti ≥ 40 kg léčeni tofacitinibem ve formě 5 ml perorálního roztoku dvakrát denně mohou být převedeni na tofacitinib ve formě 5mg potahované tablety dvakrát denně. Pacienti o hmotnosti < 40 kg nemohou být převedeni z tofacitinibu ve formě perorálního roztoku.

Úprava dávky

Při použití v kombinaci s MTX není nutná žádná úprava dávky

Přerušení a ukončení léčby

Z dostupných údajů vyplývá, že klinické zlepšení je pozorováno do 18 týdnů od zahájení léčby tofacitinibem. Pokračování léčby je nutno pečlivě zvážit u pacienta, který v tomto časovém rámci nevykazuje žádné klinické zlepšení.

Léčbu tofacitinibem je třeba přerušit, pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, a to až do jejího zvládnutí.

Přerušit léčbu může být nutné tehdy, je-li třeba upravit laboratorní abnormality související s dávkou zahrnující lymfopenii, neutropenii a anemii. Jak je popsáno v tabulkách 2, 3 a 4 níže, doporučení pro přechodné přerušení nebo trvalé ukončení léčby jsou uvedena podle závažnosti laboratorních abnormalit (viz bod 4.4).

Podávání se nedoporučuje zahajovat u pediatrických pacientů s absolutním počtem lymfocytů (ALC) nižším než 750 buněk/mm³.

Tabulka 2:Nízký absolutní počet lymfocytů

Nízký absolutní počet lymfocytů (ALC) (viz bod 4.4)	
Laboratorní hodnota (počet buněk/mm³)	Doporučení
ALC vyšší nebo roven 750	Dávka má být zachována.
ALC 500-750	Při přetrvávajícím (2 po sobě následující hodnoty v tomto rozmezí při rutinním testování) snížení v tomto rozmezí je třeba podávání přípravku omezit nebo přerušit, dokud nejsou ALC vyšší než 750. U pacientů užívajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně je třeba podávání přípravku přerušit. Pokud je ALC vyšší než 750, má se pokračovat v léčbě klinicky odpovídajícím způsobem.
ALC nižší než 500	Pokud je laboratorní hodnota potvrzena opakovaným testováním během 7 dnů, podávání přípravku je třeba ukončit.

Léčbu se nedoporučuje zahajovat u pediatrických pacientů s absolutním počtem neutrofilů (ANC) nižším než 1200 buněk/mm³.

Tabulka 3: Nízký absolutní počet neutrofilů

Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC) (viz bod 4.4)	
Laboratorní hodnota (počet buněk/mm³)	Doporučení
ANC vyšší než 1000	Dávka má být zachována.
ANC 500–1000	Při přetrvávajícím (2 po sobě následující hodnoty v tomto rozmezí při rutinním testování) snížení v tomto rozmezí je třeba podávání tofacitinibu omezit nebo přerušit, dokud není ANC vyšší než 1000. U pacientů užívajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně je třeba podávání přípravku přerušit. Pokud je ANC vyšší než 1000, má se pokračovat v léčbě klinicky odpovídajícím způsobem.
ANC nižší než 500	Pokud je laboratorní hodnota potvrzena opakovaným testováním během 7 dnů, podávání přípravku je třeba ukončit.

Léčbu se nedoporučuje zahajovat u pediatrických pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 10 g/dl.

Tabulka 4: Nízká hodnota hemoglobinu

Nízká hodnota hemoglobinu (viz bod 4.4)	
Laboratorní hodnota (g/dl)	Doporučení
Pokles menší nebo roven 2 g/dl a hodnota větší nebo rovna 9,0 g/dl	Dávka má být zachována.
Pokles větší než 2 g/dl nebo hodnota menší než 8,0 g/dl (potvrzeno opakovaným testováním)	Podávání přípravku je třeba přerušit, dokud se hodnoty hemoglobinu nenormalizují.

Interakce

Celkovou denní dávku tofacitinibu je třeba snížit na potahovanou tabletu 5 mg jednou denně nebo hmotnostní ekvivalent jednou denně u pacientů užívajících potahované tablety 5 mg nebo hmotnostní ekvivalent dvakrát denně u pacientů užívajících silné inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A4 (např. ketokonazol) a u pacientů užívajících souběžně 1 nebo více léčivých přípravků, které vedou ke středně silné inhibici CYP3A4 a zároveň k silné inhibici CYP2C19 (např. flukonazol) (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost tofacitinibu perorální roztok u starších pacientů nebyly stanoveny.

Porucha funkce jater

Tabulka 5: Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce jater

Kategorie poruchy funkce jater	Klasifikace	Úprava dávky při poruše funkce jater pro perorální roztok
Lehká	Child Pugh A	Není potřeba žádná úprava dávky.
Středně těžká	Child Pugh B	Dávku je třeba snížit na 5 mg nebo hmotnostní ekvivalent jednou denně v případě, že indikovaná dávka při normální funkci jater je 5 mg nebo hmotnostní ekvivalent dvakrát denně (viz bod 5.2).

Kategorie poruchy funkce jater	Klasifikace	Úprava dávky při poruše funkce jater pro perorální roztok
Těžká	Child Pugh C	Tofacitinib se nesmí podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Tabulka 6: Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin

Kategorie poruchy funkce ledvin	Clearance kreatininu	Úprava dávky při poruše funkce ledvin pro perorální roztok
Lehká	50–80 ml/min	Není potřeba žádná úprava dávky.
Středně těžká	30–49 ml/min	Není potřeba žádná úprava dávky.
Těžká (včetně pacientů podstupujících hemodialýzu)	< 30 ml/min	Dávku je třeba snížit na 5 mg nebo hmotnostní ekvivalent jednou denně v případě, že indikovaná dávka při normální funkci ledvin je 5 mg nebo hmotnostní ekvivalent dvakrát denně. Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba ponechat sníženou dávku, a to i po hemodialýze (viz bod 5.2).

Pediatrická populace (děti ve věku do 2 let)

Bezpečnost a účinnost tofacitinibu u dětí ve věku do 2 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tofacitinib perorální roztok se podává pomocí přiloženého adaptéru k zatlačení do lahvičky a stříkačky pro perorální dávkování.

Tofacitinib se podává perorálně spolu s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní tuberkulóza (TBC), závažné infekce jako sepse, nebo oportunní infekce (viz bod 4.4).
- Těžká porucha funkce jater (viz bod 4.2).
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tofacitinib lze u následujících pacientů používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby:

- pacienti ve věku 65 let a starší;
- pacienti s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze nebo jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory (např. pacienti, kteří jsou nebo bývali dlouhodobými kuřáky);
- pacienti s rizikovými faktory malignity (např. současná malignita nebo malignita v anamnéze).

Kombinace s jinou léčbou

Tofacitinib nebyl studován a jeho použití je třeba se vyhnout v kombinaci s biologickými léčivými, např. antagonisty TNF, antagonisty interleukinu (IL)-1R, antagonisty IL-6R, monoklonálními protilátkami anti-CD20, antagonisty IL-17, antagonisty IL-12/IL-23, antiintegriny, selektivními kostimulačními

modulátory a potentními imunosupresivy, např. azathioprinem, merkaptopurinem, cyklosporinem a takrolimem, a to kvůli možnosti zvýšené imunosuprese a zvýšenému riziku infekce.

V klinických studiích RA existovalo zvýšené riziko incidence nežádoucích účinků pro kombinaci tofacitinibu s MTX oproti použití tofacitinibu v monoterapii.

V klinických studiích tofacitinibu nebylo studováno použití tofacitinibu v kombinaci s inhibitory fosfodiesterázy 4.

Žilní tromboembolismus (VTE)

U pacientů užívajících tofacitinib byly pozorovány závažné příhody VTE, včetně plicní embolie (PE), z nichž některé byly fatální, a hluboké žilní trombózy (DVT). V randomizované peregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 50 let nebo starších a u kterých se vyskytoval alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, bylo pozorováno na dávce závislé zvýšené riziko VTE při podávání tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF (viz body 4.8 a 5.1).

V explorační *post hoc* analýze provedené v rámci této studie u pacientů se známými rizikovými faktory VTE byl výskyt následných VTE častěji pozorován u pacientů léčených tofacitinibem, kteří měli po 12měsíční léčbě hladinu D-dimeru $\geq 2 \times \text{ULN}$ (horní limit normy), oproti pacientům s hladinou D-dimeru $< 2 \times \text{ULN}$; to nebylo evidentní u pacientů léčených inhibitory TNF. Interpretace je omezena nízkým počtem příhod VTE a omezenou dostupností testu D-dimerů (hodnoceno pouze k výchozímu stavu, k 12. měsíci a na konci studie). U pacientů, kteří během studie neměli VTE, byly průměrné hladiny D-dimeru k 12. měsíci ve srovnání s výchozím stavem ve všech léčebných ramenech významně sníženy. Hladiny D-dimeru $\geq 2 \times \text{ULN}$ k 12. měsíci byly však pozorovány u přibližně 30 % pacientů bez následných příhod VTE, což naznačuje omezenou specifitu testování D-dimeru v této studii.

U pacientů s rizikovými faktory MACE nebo malignity (viz také bod 4.4 „Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (včetně infarktu myokardu)“ a „Malignity a lymfoproliferativní onemocnění“) se má tofacitinib používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby.

U pacientů s jinými rizikovými faktory VTE, než jsou rizikové faktory MACE nebo malignity, se má tofacitinib používat s opatrností. Mezi rizikové faktory VTE jiné než rizikové faktory MACE nebo malignity patří předchozí VTE, pacienti podstupující velké chirurgické výkony, imobilizace, užívání kombinované hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie, vrozená koagulopatie. V průběhu léčby tofacitinibem je nutné pravidelně vyhodnocovat, zda u pacienta nedošlo ke změnám v riziku VTE.

U pacientů s RA se známými rizikovými faktory pro VTE zvažte testování hladin D-dimeru přibližně po 12 měsících léčby. Pokud je výsledek testu D-dimeru $\geq 2 \times \text{ULN}$, před rozhodnutím o pokračování léčby tofacitinibem potvrďte, že klinické přínosy převažují nad riziky.

Pacienty vykazující známky a příznaky VTE je třeba ihned vyšetřit a je třeba ukončit podávání tofacitinibu u pacientů s podezřením na VTE bez ohledu na dávku či indikaci.

Trombóza retinální žíly

U pacientů léčených tofacitinibem byla hlášena trombóza retinální žíly (RVT) (viz bod 4.8). Pacienti musí být poučeni, aby v případě, že se u nich objeví příznaky naznačující RVT, okamžitě vyhledali lékařskou péči.

Závažné infekce

U pacientů užívajících tofacitinib byly hlášeny závažné a někdy fatální infekce v důsledku působení bakteriálních, mykobakteriálních, invazivních mykotických, virových nebo jiných oportunních patogenů (viz bod 4.8). Riziko oportunních infekcí je vyšší v asijských zeměpisných oblastech (viz

bod 4.8). Pacienti s revmatoidní artritidou užívající kortikosteroidy mohou být predisponováni k infekci.

Podávání tofacitinibu nesmí být zahájeno u pacientů s akutními infekcemi včetně infekcí lokalizovaných.

Před zahájením podávání tofacitinibu je nutné zvážit přínosy a rizika této léčby:

- u pacientů s rekurentními infekcemi,
- u pacientů s anamnézou závažné nebo oportunní infekce,
- u pacientů, kteří pobývali v oblastech endemických mykóz nebo takové oblasti navštívili,
- u pacientů, jejichž základní onemocnění je může predisponovat k rozvoji infekce.

Pacienty je třeba během léčby tofacitinibem i po jejím ukončení důkladně sledovat z hlediska rozvoje známek a příznaků infekce. Léčbu je třeba přerušit, pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, oportunní infekce nebo sepse. Pacient, u něhož se během léčby tofacitinibem rozvine nová infekce, musí podstoupit okamžité a kompletní diagnostické testování vhodné pro imunokompromitované pacienty, je třeba u něj zahájit odpovídající antimikrobiální léčbu a důkladně její sledovat.

Protože obecně existuje vyšší incidence infekcí u starších pacientů a populace s diabetem mellitem, při léčbě starších pacientů a u pacientů s diabetem mellitem je třeba dbát opatrnosti (viz bod 4.8). U pacientů ve věku 65 let a starších lze použít léčbu tofacitinibem, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby (viz bod 5.1).

Riziko infekce může být vyšší se zvyšujícím se stupněm lymfopenie; při hodnocení rizika infekce u jednotlivých pacientů je proto třeba vzít v úvahu počet lymfocytů. Kritéria přerušení léčby a sledování lymfopenie jsou uvedena v bodě 4.2.

Tuberkulóza

Před zahájením podávání tofacitinibu je nutno zvážit přínosy a rizika léčby u pacientů:

- kteří přišli do styku s TBC
- kteří pobývali nebo cestovali do oblastí s endemickým výskytem TBC.

Pacienti musí být před podáním tofacitinibu, a dle platných postupů také během něj, vyšetřeni a otestováni na přítomnost latentní nebo aktivní infekce.

Pacienti s latentní TBC, kteří mají pozitivní test, musí před podáním tofacitinibu být přeléčeni standardní antimykobakteriální terapií.

Před zahájením podávání tofacitinibu je třeba zvážit také antituberkulózní léčbu u pacientů s negativním testem na TBC, ale kteří mají v anamnéze latentní nebo aktivní TBC, u nichž nelze ověřit odpovídající přeléčení. Stejně je třeba postupovat i u pacientů s negativním testem, u nichž jsou přítomny rizikové faktory infekce TBC. V rámci rozhodování, zda je u jednotlivých pacientů zahájení antituberkulózní léčby vhodné, se doporučuje konzultace s lékařem specializovaným na léčbu TBC. Pacienty je třeba důkladně sledovat, zda se u nich neobjeví známky nebo příznaky TBC, a to včetně pacientů, kteří měli před zahájením léčby negativní testy na latentní infekci TBC.

Virová reaktivace

U pacientů dostávajících tofacitinib byly pozorovány případy virové reaktivace a reaktivace herpetického viru (např. herpes zoster) (viz bod 4.8).

Incidence pásového oparu se jeví vyšší u těchto pacientů léčených tofacitinibem:

- Japonci nebo Korejci,
- pacienti s ALC méně než 1000 buněk/mm³ (viz bod 4.2),
- pacienti s dlouhotrvající RA, kteří dříve obdrželi dvě nebo více biologických chorobu modifikujících antirevmatik (DMARD).

Vliv tofacitinibu na reaktivaci chronické virové hepatitidy není znám. Pacienti s pozitivním screeningem na hepatitidu B nebo C byli z klinických studií vyřazeni. Screening na virovou hepatitidu je třeba provést v souladu s klinickými postupy před zahájením léčby tofacitinibem.

Po uvedení přípravku na trh byl u pacientů s RA, kteří dostávali tofacitinib, hlášen nejméně jeden potvrzený případ progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). PML může být fatální a je nutné ji brát v úvahu při diferenční diagnostice u imunosuprimovaných pacientů s novým propuknutím nebo zhoršením neurologických symptomů.

Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (včetně infarktu myokardu)

U pacientů užívajících tofacitinib byly pozorovány závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (major adverse cardiovascular events, MACE).

V randomizované bezpečnostní studii po uvedení přípravku na trh byla u pacientů s RA ve věku 50 let nebo starších s nejméně jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem a léčených tofacitinibem pozorována zvýšená incidence infarktu myokardu ve srovnání s inhibitory TNF (viz body 4.8 a 5.1). U pacientů ve věku 65 let a starších, u aktivních nebo bývalých dlouhodobých kuřáků a u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze nebo jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory má být tofacitinib použit, pouze pokud není k dispozici jiná vhodná alternativa (viz bod 5.1).

Malignity a lymfoproliferativní onemocnění

Tofacitinib může ovlivňovat obranyschopnost organismu proti malignitám.

V randomizované bezpečnostní studii po uvedení přípravku na trh byla u pacientů s RA ve věku 50 let nebo starších s nejméně jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem a léčených tofacitinibem v porovnání s inhibitory TNF pozorována zvýšená incidence malignit, zejména NMSC (non-melanoma skin cancer; nemelanomový karcinom kůže), maligního nádorového onemocnění plic a lymfomu (viz body 4.8 a 5.1).

NMSC, maligní nádorová onemocnění plic a lymfomy byly u pacientů léčených tofacitinibem pozorovány i v jiných klinických studiích a po uvedení přípravku na trh.

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených tofacitinibem pozorovány i další malignity, včetně maligních nádorových onemocnění prsu, melanomu, maligních nádorových onemocnění prostaty a maligních nádorů pankreatu.

U pacientů ve věku 65 let a starších, u aktivních nebo bývalých dlouhodobých kuřáků a u pacientů s jinými rizikovými faktory pro vznik malignity (např. současná malignita nebo malignita v anamnéze, kromě úspěšně vyléčených nemelanomových nádorů kůže) by měl být tofacitinib použit, pouze pokud není k dispozici jiná vhodná alternativa (viz bod 5.1). U všech pacientů, zejména u těch se zvýšeným rizikem karcinomu kůže, se doporučuje provádět pravidelná kožní vyšetření (viz tabulka 7 v bodě 4.8).

Intersticiální plicní onemocnění

Opatrnost se doporučuje také u pacientů s anamnézou chronického onemocnění plic, jelikož mohou být náchylnější k infekcím. Případy intersticiálního plicního onemocnění (z nichž některé byly fatální) byly hlášeny u pacientů léčených tofacitinibem v klinických studiích RA a po uvedení přípravku na trh, ačkoli role inhibice Janus kinázy (JAK) v těchto případech není známa. Pacienti asijského původu

s RA jsou vystaveni vyššímu riziku intersticiálního plicního onemocnění, proto je třeba opatrnosti při léčbě těchto pacientů.

Gastrointestinální perforace

V klinických studiích byly hlášeny případy gastrointestinální perforace, ačkoli role inhibice JAK není u těchto příhod známa. Tofacitinib je třeba používat s opatrností u pacientů, kteří mohou mít zvýšené riziko gastrointestinální perforace (např. pacienti s anamnézou divertikulitidy, pacienti souběžně užívající kortikosteroidy a/nebo nesteroidní antiflogistika). Pacienty, u nichž se nově objeví abdominální známky a příznaky, je třeba okamžitě vyšetřit, aby byla včas identifikována gastrointestinální perforace.

Zlomeniny

U pacientů léčených tofacitinibem byly pozorovány zlomeniny.

Tofacitinib je třeba používat s opatrností u pacientů se známými rizikovými faktory pro zlomeniny, např. u starších pacientů, žen a pacientů, kteří užívají kortikosteroidy, bez ohledu na indikaci a dávkování.

Jaterní enzymy

Léčba tofacitinibem byla u některých pacientů spojena s častějším výskytem zvýšených hodnot jaterních enzymů (viz Testy jaterních enzymů v bodě 4.8). Při zvažování zahájení léčby tofacitinibem u pacientů se zvýšenou hladinou alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) je třeba dbát opatrnosti, zejména pokud je léčba zahájena v kombinaci s potenciálně hepatotoxickými léčivými přípravky, jako je MTX. Po zahájení léčby se doporučuje rutinní sledování jaterních testů a okamžité vyšetření příčiny jakéhokoli pozorovaného zvýšení hodnot jaterních enzymů, aby byly odhaleny možné případy polékové poškození jater. Pokud existuje podezření na polékové poškození jater, je třeba podávání tofacitinibu přerušit až do doby, dokud nebude tato diagnóza vyloučena.

Hypersenzitivita

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy hypersenzitivity spojené s podáváním tofacitinibu. Alergické reakce zahrnovaly angioedém a kopřivku; objevily se i závažné reakce. Pokud se objeví jakékoli závažné alergické nebo anafylaktické reakce, užívání tofacitinibu musí být okamžitě ukončeno.

Laboratorní parametry

Lymfocyty

Léčba tofacitinibem byla spojena se zvýšenou incidencí lymfopenie v porovnání s placebem. Počty lymfocytů nižší než 750 buněk/mm³ byly spojeny se zvýšenou incidencí závažných infekcí. Nedoporučuje se zahajovat léčbu tofacitinibem či v ní pokračovat u pacientů s potvrzeným počtem lymfocytů nižším než 750 buněk/mm³. Lymfocyty je třeba zkontrolovat na začátku léčby a následně každé 3 měsíce. Doporučené úpravy na základě počtu lymfocytů viz bod 4.2.

Neutrofily

Léčba tofacitinibem byla spojena se zvýšenou incidencí neutropenie (méně než 2000 buněk/mm³) v porovnání s placebem. Nedoporučuje se zahajovat léčbu tofacitinibem u dospělých pacientů s ANC nižším než 1000 buněk/mm³ a u pediatrických pacientů s ANC nižším než 1200 buněk/mm³. ANC je třeba zkontrolovat na začátku léčby, po 4 až 8 týdnech léčby a následně každé 3 měsíce. Doporučené úpravy na základě ANC viz bod 4.2.

Hemoglobin

Léčba tofacitinibem byla spojena se snížením hladiny hemoglobinu. Léčbu tofacitinibem se nedoporučuje zahajovat u dospělých pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 9 g/dl a u pediatrických pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 10 g/dl. Hemoglobin je třeba

zkontrolovat na začátku léčby, po 4 až 8 týdnech léčby a následně každé 3 měsíce. Doporučené úpravy na základě hladiny hemoglobinu viz bod 4.2.

Monitorování hladin lipidů

Léčba tofacitinibem byla spojena se zvýšením lipidových parametrů, jako jsou hladiny celkového cholesterolu, cholesterolu o nízké hustotě (LDL) a cholesterolu o vysoké hustotě (HDL). Maximální účinek byl obecně pozorován během 6 týdnů. Zhodnocení lipidových parametrů je třeba provést za 8 týdnů od zahájení léčby tofacitinibem. Pacienty je třeba léčit v souladu s klinickými postupy pro léčbu hyperlipidemie. Při terapii statinem může být zvýšení hladin celkového a LDL-cholesterolu spojené s léčbou tofacitinibem sníženo na hladiny před léčbou.

Hypoglykémie u pacientů léčených na diabetes

Po zahájení léčby tofacitinibem u pacientů dostávajících lék proti diabetu se objevila hlášení hypoglykémie. V případě, že dojde k hypoglykémii, může být nezbytná úprava dávky léku proti diabetu.

Vakcinace

Před zahájením léčby tofacitinibem se doporučuje všem pacientům, zejména pacientům s pJIA a jPsA, doplnit všechna očkování v souladu s aktuálními doporučeními pro očkování. Živé vakcíny se nedoporučuje podávat souběžně s tofacitinibem. Při rozhodování o použití živých vakcín je nutné vzít v úvahu preexistující imunosupresi u daného pacienta.

Profylaktické očkování proti pásovému oparu je třeba zvážit v souladu s doporučeními pro očkování. Zvláštní pozornost má být věnována pacientům s dlouhotrvající RA, kteří dříve dostávali dvě nebo více biologických DMARD. Pokud je podávána živá vakcína proti pásovému; má být podávána pouze pacientům s anamnézou planých neštovic nebo těm, kteří jsou séropozitivní na virus varicella zoster (VZV). V případě, že anamnéza planých neštovic je považována za pochybnou nebo nespolehlivou, doporučuje se provést vyšetření na přítomnost protilátek proti VZV.

Očkování živou vakcínou musí proběhnout alespoň 2 týdny, ale lépe 4 týdny před zahájením podávání tofacitinibu nebo v souladu s aktuálními doporučeními pro očkování týkajícími se imunomodulačních látek. Data o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami na pacienty užívající tofacitinib nejsou dostupná.

Pomocné látky

Propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,39 mg propylenglykolu v jednom ml.

Příklady expozice propylenglykolu na základě denních dávek (viz bod 4.2) jsou následující:

- Dávka 3,2 mg dvakrát denně perorálního roztoku XELJANZ 1 mg/ml podaná dítěti s hmotností od 10 kg do < 20 kg by vedla k expozici propylenglykolu 1,53 mg/kg/den.
- Dávka 4 mg dvakrát denně perorálního roztoku XELJANZ 1 mg/ml podaná dítěti s hmotností od 20 kg do < 40 kg by vedla k expozici propylenglykolu 0,96 mg/kg/den.
- Dávka 5 mg dvakrát denně perorálního roztoku XELJANZ 1 mg/ml podaná dítěti s hmotností ≥ 40 kg by vedla k expozici propylenglykolu 0,60 mg/kg/den.

Natrium-benzoát

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,9 mg natrium-benzoátu v jednom ml.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

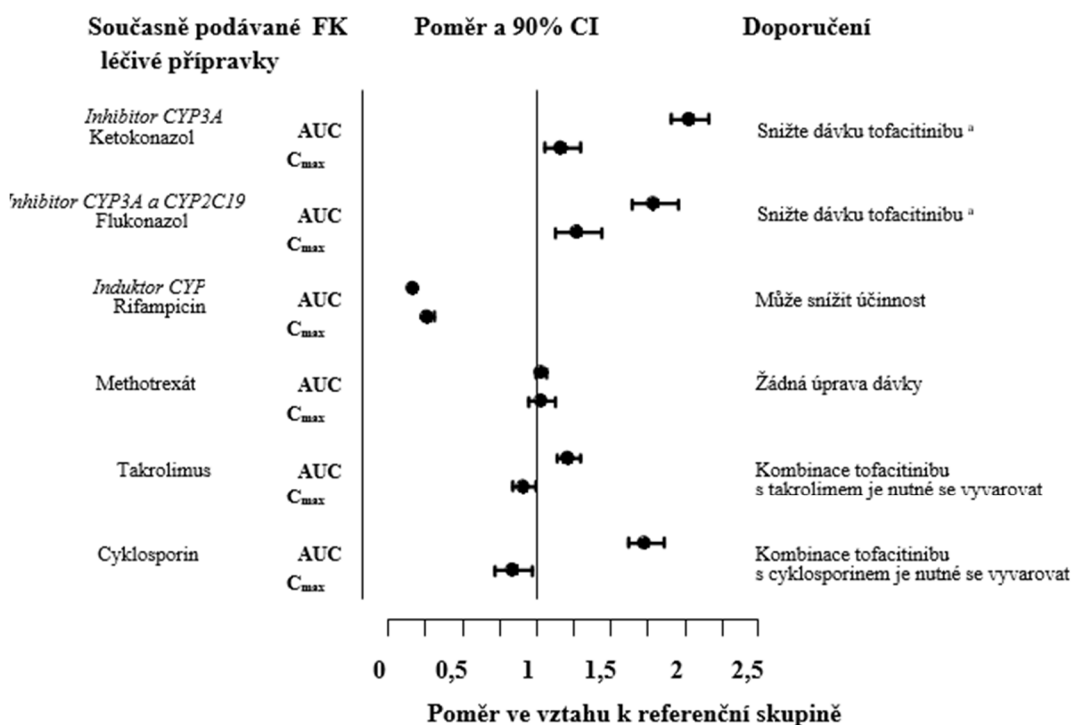
Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit farmakokinetiku (FK) tofacitinibu

Protože je tofacitinib metabolizován CYP3A4, je pravděpodobná interakce s léčivými přípravky inhibujícími nebo indukujícími CYP3A4. Expozice tofacitinibu je zvýšená, pokud je podáván současně s potentními inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem) nebo pokud je podáván v rámci souběžné (konkomitantní) léčby s jedním či více léčivými přípravky vedoucími jak ke střední inhibici CYP3A4 tak i k silné inhibici CYP2C19 (např. flukonazolem), (viz bod 4.2).

Expozice tofacitinibu je snížena, pokud je podáván současně s potentními induktory CYP (např. rifampicinem). Není pravděpodobné, že by inhibitory CYP2C19 samotného nebo P-glykoproteinu významně ovlivňovaly FK tofacitinibu.

Současné podávání s ketokonazolem (potentním inhibitorem CYP3A4), flukonazolem (středně potentním inhibitorem CYP3A4 a potentním inhibitorem CYP2C19), takrolimem (mírným inhibitorem CYP3A4) a cyklosporinem (středně potentním inhibitorem CYP3A4) zvýšilo AUC tofacitinibu, zatímco rifampicin (potentní induktor CYP) snížil AUC tofacitinibu. Současné podávání tofacitinibu s potentními induktory CYP (např. rifampicinem) může vést ke ztrátě nebo snížení klinické odpovědi (viz obrázek 1). Současné podávání potentních induktorů CYP3A4 s tofacitinibem se nedoporučuje. Současné podávání s ketokonazolem a flukonazolem zvýšilo C_{max} tofacitinibu, zatímco takrolimus, cyklosporin a rifampicin C_{max} tofacitinibu snížily. Současné podávání s MTX 15–25 mg jednou týdně nemělo u pacientů s RA žádný vliv na FK tofacitinibu (viz obrázek 1).

Obrázek 1. Vliv jiných léčivých přípravků na FK tofacitinibu



Poznámka: Referenční skupinou je podávání samotného tofacitinibu

^a Dávku tofacitinibu je třeba snížit na potahovanou tabletu 5 mg jednou denně nebo hmotnostní ekvivalent perorálního roztoku u pacientů užívajících 5 mg nebo hmotnostní ekvivalent dvakrát denně (viz bod 4.2).

Potenciál tofacitinibu ovlivnit FK jiných léčivých přípravků

Souběžné podávání tofacitinibu nemělo u zdravých dobrovolnic vliv na FK perorální antikoncepce, levonorgestrelu ani ethinylestradiolu

Současné podávání tofacitinibu s MTX 15–25 mg jednou týdně u pacientů s RA snížilo u MTX AUC o 10 % a C_{max} o 13 %. Míra snížení expozice MTX neopodstatňuje úpravu individualizovaného dávkování MTX.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné odpovídající a dobře kontrolované studie o podávání tofacitinibu těhotným ženám. Bylo prokázáno, že tofacitinib má u potkanů a králíků teratogenní účinky a má vliv na porod a peri-/postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Podávání tofacitinibu v těhotenství je z preventivních důvodů kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženám ve fertilním věku je třeba doporučit, aby během léčby tofacitinibem a nejméně 4 týdny po poslední dávce používaly účinnou antikoncepci.

Kojení

Na základě publikovaných údajů se tofacitinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Účinky tofacitinibu na kojené dítě nejsou z publikované literatury a z údajů zjištěných po uvedení na trh známy a jsou omezeny na malý počet případů bez kauzální souvislosti s nežádoucími účinky. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Podávání tofacitinibu během kojení je z preventivních důvodů kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Oficiální studie potenciálního účinku na lidskou fertilitu nebyly provedeny. Tofacitinib zhoršuje fertilitu samic potkanů, nikoli však fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tofacitinib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Revmatoidní artritida

Nejčastější závažné nežádoucí účinky byly závažné infekce (viz bod 4.4). Nejčastější závažné infekce hlášené u tofacitinibu v populaci všech expozic tofacitinibu, u níž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, byly pneumonie (1,7 %), herpes zoster (0,6 %), infekce močových cest (0,4 %), flegmóna (0,4 %), divertikulitida (0,3 %) a apendicitida (0,2 %). Mimo jiné byly s užíváním tofacitinibu hlášeny oportunní infekce, tuberkulóza a jiné mykobakteriální infekce, kryptokoková infekce, histoplazmóza, kandidóza jícnu, multidermatomální herpes zoster, cytomegalovirová infekce, infekce virem BK a listerióza. Někteří pacienti uváděli spíše diseminované než lokalizované onemocnění. Při užívání tofacitinibu se mohou objevit i jiné závažné infekce, které nebyly hlášeny v klinických studiích (např. kokcidioidomykóza).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky během prvních 3 měsíců ve dvojité zaslepených, placebem nebo MTX kontrolovaných klinických studiích byly bolest hlavy (3,9 %), infekce horních cest dýchacích (3,8 %), virová infekce horních cest dýchacích (3,3 %), průjem (2,9 %), nauzea (2,7 %) a hypertenze (2,2 %).

Podíl pacientů, kteří přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům během prvních 3 měsíců dvojité, zaslepených, placebem nebo MTX kontrolovaných studií byl 3,8 % u pacientů užívajících tofacitinib. Nejčastější infekce vedoucí k přerušení léčby během prvních 3 měsíců v kontrolovaných klinických studiích byly herpes zoster (0,19 %) a pneumonie (0,15 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže pocházejí z klinických studií s pacienty s RA, PsA a UC a jsou uváděny podle kategorií třídy orgánových systémů (SOC) a frekvence definované pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Pneumonie Chřipka Herpes zoster Infekce močových cest Sinusitida Bronchitida Nazofaryngitida Faryngitida	Tuberkulóza Divertikulitida Pyelonefritida Flegmóna Herpes simplex Virová gastroenteritida Virová infekce	Sepse Urosepse Diseminovaná TBC Bakteriemie Pneumonie způsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumokoková pneumonie Bakteriální pneumonie Infekce způsobená cytomegaloviry Bakteriální artritida	Tuberkulóza centrálního nervového systému Kryptokoková meningitida Nekrotizující fasciitida Encefalitida Stafylokoková bakteriemie Infekce způsobená <i>Mycobacteriu m avium complex</i> Infekce způsobené atypickými mykobakterie mi	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Karcinom plic Nemelanomové karcinomy kůže	Lymfom		
Poruchy krve a lymfatické ho systému	Lymfopenie Anemie	Leukopenie Neutropenie			
Poruchy imunitního systému					Hypersenzitivita* Angioedém* Kopřivka*
Poruchy metabolismu a výživy		Dyslipidemie Hyperlipidemie Dehydratace			
Psychiatrické poruchy		Insomnie			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Parestezie			
Srdeční poruchy		Infarkt myokardu			
Cévní poruchy	Hypertenze	Žilní tromboembolismus **			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Dyspnoe Kongesce sliznice vedlejších nosních dutin			

Třída orgánových systémů	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha Zvracení Průjem Nauzea Gastritida Dyspepsie				
Poruchy jater a žlučových cest		Steatóza jater Zvýšená hladina jaterních enzymů Zvýšená hladina aminotransferázy Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	Abnormální funkční jaterní test		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka Akne	Erytém Pruritus			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Otok kloubu Tendinitida	Muskuloskeletální bolest		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	Pyrexie Únava			
Vyšetření	Zvýšená kreatinfosfokináz a v krvi	Zvýšený kreatinin v krvi Zvýšený cholesterol v krvi Zvýšený lipoprotein o nízké hustotě Zvýšená tělesná hmotnost			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Distenze vazů Distenze svalu			

*Spontánně hlášené údaje

**Žilní tromboembolismus zahrnuje PE, DVT a trombózu retinální žíly

Popis vybraných nežádoucích účinků

Žilní tromboembolismus

Revmatoidní artritida

V rozsáhlé (n = 4 362) randomizované studii bezpečnosti po registraci přípravku u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, u kterých se vyskytoval nejméně jeden další kardiovaskulární (CV) rizikový faktor, byl VTE pozorován se zvýšenou incidencí a se závislostí na dávce u pacientů léčených tofacitinibem v porovnání s inhibitory TNF (viz bod 5.1). Většina těchto příhod byla závažná a některé byly fatální. Míra incidence (95% CI) pro PE při léčbě tofacitinibem

5 mg dvakrát denně byla 0,17 (0,08–0,33) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byla 0,50 (0,32–0,74) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF byla 0,06 (0,01–0,17) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků. V porovnání s inhibitory TNF byl poměr rizik (HR) pro PE při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 2,93 (0,79–10,83) a při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 8,26 (2,49–27,43) (viz bod 5.1). U pacientů léčených tofacitinibem, u kterých byla pozorována PE, měla většina (97 %) rizikové faktory VTE.

Celkové infekce

Revmatoidní artritida

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 byly ve skupinách s monoterapií tofacitinibem četnosti infekcí během 0–3 měsíců u dávky 5 mg dvakrát denně (celkem 616 pacientů) 16,2 % (100 pacientů) a u dávky 10 mg dvakrát denně (celkem 642 pacientů) 17,9 % (115 pacientů) v porovnání s 18,9 % (23 pacientů) ve skupině s placebem (celkem 122 pacientů). V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s léčbou DMARD na pozadí byly ve skupinách s terapií tofacitinibem plus DMARD četnosti infekcí během 0–3 měsíců u dávky 5 mg dvakrát denně (celkem 973 pacientů) 21,3 % (207 pacientů) a u dávky 10 mg dvakrát denně (celkem 969 pacientů) 21,8 % (211 pacientů) v porovnání s 18,4 % (103 pacientů) ve skupině s placebem plus DMARD (celkem 559 pacientů).

Nejčastěji hlášené infekce byly infekce horních cest dýchacích (3,7 %) a nazofaryngitida (3,2 %).

Celková četnost incidence infekcí v populaci všech expozičních tofacitinibu, u níž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, (celkem 4867 pacientů) byla 46,1 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků (43,8 pacienta u dávky 5 mg dvakrát denně a 47,2 pacienta u dávky 10 mg dvakrát denně). U pacientů na monoterapii (celkem 1750) byla u dávky 5 mg dvakrát denně četnost 48,9 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků a u dávky 10 mg dvakrát denně četnost 41,9 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků. U pacientů s DMARD na pozadí (celkem 3117) byla u dávky 5 mg dvakrát denně četnost 41,0 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků a u dávky 10 mg dvakrát denně četnost 50,3 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků.

Závažné infekce

Revmatoidní artritida

V 6měsíčních a 24měsíčních kontrolovaných klinických studiích byla četnost závažných infekcí ve skupině s dávkou tofacitinibu 5 mg dvakrát denně v monoterapii 1,7 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků. Ve skupině s dávkou tofacitinibu 10 mg dvakrát denně v monoterapii byla četnost 1,6 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků, ve skupině s placebem byla četnost 0 příhod na 100 pacientoroků a ve skupině s MTX byla četnost 1,9 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků.

Ve studiích trvajících 6, 12 a 24 měsíců byly četnosti závažných infekcí ve skupině s dávkou tofacitinibu 5 mg dvakrát denně plus DMARD 3,6 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků a ve skupině s dávkou 10 mg dvakrát denně plus DMARD 3,4 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků v porovnání s 1,7 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem plus DMARD.

V populaci všech expozičních tofacitinibu, u níž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, byly celkové četnosti závažných infekcí ve skupině s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 2,4 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků a ve skupině s 10 mg dvakrát denně 3,0 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků. Nejčastější závažné infekce zahrnovaly pneumonii, herpes zoster, infekci močových cest, flegmónu, gastroenteritidu a divertikulitidu. Byly hlášeny případy oportunních infekcí (viz bod 4.4). e třeba dbát opatrnosti (viz bod 4.4).

V rozsáhlé (n = 4 362) randomizované studii bezpečnosti po registraci přípravku u pacientů s RA ve věku 50 let a starších, u kterých se vyskytoval nejméně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byl u pacientů léčených tofacitinibem v porovnání s inhibitory TNF pozorován na dávce závislý nárůst závažných infekcí (viz bod 4.4).

Míra incidence (95% CI) pro závažné infekce při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně byla 2,86 (2,41; 3,37) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byla 3,64 (3,11; 4,23) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF byla 2,44 (2,02; 2,92) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků. V porovnání s inhibitory TNF byl poměr rizik (HR) pro závažné infekce při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 1,17 (0,92; 1,50) a při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 1,48 (1,17; 1,87).

Virová reaktivace

Pacienti léčení tofacitinibem, kteří pocházejí z Japonska nebo Koreje, nebo pacienti s dlouhotrvající RA, kteří dříve obdrželi dva nebo více biologických DMARD, nebo pacienti s ALC méně než 1000 buněk/mm³ nebo pacienti léčení 10 mg dvakrát denně mohou mít zvýšené riziko výskytu pásového oparu (viz bod 4.4).

V rozsáhlé (n = 4362) randomizované peregistrační studii bezpečnosti u pacientů s RA, kteří byli ve věku 50 let a starší a u kterých se vyskytoval minimálně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, bylo pozorováno zvýšení případů infekce virem herpes zoster u pacientů léčených tofacitinibem v porovnání s inhibitory TNF. Četnost incidence (95% CI) infekce herpes zoster ve skupině s tofacitinibem 5 mg podávaných dvakrát denně byla 3,75 (3,22; 4,34) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, ve skupině s tofacitinibem 10 mg podávaných dvakrát denně 3,94 (3,38; 4,57) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a ve skupině s inhibitory TNF 1,18 (0,90; 1,52) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků.

Laboratorní testy

Lymfocyty

V kontrolovaných klinických studiích RA se u 0,3 % pacientů potvrdilo snížení ALC pod 500 buněk/mm³ a u ALC mezi 500 a 750 buněk/mm³ u 1,9 % pacientů při kombinaci podávání dávek 5 mg dvakrát denně a 10 mg dvakrát denně.

V populaci s RA, u níž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, se u 1,3 % pacientů potvrdilo snížení ALC pod 500 buněk/mm³ a u ALC mezi 500 a 750 buněk/mm³ u 8,4 % pacientů při kombinaci podávání dávek 5 mg dvakrát denně a 10 mg dvakrát denně.

Potvrzené ALC nižší než 750 buněk/mm³ byly spojeny se zvýšenou incidencí závažných infekcí (viz bod 4.4).

Neutrofily

V kontrolovaných klinických studiích RA se u 0,08 % pacientů potvrdilo snížení ANC pod 1000 buněk/mm³ při kombinaci podávání dávek 5 mg dvakrát denně a 10 mg dvakrát denně. V žádné léčebné skupině nebyl potvrzen pokles ANC pod 500 buněk/mm³. Neexistoval žádný jasný vztah mezi neutropenií a výskytem závažných infekcí.

V populaci s RA, u níž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, zůstávaly vzorec a incidence potvrzeného snížení ANC konzistentní s těmi pozorovanými v kontrolovaných klinických studiích (viz bod 4.4).

Testy jaterních enzymů

Méně často bylo pozorováno potvrzené zvýšení jaterních enzymů více než 3násobně nad horní limit normy (3× ULN) u pacientů s RA. U těchto pacientů se zvýšením jaterních enzymů vedla úprava léčebného režimu, např. snížení dávky současně podávaných DMARD, přerušení podávání tofacitinibu nebo snížení dávky tofacitinibu, ke snížení nebo normalizaci jaterních enzymů.

V kontrolované části studie RA fáze 3 s monoterapií (0–3 měsíců), (studie I, viz bod 5.1) bylo pozorováno zvýšení ALT větší než 3× ULN u 1,65 % pacientů dostávajících placebo, u 0,41 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a 0 % pacientů dostávajících 10 mg

tofacitinibu dvakrát denně. V této studii bylo pozorováno zvýšení AST větší než $3 \times \text{ULN}$ u 1,65 % pacientů dostávajících placebo, u 0,41 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a u 0 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně.

Ve studii RA fáze 3 s monoterapií (0–24 měsíců), (studie VI, viz bod 5.1) bylo pozorováno zvýšení ALT větší než $3 \times \text{ULN}$ u 7,1 % pacientů dostávajících MTX, u 3,0 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a u 3,0 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně. V této studii bylo pozorováno zvýšení AST větší než $3 \times \text{ULN}$ u 3,3 % pacientů dostávajících MTX, u 1,6 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a u 1,5 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně.

V kontrolované části studií RA fáze 3 s DMARD na pozadí (0–3 měsíce), (ve studiích II–V viz bod 5.1), byla pozorována zvýšení ALT větší než $3 \times \text{ULN}$ u 0,9 % pacientů dostávajících placebo, u 1,24 % dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a u 1,14 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně. V těchto studiích bylo pozorováno zvýšení AST větší než $3 \times \text{ULN}$ u 0,72 % pacientů dostávajících placebo, u 0,5 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu dvakrát denně a u 0,31 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně.

V dlouhodobých prodloužených studiích RA v monoterapii bylo pozorováno zvýšení ALT větší než $3 \times \text{ULN}$ u 1,1 % pacientů dostávajících 5 mg tofacitinibu a u 1,4 % pacientů dostávajících 10 mg tofacitinibu dvakrát denně. Zvýšení AST větší než $3 \times \text{ULN}$ bylo pozorováno u < 1,0 % obou skupin užívající jak 5 mg, tak 10 mg tofacitinibu dvakrát denně.

V dlouhodobých prodloužených studiích RA s DMARD na pozadí bylo pozorováno zvýšení ALT větší než $3 \times \text{ULN}$ u 1,8 % a 1,6 % pacientů dostávajících tofacitinib 5 mg a 10 mg dvakrát denně. Zvýšení AST větší než $3 \times \text{ULN}$ bylo pozorováno u < 1,0 % obou skupin užívající jak tofacitinib 5 mg, tak 10 mg dvakrát denně.

V rozsáhlé ($n = 4362$) randomizované peregistrační studii bezpečnosti u pacientů s RA, kteří byli ve věku 50 let a starší a u kterých se vyskytoval minimálně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, bylo pozorováno zvýšení ALT větší nebo rovno $3 \times \text{ULN}$ u 6,01 % pacientů dostávajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně, u 6,54 % pacientů dostávajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně a u 3,77 % pacientů dostávajících inhibitory TNF. Zvýšení AST větší nebo rovno $3 \times \text{ULN}$ bylo pozorováno u 3,21 % pacientů dostávajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně, u 4,57 % pacientů dostávajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně a u 2,38 % pacientů dostávajících inhibitory TNF.

Lipidy

V kontrolovaných, dvojité zaslepených klinických studiích s RA bylo zvýšení hladin lipidových parametrů (celkový cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triacylglyceroly) prvně stanoveno za jeden měsíc po zahájení léčby tofacitinibem. V tomto časovém bodě bylo pozorováno zvýšení, které následně zůstávalo stabilní.

Změny hladin lipidových parametrů od zahájení až do ukončení studie (6–24 měsíců) v kontrolovaných klinických studiích u RA jsou shrnuty níže:

- Průměrná hladina LDL cholesterolu se zvýšila o 15 % v ramenu s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a o 20 % v ramenu s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně ve 12. měsíci a vzrostla o 16 % v ramenu s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a o 19 % v ramenu s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně ve 24. měsíci.
- Průměrná hladina HDL cholesterolu se zvýšila o 17 % v ramenu s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a o 18 % v ramenu s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně ve 12. měsíci a vzrostla o 19 % v ramenu s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a o 20 % v ramenu s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně ve 24. měsíci.

Po vysazení léčby tofacitinibem se hladiny lipidů vrátily k výchozí hodnotě.

Průměrné poměry LDL cholesterolu / HDL cholesterolu a poměry apolipoproteinu B (ApoB) / ApoA1 byly u pacientů léčených tofacitinibem v podstatě nezměněny.

V kontrolované klinické studii RA došlo v odpovědi na léčbu statinem ke vzestupu LDL cholesterolu a snížení ApoB na hladiny před léčbou.

V populacích s RA, u nichž byla hodnocena dlouhodobá bezpečnost, zůstávalo zvýšení parametrů lipidů konzistentní se zvýšením pozorovaným v kontrolovaných klinických studiích.

V rozsáhlé (n = 4362) randomizované peregistrační studii bezpečnosti u pacientů s RA, kteří byli ve věku 50 let a starší a u kterých se vyskytoval minimálně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byly pozorovány změny lipidových parametrů od výchozího stavu do 24. měsíce, které jsou shrnuty níže:

- Průměrná hladina LDL cholesterolu se ve 12. měsíci zvýšila o 13,80 % u pacientů dostávajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně, o 17,04 % u pacientů dostávajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně a o 5,50 % u pacientů dostávajících inhibitor TNF. Ve 24. měsíci bylo zvýšení 12,71 %, 18,14 % a 3,64 % v daném pořadí.
- Průměrná hladina HDL cholesterolu ve 12. měsíci se zvýšila o 11,71 % u pacientů dostávajících tofacitinib 5 mg dvakrát denně, o 13,63 % u pacientů dostávajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně a o 2,82 % u pacientů dostávajících inhibitor TNF. Ve 24. měsíci bylo zvýšení 11,58 %, 13,54 % a 1,42 % v daném pořadí.

Infarkt myokardu

Revmatoidní artritida

Ve velké randomizované bezpečnostní studii (n=4362) po uvedení přípravku na trh u pacientů s RA ve věku 50 let nebo starších s nejméně jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byla incidence (95% CI) nefatálního infarktu myokardu při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 0,37 (0,22, 0,57) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 0,33 (0,19, 0,53) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF 0,16 (0,07, 0,31) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků. Bylo hlášeno jen malé množství fatálních infarktů myokardu a jejich četnost byla podobná u pacientů léčených tofacitinibem ve srovnání s inhibitory TNF (viz body 4.4 a 5.1). Studie vyžadovala minimální počet 1500 pacientů sledovaných po dobu 3 let.

Malignity vyjma NMSC

Revmatoidní artritida

Ve velké randomizované bezpečnostní studii (n=4362) po uvedení přípravku na trh u pacientů s RA ve věku 50 let nebo starších s nejméně jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byla incidence (95% CI) maligního nádorového onemocnění plic při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 0,23 (0,12, 0,40) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 0,32 (0,18, 0,51) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF 0,13 (0,05, 0,26) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků (viz body 4.4 a 5.1). Studie vyžadovala minimální počet 1500 pacientů sledovaných po dobu 3 let.

Incidence (95% CI) lymfomů při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně byla 0,07 (0,02, 0,18) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 0,11 (0,04, 0,24) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF 0,02 (0,00, 0,10) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a juvenilní PsA

Nežádoucí účinky u pacientů s JIA v programu klinického vývoje byly konzistentní, pokud jde o typ a frekvenci, s těmi, které byly pozorovány u dospělých pacientů s RA, s výjimkou některých infekcí (chřipka, faryngitida, sinusitida, virová infekce) a gastrointestinálních nebo celkových poruch (bolest břicha, nauzea, zvracení, pyrexie, bolesti hlavy, kašel), které byly častější u pediatrické populace s JIA. Nejčastější současně používané csDMARD bylo MTX (1. den užívalo MTX 156 ze

157 pacientů s csDMARD), a proto nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se bezpečnostního profilu tofacitinibu používaného současně s jinými csDMARD.

Infekce

Ve dvojitě zaslepené části pivotního hodnocení fáze 3 (studie JIA-I) byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem infekce (44,3 %). Infekce byly obecně mírné až středně závažné.

V populaci, u níž byla hodnocena integrovaná bezpečnost, mělo 7 pacientů během léčby tofacitinibem ve sledovaném období (až 28 dní po poslední dávce hodnoceného přípravku) závažné infekce, což představuje četnost incidence 1,92 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků: pneumonie, epidurální empyém (se sinusitidou a subperiosteálním abscesem), pilonidální cysta, apendicitida, pyelonefritida způsobená infekcí *Escherichia*, absces končetiny a infekce močových cest.

V populaci, u níž byla hodnocena integrovaná bezpečnost, měli 3 pacienti ve sledovaném časovém okně nezávažné příhody herpes zoster, což představuje četnost incidence 0,82 pacienta s příhodami na 100 pacientoroků. U jednoho (1) dalšího pacienta se mimo sledované časové okno vyskytla příhoda závažného herpes zoster.

Jaterní příhody

Pacienti v pivotní studii JIA museli mít hladiny AST a ALT nižší než 1,5násobek horního limitu normy, aby byli způsobilí k zařazení. V populaci, u níž byla hodnocena integrovaná bezpečnost, byli 2 pacienti se zvýšením ALT ≥ 3 násobek ULN při 2 po sobě jdoucích návštěvách. Ani jedna příhoda nesplňovala kritéria Hyova zákona. Oba pacienti byli průběžně léčeni MTX a každá příhoda odezněla po vysazení MTX a trvalém vysazení tofacitinibu.

Laboratorní testy

Změny v laboratorních testech u pacientů s JIA v programu klinického vývoje byly konzistentní se změnami pozorovanými u dospělých pacientů s RA. Pacienti v pivotní studii JIA museli mít počet trombocytů $\geq 100\,000$ buněk/mm³, aby byli způsobilí k zařazení, tudíž nejsou k dispozici žádné informace o pacientech s JIA s počtem trombocytů $< 100\,000$ buněk/mm³ před zahájením léčby tofacitinibem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje sledovat u pacientů známky a příznaky nežádoucích účinků. Na předávkování tofacitinibem neexistuje žádné specifické antidotum. Léčba má být symptomatická a podpůrná.

Farmakokinetické údaje u zdravých dobrovolníků až do jednorázové dávky 100 mg včetně naznačují, že více než 95 % podané dávky se eliminuje do 24 hodin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutické skupiny: imunosupresiva, inhibitory Janus kináz (JAK); ATC kód: L04AF01

Mechanismus účinku

Tofacitinib je potentní, selektivní inhibitor rodiny JAK. V enzymatických analýzách tofacitinib inhibuje JAK1, JAK2, JAK3 a v menším rozsahu TyK2. Na rozdíl od toho má tofacitinib vůči jiným kinázám v lidském genomu vyšší stupeň selektivity. V lidských buňkách tofacitinib preferenčně inhibuje signalizaci heterodimerními cytokinovými receptory, které se asociují s JAK3 a/nebo JAK1 s funkční selektivitou nad cytokinovými receptory, které signalizují prostřednictvím párů JAK2. Inhibice JAK1 a JAK3 tofacitinibem zeslabuje signalizaci interleukinů (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) a interferonů typu I a II, což povede k modulaci imunitní a zánětlivé odpovědi.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s RA byla léčba tofacitinibem až po dobu 6 měsíců spojena s redukcí cirkulujících NK (natural killer) buněk CD16/56+ závislou na dávce, s odhadovanou maximální redukcí nastávající přibližně za 8–10 týdnů po zahájení léčby. Tyto změny obecně pominuly během 2–6 týdnů po přerušení léčby. Léčba tofacitinibem byla spojena se zvýšením počtu B-buněk závislým na dávce. Změny v počtu cirkulujících T-lymfocytů a podskupin T-lymfocytů (CD3+, CD4+ a CD8+) byly malé a nekonzistentní.

Po dlouhodobé léčbě (medián trvání léčby tofacitinibem je přibližně 5 let) vykazovaly počty CD4+ medián poklesu o 28 % a CD8+ medián poklesu o 27 % oproti výchozí hodnotě. V kontrastu k pozorovanému poklesu po krátkodobém dávkování vykazovaly počty NK buněk CD16/56+ medián nárůstu o 73 % oproti výchozí hodnotě. Počty CD19+ B-buněk nevykazovaly po dlouhodobé léčbě tofacitinibem žádné další zvýšení. Všechny tyto změny podskupin lymfocytů se po dočasném přerušení léčby vrátily na výchozí hodnotu. Nebyly přítomny žádné známky vztahu mezi závažnými nebo oportunními infekcemi nebo pásovým oparem a počtem podskupin lymfocytů (sledování absolutního počtu lymfocytů viz bod 4.2).

Změny celkových sérových hladin IgG, IgM a IgA během 6měsíčního podávání tofacitinibu u pacientů s RA byly malé, nebyly závislé na dávce a byly podobné těm, které byly pozorované u pacientů na placebo, což je známkou chabé systémové humorální suprese.

Po léčbě tofacitinibem u pacientů s RA bylo pozorováno rychlé snížení hladiny sérového C-reaktivního proteinu (CRP), které se během podávání přípravku udržovalo. Změny CRP pozorované u léčby tofacitinibem se během 2 týdnů po jejím přerušení nevrátily k původnímu stavu, což svědčí pro delší dobu trvání farmakodynamické aktivity ve srovnání s poločasem tohoto přípravku.

Vakcínové studie

V kontrolované klinické studii pacientů s RA začínajících s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně nebo s placebem byl počet respondérů na vakcínu chřipky v obou skupinách podobný: tofacitinib (57 %) a placebo (62 %). U pneumokokové polysacharidové vakcíny byl počet respondérů následující: 32 % pacientů dostávajících tofacitinib i MTX; 62 % u monoterapie tofacitinibem; 62 % u monoterapie MTX a 77 % u placeba. Klinický význam této skutečnosti není znám, nicméně podobné výsledky byly získány v samostatné studii s vakcínou proti chřipce a s pneumokokovými polysacharidovými vakcínami u pacientů podstupujících dlouhodobou léčbu tofacitinibem v dávce 10 mg dvakrát denně.

Kontrolovaná studie byla prováděna u pacientů s RA s MTX na pozadí, kteří byli imunizováni živou atenuovanou vakcínou herpetického viru 2 až 3 týdny před zahájením 12týdenní léčby tofacitinibem v dávce 5 mg dvakrát denně nebo placebem. U pacientů léčených tofacitinibem i placebem byly za 6 týdnů pozorovány známky humorálně a buněčně zprostředkované odpovědi na VZV. Tyto odpovědi byly podobné těm, které byly pozorovány u zdravých dobrovolníků starších 50 let. Pacient bez předchozí anamnézy varicelové infekce a bez protilátek proti varicele ve výchozím bodě zaznamenal diseminaci kmene varicely z vakcíny 16 dnů po očkování. Podávání tofacitinibu bylo přerušeno a pacient se po léčbě standardními dávkami antivirotického léčivého přípravku uzdravil. Tento pacient měl následně silnou, avšak opožděnou humorální a buněčnou odpověď na vakcínu (viz bod 4.4).

Klinická odpověď

Program tofacitinibu fáze 3 pro JIA sestával z jednoho dokončeného hodnocení fáze 3 (studie JIA-I [A3921104]) a jednoho probíhajícího dlouhodobého prodlouženého (LTE) hodnocení (A3921145). V těchto studiích byly zahrnuty následující podskupiny s JIA: pacienti buď s polyartritidou RF+ nebo RF-, rozšířenou oligoartritidou, nebo systémovou JIA s aktivní artritidou a bez aktuálních systémových příznaků (dále jen soubor údajů pJIA) a dvě samostatné podskupiny pacientů s juvenilní PsA a artritidou spojenou s entezitidou (ERA). Do populace s pJIA, u níž byla sledována účinnost, však byly zahrnuty pouze podskupiny buď s polyartritidou RF+ nebo RF-, nebo rozšířenou oligoartritidou; výsledky pozorované v podskupině pacientů se systémovou JIA s aktivní artritidou a bez aktuálních systémových příznaků byly neprůkazné. Pacienti s juvenilní PsA jsou zahrnuti jako samostatná podskupina, u níž byla sledována účinnost. Pacienti s ERA nebyli do analýzy účinnosti zahrnuti.

Všichni způsobilí pacienti ve studii JIA-I dostávali nezaslepeně tofacitinib 5 mg potahované tablety dvakrát denně nebo hmotnostní ekvivalent tofacitinibu ve formě perorálního roztoku dvakrát denně po dobu 18 týdnů (úvodní fáze); pacienti, kteří dosáhli alespoň odpovědi JIA ACR30 na konci nezaslepené fáze, byli randomizováni (1 : 1) buď na aktivní tofacitinib 5 mg potahované tablety nebo tofacitinib perorální roztok, nebo na placebo ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované fázi trvající 26 týdnů. Pacienti, kteří nedosáhli odpovědi JIA ACR30 na konci nezaslepené úvodní fáze nebo u nichž kdykoli došlo k jediné epizodě vzplanutí onemocnění, byli ze studie vyřazeni. Do nezaslepené úvodní fáze bylo zařazeno celkem 225 pacientů. Z nich bylo 173 (76,9 %) pacientů způsobilých k randomizaci do dvojitě zaslepené fáze buď na aktivní tofacitinib 5 mg potahované tablety nebo hmotnostní ekvivalent tofacitinibu ve formě perorálního roztoku dvakrát denně (n = 88), nebo na placebo (n = 85). Ve skupině s tofacitinibem bylo 58 (65,9 %) pacientů a ve skupině s placebem bylo 58 (68,2 %) pacientů, kteří během dvojitě zaslepené fáze užívali MTX, což bylo podle protokolu povoleno, ale nikoli vyžadováno.

Do dvojitě zaslepené fáze studie bylo randomizováno a do níže uvedených analýz účinnosti zahrnuto 133 pacientů s pJIA [s polyartritidou RF+ nebo RF- a rozšířenou oligoartritidou] a 15 pacientů s juvenilní PsA.

Známky a příznaky

Ve 44. týdnu došlo ke vzplanutí u významně menšího podílu pacientů s pJIA ve studii JIA-I léčených tofacitinibem ve formě 5mg potahovaných tablet dvakrát denně nebo hmotnostním ekvivalentem tofacitinibu ve formě perorálního roztoku dvakrát denně než u pacientů léčených placebem. Významně větší podíl pacientů s pJIA léčených tofacitinibem ve formě 5mg potahovaných tablet nebo tofacitinibem ve formě perorálního roztoku dosáhl ve 44. týdnu odpovědi JIA ACR30, 50 a 70 ve srovnání s pacienty léčenými placebem (tabulka 8).

Výskyt vzplanutí onemocnění a výsledky JIA ACR30/50/70 byly ve prospěch tofacitinibu 5 mg dvakrát denně ve srovnání s placebem napříč subtypy JIA, tj. polyartritida RF+, polyartritida RF-, rozšířená oligoartritida a jPsA, a byly konzistentní s výsledky pro celkovou populaci studie.

Výskyt vzplanutí onemocnění a výsledky JIA ACR30/50/70 byly ve prospěch tofacitinibu 5 mg dvakrát denně ve srovnání s placebem u pacientů s pJIA, kteří dostávali tofacitinib 5 mg dvakrát denně při současném užívání MTX v 1. den [n = 101 (76 %)], a u těch, kteří byli na monoterapii tofacitinibem [n = 32 (24 %)]. Navíc výskyt vzplanutí onemocnění a výsledky JIA ACR30/50/70 byly také ve prospěch tofacitinibu 5 mg dvakrát denně ve srovnání s placebem u pacientů s pJIA, kteří měli předchozí zkušenost s bDMARD [n = 39 (29 %)], i u těch, kteří neměli předchozí zkušenost s bDMARD [n = 94 (71 %)].

Ve studii JIA-I ve 2. týdnu nezaslepené úvodní fáze byla odpověď JIA ACR30 u pacientů s pJIA 45,03 %.

Tabulka 8: Primární a sekundární cílové parametry účinnosti u pacientů s pJIA ve 44. týdnu* ve studii JIA-I (všechny p-hodnoty < 0,05)

Primární cílový parametr (s kontrolou chyb typu I)	Léčebná skupina	Četnost výskytu	Rozdíl (%) oproti placebu (95% CI)
Výskyt vzplanutí onemocnění	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně (N = 67)	28 %	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Placebo (N = 66)	53 %	
Sekundární cílové parametry (s kontrolou chyb typu I)	Léčebná skupina	Četnost odpovědi	Rozdíl (%) oproti placebu (95% CI)
JIA ACR30	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně (N = 67)	72 %	24,7 (8,50; 40,8)
	Placebo (N = 66)	47 %	
JIA ACR50	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně (N = 67)	67 %	20,2 (3,72; 36,7)
	Placebo (N = 66)	47 %	
JIA ACR70	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně (N = 67)	55 %	17,4 (0,65; 34,0)
	Placebo (N = 66)	38 %	
Sekundární cílový parametr (s kontrolou chyb typu I)	Léčebná skupina	Průměr LS (SEM)	Rozdíl oproti placebu (95% CI)
Změna indexu postižení CHAQ oproti výchozí hodnotě dvojité zaslepené fáze	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně (N = 67; n = 46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Placebo (N = 66; n = 31)	0,00 (0,04)	

ACR = kritéria American College of Rheumatology; CHAQ = dotazník k hodnocení zdravotního stavu v dětství; CI = konfidenční interval; LS = nejmenší čtverce; n = počet pacientů s pozorováním při návštěvě; N = celkový počet pacientů; SEM = standardní chyba průměrné hodnoty

* Dvojité zaslepená fáze trvající 26 týdnů je od 18. týdne až do 44. týdne, počínaje dnem randomizace.

Cílové parametry s kontrolou chyb typu I jsou testovány v tomto pořadí: vzplanutí onemocnění, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, index postižení CHAQ.

Ve dvojité zaslepené fázi vykazovala každá ze složek odpovědi JIA ACR větší zlepšení oproti výchozí hodnotě nezasepené fáze (1. den) ve 24. týdnu a 44. týdnu u pacientů s pJIA léčených perorálním roztokem tofacitinibu v dávce 5 mg dvakrát denně nebo hmotnostním ekvivalentem dvakrát denně ve srovnání s těmi, kteří dostávali placebo ve studii JIA-I.

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

Změny fyzických funkcí ve studii JIA-I byly měřeny indexem postižení CHAQ. Průměrná změna indexu postižení CHAQ oproti výchozí hodnotě dvojité zaslepené fáze u pacientů s pJIA byla ve 44. týdnu významně nižší u tofacitinibu 5 mg potahované tablety dvakrát denně nebo hmotnostního ekvivalentu tofacitinibu ve formě perorálního roztoku dvakrát denně ve srovnání s placebem

(tabulka 8). Výsledky průměrné změny indexu postižení CHAQ oproti výchozí hodnotě dvojité zaslepené fáze byly ve prospěch tofacitinibu 5 mg dvakrát denně ve srovnání s placebem napříč subtypy JIA, tj. polyartritida RF+, polyartritida RF-, rozšířená oligoartritida a jPsA, a byly konzistentní s výsledky pro celkovou populaci.

Dlouhodobá kontrolovaná bezpečnostní data pro RA

Studie ORAL Surveillance (A3921133) byla velká (n=4362) randomizovaná studie s aktivní kontrolou zaměřená na sledování bezpečnosti po uvedení přípravku na trh u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let nebo starších, kteří měli nejméně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor (kardiovaskulární rizikové faktory byly definovány jako: aktivní kuřáctví cigaret, diagnóza hypertenze, diabetes mellitus, rodinná anamnéza předčasné ischemické choroby srdeční, anamnéza onemocnění koronárních tepen včetně prodělané revaskularizace, provedení bypassu koronární arterie, infarkt myokardu, srdeční zástava, nestabilní angina pectoris, akutní koronární syndrom a přítomnost extraartikulárního onemocnění souvisejícího s RA, např. nodulů, Sjögrenova syndromu, anémie u chronických onemocnění, plicní manifestace). Většina (více než 90 %) pacientů užívajících tofacitinib, kteří byli současnými nebo bývalými kuřáky, kouřila více než 10 let s mediánem 35,0 (současní kuřáci) a 39,0 (bývalí kuřáci) roků kouření. Pacienti museli mít při vstupu do studie stabilní dávku methotrexátu. V průběhu studie bylo možné dávku upravovat.

Pacienti byli randomizováni k nezaslepené léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně, s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně nebo s inhibítorem TNF (inhibitor TNF byl buď etanercept 50 mg jednou týdně, nebo adalimumab 40 mg jednou za dva týdny) v poměru 1:1:1. Společné primární cílové parametry byly potvrzený výskyt malignity vyjma NMSC a potvrzený výskyt závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody (MACE). Kumulativní incidence a statistické hodnocení cílových parametrů byly zaslepené. Jednalo se o studii založenou na sledování výskytu příhod, která také vyžaduje účast minimálně 1500 pacientů sledovaných po dobu 3 let. Kvůli známkám žilních tromboembolických příhod (VTE) závislým na dávce byla léčba tofacitinibem 10 mg dvakrát denně ukončena a tito pacienti byli převedeni na léčbu 5 mg dvakrát denně. U pacientů z ramene s dávkou tofacitinibu 10 mg dvakrát denně byla data získaná před změnou dávky i po ní analyzována v jejich původním rameni léčby.

Studie nesplnila kritérium non-inferiority pro primární porovnání kombinovaných dávek tofacitinibu s inhibítorem TNF, neboť horní hranice 95% CI pro HR překročila předem specifikované kritérium non-inferiority 1,8 pro prokázané MACE a prokázané malignity vyjma NMSC.

Výsledky pro adjudikované MACE, adjudikované malignity vyjma NMSC a další vybrané příhody jsou uvedeny níže.

MACE (včetně infarktu myokardu) a žilní tromboembolismus

U pacientů léčených tofacitinibem byla ve srovnání s inhibítorem TNF pozorována zvýšená incidence nefatálních infarktů myokardu. U pacientů léčených tofacitinibem byl v porovnání s TNF inhibitory pozorován na dávce závislý nárůst příhod VTE (viz body 4.4 a 4.8).

Tabulka 9: Incidence a poměr rizik pro MACE, infarkt myokardu a žilní tromboembolismus

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně ^a	Tofacitinib souhrnně ^b	Inhibitor TNF (TNFi)
MACE^c				
IR (95% CI) na 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) vs TNFi	1,24 (0,81–1,91)	1,43 (0,94–2,18)	1,33 (0,91–1,94)	
Fatální IM^c				
IR (95% CI) na 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) vs TNFi	0,00 (0,00–Inf)	1,03 (0,21–5,11)	0,50 (0,10–2,49)	
Nefatální IM^c				

IR (95% CI) na 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) vs TNFi	2,32 (1,02–5,30)	2,08 (0,89–4,86)	2,20 (1,02–4,75)	
VTE^d				
IR (95% CI) na 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) vs. TNFi	1,66 (0,76–3,63)	3,52 (1,74–7,12)	2,56 (1,30–5,05)	
PE^d				
IR (95% CI) na 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) vs. TNFi	2,93 (0,79–10,83)	8,26 (2,49–27,43)	5,53 (1,70–18,02)	
DVT^d				
IR (95% CI) na 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) vs. TNFi	1,54 (0,60–3,97)	2,21 (0,90–5,43)	1,87 (0,81–4,30)	

^a Skupina s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně zahrnuje i data od pacientů, kteří byli při úpravě studie převedeni z dávky tofacitinibu 10 mg dvakrát denně na dávku 5 mg dvakrát denně.

^b Kombinace skupin s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a tofacitinibem 10 mg dvakrát denně.

^c Na základě příhod, ke kterým došlo během léčby nebo do 60 dnů od jejího ukončení.

^d Na základě příhod, ke kterým došlo během léčby nebo do 28 dnů od jejího ukončení.

Zkratky: MACE = závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody, IM = infarkt myokardu, VTE = žilní tromboembolismus, PE = plicní embolie, DVT = hluboká žilní trombóza, TNF = tumor nekrotizující faktor, IR = míra incidence, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti, PY = pacientorok, Inf = nekonečno

Pomocí vícerozměrného Coxova modelu se zpětným výběrem byly identifikovány následující prediktivní faktory pro rozvoj fatálního či nefatálního infarktu myokardu: věk ≥ 65 let, mužské pohlaví, aktivní nebo dřívější kuřáctví, anamnéza diabetu, anamnéza koronární nemoci (která zahrnuje infarkt myokardu, koronární srdeční nemoc, stabilní anginu pectoris nebo výkony na koronárních tepnách) (viz body 4.4 a 4.8).

Malignity

U pacientů léčených tofacitinibem byla ve srovnání s inhibitory TNF pozorována zvýšená incidence malignit vyjma NMSC, především maligních nádorů plic, lymfomů a NMSC.

Tabulka 10: Incidence a poměr rizik pro malignity^a

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně ^b	Tofacitinib souhrnně ^c	Inhibitor TNF (TNFi)
Malignity vyjma NMSC				
IR (95% CI) na 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) vs TNFi	1,47 (1,00–2,18)	1,48 (1,00–2,19)	1,48 (1,04–2,09)	
Maligní nádorové onemocnění plic				
IR (95% CI) na 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) vs TNFi	1,84 (0,74–4,62)	2,50 (1,04–6,02)	2,17 (0,95–4,93)	
Lymfom				
IR (95% CI) na 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) vs TNFi	3,99 (0,45–35,70)	6,24 (0,75–51,86)	5,09 (0,65–39,78)	
NMSC				
IR (95% CI) na 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) vs. TNFi	1,90 (1,04–3,47)	2,16 (1,19–3,92)	2,02 (1,17– 3,50)	
----------------------	------------------	------------------	-------------------	--

^a Pro malignity vyjma NMSC, maligního nádorového onemocnění plic a lymfomu na základě příhod, ke kterým došlo během léčby nebo po jejím ukončení až do konce studie. Pro NMSC na základě příhod, které se vyskytnou při léčbě nebo do 28 dnů po ukončení léčby.

^b Skupina s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně zahrnuje i data od pacientů, kteří byli při úpravě studie převedeni z dávky tofacitinibu 10 mg dvakrát denně na dávku 5 mg dvakrát denně.

^c Kombinace skupin s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a tofacitinibem 10 mg dvakrát denně.

Zkratky: NMSC = nemelanomový karcinom kůže, TNF = tumor nekrotizující faktor, IR = míra incidence, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti, PY = pacientorok

Pomocí vícerozměrného Coxova modelu se zpětným výběrem byly identifikovány následující prediktivní faktory pro rozvoj malignity vyjma NMSC: věk ≥ 65 let a aktivní nebo dřívější kuřáctví (viz body 4.4. a 4.8).

Mortalita

U pacientů léčených tofacitinibem ve srovnání s inhibitory TNF byla pozorována zvýšená mortalita. Hlavními příčinami mortality byly kardiovaskulární příhody, infekce a malignity.

Tabulka 11: Míra incidence a poměr rizik pro mortalitu^a

	Tofacitinib 5 mg dvakrát denně	Tofacitinib 10 mg dvakrát denně ^b	Všechn tofacitinib ^c	Inhibitor TNF (TNFi)
Mortalita (všech příčin)				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Fatální infekce				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Fatální KV příhody				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Fatální malignity				
IR (95% CI) na 100 pacientoroků	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) vs. TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Na základě příhod, ke kterým došlo během léčby nebo do 28 dnů od jejího ukončení.

^b Do skupiny léčené tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byli zahrnuti i pacienti, kteří byli z tofacitinibu 10 mg dvakrát denně kvůli změně ve studii převedeni na tofacitinib 5 mg dvakrát denně.

^c Kombinovaný tofacitinib 5 mg dvakrát denně a tofacitinib 10 mg dvakrát denně.

Zkratky: TNF = tumor nekrotizující faktor, IR = míra incidence, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti, KV = kardiovaskulární, Inf = nekonečno

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

FK profil tofacitinibu je charakterizován rychlou absorpcí (vrcholové koncentrace v plazmě jsou dosaženy do 0,5–1 hodiny), rychlou eliminací (poločas ~ 3 hodiny) a zvýšením systémové expozice úměrně dávce. Ustálených koncentrací je dosaženo za 24–48 hodin s nevýznamnou akumulací při podávání dvakrát denně.

Absorpce a distribuce

Tofacitinib se dobře absorbuje s biologickou dostupností 74 % po perorálním podání. Současné podávání tofacitinibu s velmi tučným jídlem nevedlo k žádným změnám AUC, zatímco hodnota C_{max} se snížila o 32 %. V klinické studii byl tofacitinib podáván bez ohledu na jídlo.

Po intravenózním podání je distribuční objem 87 l. Přibližně 40 % cirkulujícího tofacitinibu je navázáno na plazmatické bílkoviny. Tofacitinib se přednostně váže na albumin a nezdá se, že by se vázal na α 1-kyselé glykoprotein. Tofacitinib se rovnoměrně distribuuje mezi erytrocyty a plazmou.

Biotransformace a eliminace

Mechanismus clearance je přibližně ze 70 % jaterním metabolismem a ze 30 % vylučováním nezměněného léčiva ledvinami. Metabolismus tofacitinibu je primárně zprostředkován CYP3A4 s malým přispěním CYP2C19. Ve studii s radioaktivně značeným lékem podávaným lidským subjektům bylo více než 65 % celkové cirkulující radioaktivity připisováno nezměněnému léčivu a zbývajících 35 % bylo připisováno 8 metabolitům, každému patřilo méně než 8 % celkové radioaktivity. Všechny metabolity byly pozorovány u zvířecích druhů a předpokládá se, že mají méně než 10násobně slabší potenci inhibovat JAK1/3 než tofacitinib. Nebyly detekovány žádné známky stereokonverze u lidských vzorků. Farmakokinetická aktivita tofacitinibu je připisována mateřské molekule. *In vitro* je tofacitinib substrátem pro MDR1, nikoliv pro protein rezistence karcinomu prsu (BCRP), OATP1B1/1B3 nebo OCT1/2.

Porucha funkce ledvin

Subjekty s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) měly o 37 % vyšší AUC, subjekty se středně těžkou poruchou (clearance kreatininu 30–49 ml/min) měly o 43 % vyšší AUC a subjekty s těžkou poruchou (clearance kreatininu < 30 ml/min) měly o 123 % vyšší AUC oproti subjektům s normální funkcí ledvin (viz bod 4.2). U subjektů s terminálním stadiem renálního onemocnění (ESRD) byl podíl dialýzy na celkové clearance tofacitinibu relativně malý. Po jedné dávce 10 mg byla průměrná AUC u subjektů s ESRD na základě koncentrací měřených v nedialyzačním den přibližně o 40 % (90% intervaly spolehlivosti: 1,5–95 %) vyšší v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. V klinické studii nebyl tofacitinib hodnocen u pacientů s výchozími hodnotami clearance kreatininu (stanovenými podle Cockcroft-Gaultovy rovnice) menšími než 40 ml/min (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Subjekty s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) měly o 3 % vyšší AUC a subjekty se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) měly o 65 % vyšší AUC v porovnání se subjekty s normální funkcí jater. V klinické studii nebyl tofacitinib hodnocen u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C) ani u pacientů s pozitivním screeningem na hepatitidu B nebo C (viz body 4.2 a 4.4).

Interakce

Tofacitinib není inhibitorem nebo induktorem následujících CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4) a není inhibitorem následujících UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7). Tofacitinib není inhibitorem MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 nebo MRP v klinicky významných koncentracích.

Farmakokinetika u pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

Populační FK analýza založená na výsledcích jak tofacitinibu 5 mg potahované tablety dvakrát denně, tak hmotnostního ekvivalentu perorálního roztoku tofacitinibu dvakrát denně ukázala, že clearance i distribuční objem tofacitinibu u pacientů s JIA klesaly s poklesem tělesné hmotnosti. Z dostupných údajů vyplynulo, že neexistují žádné klinicky relevantní rozdíly v expozici tofacitinibu (AUC) na

základě věku, rasy, pohlaví, typu pacienta nebo výchozí závažnosti onemocnění. Variabilita mezi subjekty (% variační koeficient) v (AUC) byla odhadnuta na přibližně 24 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V neklinických studiích byly pozorovány účinky na imunitní a hematopoetický systém, které byly připisovány farmakologickým vlastnostem tofacitinibu (inhibice JAK). Při klinicky relevantních dávkách byly pozorovány sekundární účinky imunosuprese, např. bakteriální a virové infekce a lymfom. Lymfom byl pozorován u 3 z 8 dospělých opic při 6- nebo 3násobku hladiny klinické expozice tofacitinibu (nevázaná AUC u lidí při dávce 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně) a u 0 ze 14 mladých opic při 5- nebo 2,5násobku hladiny klinické expozice 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně. Expozice při hladině bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) lymfomu byla u opic přibližně při 1- nebo 0,5násobku hladiny klinické expozice 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně. Další nálezy při dávkách překračujících expozice u člověka zahrnovaly účinky na jaterní a gastrointestinální systém.

Na základě výsledků série *in vitro* a *in vivo* testů na genetické mutace a chromozomální aberace není tofacitinib mutagenní ani genotoxický.

Karcinogenní potenciál tofacitinibu byl hodnocen v 6měsíční transgenní rasH2 studii karcinogenity u myši a 2leté studii karcinogenity u potkanů. Tofacitinib nebyl u myši karcinogenní až do expozice odpovídající 38- nebo 19násobku hladiny klinické expozice při 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně. U potkanů byly pozorovány benigní testikulární intersticiální (Leydigovy) buněčné nádory: benigní nádory z Leydigových buněk u potkanů nejsou spojeny s rizikem nádorů Leydigových buněk u lidí. U samic potkanů byly při expozicích vyšších nebo rovných 83- nebo 41násobku hladiny klinické expozice při 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně pozorovány hibernomy (malignity hnědé tukové tkáně). U samic potkanů byly při 187- nebo 94násobné hladině klinické expozice při 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně pozorovány benigní thymomy.

Bylo prokázáno, že tofacitinib má u potkanů a králíků teratogenní účinky a u potkanů má účinky na samičí fertilitu (snížená četnost březosti; snížené počty žlutých tělísek, implantačních míst a vitálních plodů; a zvýšení časných resorpcí), porod a peri-/postnatální vývoj. Tofacitinib nemá žádné účinky na samčí fertilitu, motilitu spermií ani jejich koncentraci. Tofacitinib se vylučoval do mléka laktujících potkanů v koncentracích odpovídajících přibližně 2násobku koncentrací v séru v době od 1 do 8 hodin po podání dávky. Ve studiích provedených na mladých potkanech a opicích nebyly u samců ani u samic pozorovány žádné účinky na vývoj kostí související s tofacitinibem při expozicích podobných expozicím, kterých bylo dosaženo schválenými dávkami u lidí.

Ve studiích na mladých zvířatech nebyla pozorována žádná zjištění související s tofacitinibem, která naznačují vyšší citlivost pediatrické populace ve srovnání s dospělými. Ve studii fertility u mladých potkanů nebyly po dosažení pohlavní zralosti zaznamenány žádné známky vývojové toxicity, žádné účinky na pohlavní zralost a žádné známky reprodukční toxicity (páření a fertilita). Ve studiích u jednoměsíčních mladých potkanů a 39týdenních mladých opic byly pozorovány účinky na imunitní a hematologické parametry související s tofacitinibem, které byly konzistentní s inhibicí JAK1/3 a JAK2. Tyto účinky byly reverzibilní a konzistentní s účinky pozorovanými také u dospělých zvířat při podobných expozicích.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aroma vinných hroznů [obsahující propylenglykol (E 1520), glycerol (E 422) a přírodní aroma]
Kyselina chlorovodíková
Kyselina mléčná (E 270)
Čištěná voda
Natrium-benzoát (E 211)
Sukralosa (E 955)
Xylitol (E 967)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření

Zlikvidujte po 60 dnech od prvního otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původní lahvičce a obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílé HDPE lahvičky o objemu 250 ml obsahující 240 ml perorálního roztoku, s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem s PP vložkou uzavřenou hliníkovou folií pomocí tepelné indukce a 5ml stříkačka pro perorální dávkování se stupnicí 3,2 ml; 4 ml a 5 ml.

Systém uzavírání obalu zahrnuje také adaptér z nízkohustotního polyetyleny (LDPE) k zatlačení do lahvičky (PIBA).

Velikost balení: každé balení obsahuje jednu lahvičku, jeden adaptér k zatlačení do lahvičky a jednu stříkačku pro perorální dávkování.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1178/015

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. března 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 4. března 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Německo

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se před uvedením přípravku XELJANZ na trh v jednotlivých členských státech musí dohodnout s příslušným národním regulačním orgánem na obsahu a podobě edukačního programu, včetně způsobu komunikace, distribuci edukačních materiálů a dalších aspektů programu. MAH zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek XELJANZ uveden na trh, zdravotničtí pracovníci, u nichž se očekává, že budou předepisovat přípravek XELJANZ, obdrželi edukační

materiály.

Hlavním cílem programu je zvýšit povědomí o rizicích léčivého přípravku, zejména pokud jde o závažné infekce, žilní tromboembolismus (hlubokou žilní trombózu [DVT] a plicní embolii [PE]), kardiovaskulární riziko (kromě infarktu myokardu [IM]), IM, herpes zoster, tuberkulózu (TBC) a další oportunní infekce (včetně lymfomu a karcinomu plic), malignity, gastrointestinální perforace, intersticiální plicní onemocnění a laboratorní abnormality.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek XELJANZ uveden na trh, všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti /pečovatelé, u nichž se očekává, že budou předepisovat nebo používat přípravek XELJANZ, budou mít přístup nebo jim budou poskytnuty následující edukační materiály:

- Edukační materiál pro lékaře
- Informace pro pacienty

Edukační materiál pro lékaře má obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Instrukce pro zdravotnické pracovníky
- Kontrolní seznam pro předepisující lékaře
- Kartou pacienta
- Odkaz na webové stránky s edukačními materiály a kartou pacienta

Instrukce pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující klíčová sdělení:

- Důležité informace o nežádoucích účincích, na něž se další opatření k minimalizaci rizik zaměřují (např. závažnost, četnost, doba mezi podáním přípravku a nástupem reakce, vratnost nežádoucího účinku apod.)
- Podrobnosti o populaci s vyšší pravděpodobností nežádoucích účinků, na něž se další opatření k minimalizaci rizik zaměřují (tj. kontraindikace, rizikové faktory, zvýšené riziko interakcí s určitou léčivou látkou)
- Podrobnosti o populaci s vyšším pravděpodobností VTE, kardiovaskulárním rizikem včetně MI a malignit (včetně lymfomu a karcinomu plic)
- Podrobnosti o použití přípravku XELJANZ u pacientů ve věku 65 let a starších, včetně informace o specifických rizicích u této populace (např. závažné infekce, infarkt myokardu, malignity, mortalita z jakékoli příčiny) a podrobnosti k minimalizaci rizik tofacitinibu v klinické praxi u pacientů ve věku 65 let a starších, tj. doporučení, že tofacitinib se má používat u pacientů ve věku 65 let a starších pouze tehdy, když není k dispozici vhodná alternativní léčba
- Podrobnosti o tom, jak minimalizovat bezpečnostní rizika pomocí monitoringu a následných opatření (tj. kdo může lék užívat, co dělat, co nedělat, jaký druh pacientů bude nejpravděpodobněji postižen, kdy omezit nebo zastavit předepisování / užívání, jak přípravek podávat, kdy zvýšit či snížit dávku v závislosti na výsledcích laboratorních testů, subjektivních a objektivních příznacích atd.)
- Podrobnosti, o tom, jak minimalizovat riziko VTE, kardiovaskulární riziko včetně MI a riziko malignit (včetně lymfomu, karcinomu plic a NMSC) v klinické praxi; tj.:
 - VTE: Tofacitinib je třeba používat s opatrností u pacientů se známými rizikovými faktory VTE.
 - MACE a IM: U pacientů ve věku 65 let a starších, pacientů, kteří kouří nebo v minulosti dlouhodobě kouřili, a pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze nebo jinými kardiovaskulárními riziky se má tofacitinib používat pouze tehdy, když není k dispozici vhodná alternativní léčba

- Malignity: U pacientů ve věku 65 let a starších, pacientů, kteří kouří nebo v minulosti dlouhodobě kouřili, a pacientů s jinými rizikovými faktory malignit (např. aktuální malignita nebo malignita v anamnéze jiná než úspěšně léčený nemelanomový kožní karcinom) má být tofacitinib používán pouze tehdy, když není k dispozici vhodná alternativní léčba
- Dávkování udržovací léčby UC: Udržovací léčba dávkou 10 mg tofacitinibu dvakrát denně se nedoporučuje u pacientů s UC, u kterých jsou známy rizikové faktory VTE, MACE a malignity, pokud je k dispozici vhodná alternativní léčba.
- Jak pacienty zaškolit v užívání přípravku
- Jak zvládnout možné nežádoucí účinky
- Informace o registrech BSRBR, ARTIS, RABBIT, BIODABASER, registrech UC a o registrech juvenilní psoriatické artritidy a polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy (pJIA) a juvenilní psoriatické artritidy a proč je důležité do nich přispívat. Je nutné doplnit všechna očkování před léčbou v souladu s doporučeními, protože s tofacitinibem se souběžně nemají podávat živé vakcíny

Kontrolní seznam pro předepisující lékaře musí obsahovat následující klíčová sdělení:

- Seznam vyšetření, která mají být provedena během počátečního screeningu a udržovací léčby pacienta
- Očkování, která mají být provedena před zahájením léčby
- Zvláštní poznámka o skutečnosti, že byl pacient informován a rozumí tomu, že tofacitinib je kontraindikován během těhotenství a kojení a že ženy ve fertilním věku mají během léčby tofacitinibem a nejméně 4 týdny po poslední dávce používat účinnou antikoncepci
- Poměr přínosů a rizik pro tofacitinib má být probrán s pacientem. Pacientovi má být předána a vysvětlena karta pacienta
- Důležitá souběžná onemocnění, u kterých je během užívání přípravku XELJANZ doporučena vyšší opatrnost, a situace, kdy přípravek XELJANZ nesmí být podáván
- Pokyny k minimalizaci rizika kardiovaskulárních příhod včetně IM a malignit (včetně lymfomu, karcinomu plic a NMSC), tj.:
 - MACE a MI: U pacientů ve věku 65 let a starších, pacientů, kteří kouří nebo v minulosti dlouhodobě kouřili, a pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze nebo jinými kardiovaskulárními riziky má být tofacitinib používán pouze tehdy, když není k dispozici vhodná alternativní léčba
 - Malignity: U pacientů ve věku 65 let a starších, pacientů, kteří kouří nebo v minulosti dlouhodobě kouřili, a pacientů s jinými rizikovými faktory malignit (např. aktuální malignita nebo malignita v anamnéze jiná než úspěšně léčený nemelanomový kožní karcinom) má být tofacitinib používán pouze tehdy, když není k dispozici vhodná alternativní léčba
 - Pokyn, že u pacientů ve věku 65 let a starších má být tofacitinib používán pouze tehdy, když není k dispozici vhodná alternativní léčba
- Seznam souběžné léčby, která se vylučuje s užíváním přípravku XELJANZ
- Nutnost probrat s pacienty rizika spojená s užíváním přípravku XELJANZ, zejména pokud jde o mortalitu z jakékoli příčiny, infekce, žilní tromboembolismus (hlubokou žilní trombózu [DVT] a plicní embolii [PE]), kardiovaskulární riziko (kromě IM), IM, herpes zoster, tuberkulózu (TBC) a další oportunní infekce, malignity (včetně lymfomu a karcinomu plic), gastrointestinální perforace, intersticiální plicní onemocnění a laboratorní abnormality
- Nutnost sledovat jakékoli subjektivní a objektivní příznaky a laboratorní odchylky, které mohou pomoci včas rozpoznat výše uvedené nežádoucí účinky

Karta pacienta musí obsahovat následující klíčová sdělení:

- Varování pro zdravotnické pracovníky, že pacient užívá přípravek XELJANZ, včetně situací, kdy je poskytována akutní péče
- Léčba přípravkem XELJANZ může zvýšit riziko vzniku infekcí, malignit (včetně karcinomu plic, lymfomu) a rakoviny kůže nemelanomového typu
- Informujte zdravotnické pracovníky, pokud plánujete nějaké očkování nebo, jste-li žena, pokud otěhotníte
- Subjektivní a objektivní příznaky následujících nežádoucích reakcí a/nebo kdy je třeba vyhledat lékaře: infekce, žilní tromboembolismus (hluboká žilní trombóza [DVT] a plicní embolie [PE]), infarkt myokardu (IM), reaktivace herpes zoster, malignita (včetně karcinomu plic, lymfomu), rakovina kůže nemelanomového typu, zvýšení hladin aminotransferáz a možnost polékového poškození jater, gastrointestinální perforace, intersticiální plicní onemocnění, zvýšená imunosuprese je-li přípravek užíván v kombinaci s biologickými léčivy a imunosupresivy včetně léčiv snižujících počet B lymfocytů, zvýšené riziko nežádoucích účinků při současném podávání přípravku XELJANZ s methotrexátem, účinky na těhotenství a plod, použití při kojení, vliv na účinnost očkování a podání živých/oslabených vakcín.
- Kontaktní údaje na předepisujícího lékaře

Úložiště webových stránek musí obsahovat:

- Edukační materiály v elektronické podobě
- Kartu pacienta v elektronické podobě

Informace pro pacienta má obsahovat:

- Příbalovou informaci
- Kartu pacienta
- Návod k použití

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO BALENÍ PŘÍPRAVKU 5 MG V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

XELJANZ 5 mg potahované tablety
tofacitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg tofacitinibu (jako tofacitinib-citrát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mezi další složky patří laktóza. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 potahovaných tablet
112 potahovaných tablet
182 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1178/003	56 potahovaných tablet
EU/1/17/1178/004	182 potahovaných tablet
EU/1/17/1178/014	112 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

XELJANZ 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR PRO TABLETY 5 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XELJANZ 5 mg tablety
tofacitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

(Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČKU S PŘÍPRAVKEM 5 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XELJANZ 5 mg potahované tablety
tofacitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg tofacitinibu (jako tofacitinib-citrát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mezi další složky patří laktóza. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1178/001 60 potahovaných tablet
EU/1/17/1178/002 180 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

XELJANZ 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO BALENÍ PŘÍPRAVKU 10 MG V BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XELJANZ 10 mg potahované tablety
tofacitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg tofacitinibu (jako tofacitinib-citrát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mezi další složky patří laktóza. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 potahovaných tablet
112 potahovaných tablet
182 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1178/007 56 potahovaných tablet
EU/1/17/1178/008 112 potahovaných tablet
EU/1/17/1178/009 182 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

XELJANZ 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR PRO POTAHOVANÉ TABLETY 10 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XELJANZ 10 mg tablety
tofacitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

(Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČKU S PŘÍPRAVKEM 10 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XELJANZ 10 mg potahované tablety
tofacitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg tofacitinibu (jako tofacitinib-citrát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mezi další složky patří laktóza. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1178/005 60 potahovaných tablet
EU/1/17/1178/006 180 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

XELJANZ 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO BALENÍ TABLET 11 MG V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

XELJANZ 11 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
tofacitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 11 mg tofacitinibu (jako tofacitinib-citrát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mezi další složky patří sorbitol (E 420). Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tablet s prodlouženým uvolňováním
91 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Nedrtěte, nedělte ani nežvýkejte,

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Jednou denně.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1178/012 28 tablet s prodlouženým uvolňováním
EU/1/17/1178/013 91 tablet s prodlouženým uvolňováním

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

XELJANZ 11 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR PRO 11 MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XELJANZ 11 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
tofacitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

(Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne)

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČKU S 11MG TABLETAMI

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

XELJANZ 11 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
tofacitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 11 mg tofacitinibu (jako tofacitinib-citrát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mezi další složky patří sorbitol (E420). Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním
90 tablet s prodlouženým uvolňováním
2 vysoušedla ze silikagelu

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Nedrtěte, nedělte ani nežvýkejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Jednou denně.
Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1178/010 30 tablet s prodlouženým uvolňováním
EU/1/17/1178/011 90 tablet s prodlouženým uvolňováním

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

XELJANZ 11 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

XELJANZ 1 mg/ml perorální roztok
tofacitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 1 mg tofacitinibu (jako tofacitinib-citrát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje propylenglykol (E1520), natrium-benzoát (E211). Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

240 ml perorální roztok

Jedna lahvička perorálního roztoku, jeden adaptér k zatlačení do lahvičky a jedna stříkačka pro perorální dávkování

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Zlikvidujte po 60 dnech od prvního otevření
Datum otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce a obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1178/015

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

XELJANZ 1 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

XELJANZ 1 mg/ml perorální roztok
tofacitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 1 mg tofacitinibu (jako tofacitinib-citrát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje propylenglykol (E1520), natrium-benzoát (E211). Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

240 ml perorální roztok

Jedna lahvička perorálního roztoku, jeden adaptér k zatlačení do lahvičky a jedna stříkačka pro perorální dávkování

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Zlikvidujte po 60 dnech od prvního otevření
Datum otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce a obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1178/015

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta
XELJANZ 5 mg potahované tablety
XELJANZ 10 mg potahované tablety
tofacitinib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Kromě této příbalové informace Vám lékař vydá rovněž kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte mít na paměti dříve, než Vám bude přípravek XELJANZ vydán a také během léčby přípravkem XELJANZ. Tuto kartu pacienta noste s sebou.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek XELJANZ a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek XELJANZ užívat
3. Jak se přípravek XELJANZ užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek XELJANZ uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek XELJANZ a k čemu se používá

Přípravek XELJANZ je lék, který obsahuje léčivou látku tofacitinib.

Přípravek XELJANZ se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- revmatoidní artritidy
- psoriatické artritidy
- ulcerózní kolitidy
- ankylozující spondylitidy
- polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy a juvenilní psoriatické artritidy

Revmatoidní artritida

Přípravek XELJANZ se používá k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, což je dlouhodobé onemocnění, které způsobuje zejména bolest a otok kloubů.

Přípravek XELJANZ se užívá společně s methotrexátem (další léčivý přípravek k léčbě revmatoidní artritidy) tehdy, když předchozí léčba revmatoidní artritidy nebyla dostačující nebo nebyla dobře snášena. Přípravek XELJANZ se může užívat také samotný v těch případech, kdy léčba methotrexátem není tolerována nebo se methotrexát nedoporučuje užívat.

Bylo prokázáno, že přípravek XELJANZ snižuje bolest a otok kloubů a zlepšuje schopnost vykonávat každodenní aktivity, pokud je podáván samotný nebo společně s methotrexátem.

Psoriatická artritida

Přípravek XELJANZ se používá k léčbě dospělých pacientů s onemocněním zvaným psoriatická artritida. Je to zánětlivé onemocnění kloubů často doprovázené lupénkou (psoriázou). Pokud trpíte aktivní psoriatickou artritidou, budete k její léčbě užívat nejprve jiný lék. Nebude-li dostatečně

reagovat na léčbu nebo nebude-li lék tolerován, může Vám být ke zmírnění známek a příznaků aktivní psoriatické artritidy a zlepšení schopnosti vykonávat každodenní aktivity podán přípravek XELJANZ.

Přípravek XELJANZ se používá společně s methotrexátem k léčbě dospělých pacientů s aktivní psoriatickou artritidou.

Ankylozující spondylitida

Přípravek XELJANZ se používá k léčbě onemocnění zvaného ankylozující spondylitida. Jedná se o zánětlivé onemocnění páteře.

Pokud máte ankylozující spondylitidu je možné, že nejprve dostanete jiný léčivý přípravek. Jestliže na tyto léčivé přípravky nevykazujete dostatečně dobrou odpověď, dostanete přípravek XELJANZ. Přípravek XELJANZ může pomoci snížit bolest zad a zlepšit fyzické funkce. Tyto účinky mohou usnadnit Vaše běžné každodenní aktivity a zlepšit tak kvalitu Vašeho života.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva. Přípravek XELJANZ se používá u dospělých pacientů ke zmírnění známek a příznaků ulcerózní kolitidy v případě, že nevykazujete dostatečně dobrou odpověď na předchozí léčbu ulcerózní kolitidy nebo tuto léčbu špatně snášíte.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a juvenilní psoriatická artritida

Přípravek XELJANZ se používá k léčbě aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy, což je dlouhodobé onemocnění, které způsobuje hlavně bolest a otok kloubů u pacientů ve věku 2 a více let.

Přípravek XELJANZ se také používá k léčbě juvenilní psoriatické artritidy, což je zánětlivé onemocnění kloubů často doprovázené psoriázou, u pacientů ve věku 2 a více let.

Přípravek XELJANZ lze používat spolu s methotrexátem, pokud předchozí léčba polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo juvenilní psoriatické artritidy nebyla dostatečná nebo nebyla dobře snášena. Přípravek XELJANZ lze také užívat samostatně v případech, kdy léčba methotrexátem není snášena nebo se nedoporučuje.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek XELJANZ užívat

Neužívejte přípravek XELJANZ

- jestliže jste alergický(á) na tofacitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte závažnou infekci, např. infekci v krevním řečišti nebo aktivní tuberkulózu
- jestliže Vám bylo sděleno, že máte závažné potíže s játry včetně cirhózy (tvrdnutí jater)
- jestliže jste těhotná nebo kojíte

Pokud si nejste jistý(á) ohledně kterékoliv výše uvedené informace, obraťte se na svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku XELJANZ se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže se domníváte, že máte infekci nebo máte **příznaky infekce**, jako jsou horečka, pocení, zimnice, bolest svalů, kašel, dušnost, nové zahlenění nebo změna zahlenění, úbytek tělesné hmotnosti, horká nebo zarudlá či bolestivá kůže nebo boláky po těle, obtíže nebo bolest při polykání, průjem nebo bolest břicha, pálení při močení nebo častější močení než obvykle, pocit velké únavy,
- jestliže máte jakékoli **onemocnění, které zvyšuje pravděpodobnost infekce** (např. cukrovku, infekci HIV/AIDS nebo slabý imunitní systém),
- jestliže máte **jakoukoli infekci**, léčíte se s jakoukoli infekcí nebo máte infekce, které se stále vrací. Neprodleně svému lékaři sdělte, pokud se necítíte dobře. Přípravek XELJANZ může snižovat

schopnost Vašeho těla reagovat na infekce a může zhoršit již přítomnou infekci nebo zvýšit pravděpodobnost získání nové infekce,

- jestliže máte nebo jste prodělal(a) **tuberkulózu** nebo jste byl(a) v těsném kontaktu s někým s tuberkulózou. Před zahájením léčby přípravkem XELJANZ Vám lékař provede test na tuberkulózu a toto testování může během léčby zopakovat,
- jestliže máte **chronické onemocnění plic**,
- jestliže máte **problémy s játry**,
- jestliže máte nebo jste prodělal(a) **hepatitidu (zánět jater) typu B nebo žloutenku typu C** (způsobené virem, které postihují játra). Virus se během užívání přípravku XELJANZ může aktivovat. Před zahájením léčby přípravkem XELJANZ a během užívání přípravku XELJANZ Vám lékař může provést krevní testy na hepatitidu,
- jestliže je Vám **65 let a více**, jestliže máte nebo jste někdy prodělal(a) **jakýkoli typ zhoubného nádorového onemocnění** a také jestliže jste **současný nebo bývalý kuřák**. Přípravek XELJANZ může zvýšit riziko vzniku určitých typů zhoubného nádorového onemocnění. U pacientů léčených přípravkem XELJANZ bylo hlášeno zhoubné onemocnění postihující bílé krvinky, rakovina plic a další typy rakoviny (např. rakovina prsu, rakovina kůže, rakovina prostaty a rakovina slinivky břišní). Pokud dojde k rozvoji rakoviny během užívání přípravku XELJANZ Váš lékař zhodnotí, zda ukončit léčbu přípravkem XELJANZ,
- jestliže je u Vás známé **riziko zlomenin**, např. pokud je Vám 65 let a více, jste žena nebo užíváte kortikosteroidy (např. prednison),
- u pacientů užívajících přípravek XELJANZ byly pozorovány případy **nemelanomového karcinomu kůže** (typ rakoviny kůže). Váš lékař může doporučit pravidelná kožní vyšetření během užívání přípravku XELJANZ. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové kožní léze nebo pokud stávající léze změní vzhled, informujte svého lékaře,
- jestliže jste měl(a) **divertikulitidu** (typ zánětu tlustého střeva) nebo **žaludeční vředy**
- **nebo vředy ve střevech** (viz bod 4),
- jestliže máte **problémy s ledvinami**,
- jestliže **plánujete nechat se naočkovat**, sdělte to svému lékaři. Určité typy vakcín nesmí být během užívání přípravku XELJANZ podávány. Než zahájíte léčbu přípravkem XELJANZ máte mít doplněná všechna doporučená očkování. Váš lékař rozhodne, zda potřebujete očkování proti pásovému oparu (herpes zoster),
- jestliže máte **potíže se srdcem, vysoký tlak, vysokou hladinu cholesterolu a také jestliže jste současný nebo bývalý kuřák**.

U pacientů užívajících přípravek XELJANZ byly hlášeny případy tvorby **krevních sraženin** v plicích nebo žilách. Lékař vyhodnotí riziko tvorby krevních sraženin v plicích nebo žilách a rozhodne, zda je pro Vás přípravek XELJANZ vhodný. Pokud jste již v minulosti měl(a) potíže s tvorbou krevních sraženin v plicích a žilách nebo máte zvýšené riziko jejich vzniku (například máte významnou nadváhu, zhoubné nádorové onemocnění, potíže se srdcem, cukrovku, prodělal(a) jste srdeční záchvat (v předchozích 3 měsících), nedávno jste postoupil(a) velký chirurgický výkon, užíváte hormonální antikoncepci nebo hormonální substituční terapii nebo pokud Vám nebo Vaším blízkým příbuzným byla diagnostikována porucha srážlivosti krve), jste vyššího věku nebo kouříte či jste v minulosti kouřil(a), lékař může rozhodnout, že pro Vás přípravek XELJANZ není vhodný.

Obraťte se ihned na lékaře:

- pokud se u Vás během užívání přípravku XELJANZ objeví **náhlá dušnost nebo ztížené dýchání, bolest na hrudi nebo v horní části zad, otoky dolních končetin či paží, bolest nebo citlivost dolních končetin nebo zarudnutí či změna barvy dolních končetin nebo paží**, jelikož se může jednat o známky krevní sraženiny v plicích nebo žilách.
- pokud se u Vás objeví **akutní změny zraku** (rozmazané vidění, částečná nebo úplná ztráta zraku), protože to může být příznakem krevních sraženin v očích.
- pokud se u Vás projeví **známky a příznaky srdečního záchvatu**, včetně silné bolesti nebo tíseň na hrudi (která se může šířit do paží, čelisti, krku nebo zad), dušnosti, studeného potu, točení hlavy nebo náhlé závratě. U pacientů užívajících přípravek XELJANZ byly hlášeny případy potíží se srdcem, včetně srdečního záchvatu. Lékař vyhodnotí riziko rozvoje potíží se srdcem a rozhodne, zda je pro Vás přípravek XELJANZ vhodný.

- pokud si Vy, Váš partner nebo Váš pečovatel všimnete nového výskytu nebo zhoršení neurologických příznaků včetně celkové svalové slabosti, narušení vidění, změn v myšlení, paměti a orientaci, které vedou ke zmatenosti a změnám osobnosti, ihned se obraťte na svého lékaře, protože to mohou být příznaky velmi vzácné, závažné infekce mozku zvané progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Další monitorující testy

Váš lékař Vám před zahájením léčby přípravkem XELJANZ udělá krevní testy, které se opakují po 4 až 8 týdnech léčby a poté každé 3 měsíce, aby zjistil, zda nemáte nízký počet bílých krvinek (neutrofilů nebo lymfocytů) nebo nízký počet červených krvinek (anemii).

Pokud máte příliš nízký počet bílých krvinek (neutrofilů nebo lymfocytů) nebo červených krvinek, nebude Vám přípravek XELJANZ podán. Váš lékař může v případě potřeby léčbu přípravkem XELJANZ přerušit, aby se snížilo riziko infekce (při nízkém počtu bílých krvinek) nebo riziko vzniku anemie (při nízkém počtu červených krvinek).

Váš lékař může rovněž provést další testy, např. ke kontrole hladin cholesterolu v krvi, nebo sledovat stav Vašich jater. Váš lékař Vám má 8 týdnů po zahájení léčby přípravkem XELJANZ udělat test na hladinu cholesterolu. Váš lékař Vám má pravidelně provádět jaterní testy.

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších existuje vyšší četnost výskytu infekcí, z nichž některé mohou být závažné. Pokud zaznamenate jakékoli známky nebo příznaky infekce, sdělte to co nejdříve svému lékaři.

Pacienti ve věku 65 let a starší mohou být vystaveni zvýšenému riziku infekcí, srdečního záchvatu a některých druhů zhoubného nádorového onemocnění. Váš lékař může rozhodnout, že pro Vás přípravek XELJANZ není vhodný.

Asijské pacienti

U Japonců a Korejců existuje vyšší četnost výskytu pásového oparu. Pokud si na své kůži všimnete jakýchkoli bolestivých puchýřů, sdělte to svému lékaři.

Můžete mít rovněž vyšší riziko určitých plicních problémů. Sdělte svému lékaři, pokud zaznamenate potíže s dýcháním.

Děti a dospívající

Bezpečnost a přínosy přípravku XELJANZ u dětí a dospívajících nebyly dosud stanoveny u pacientů mladších 2 let.

Další léčivé přípravky a přípravek XELJANZ

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, pokud máte **diabetes** nebo **užíváte přípravky k léčbě diabetu**. Váš lékař rozhodne, jestli při užívání tofacitinibu potřebujete méně léku proti diabetu.

Některé léčivé přípravky **se nemají společně s přípravkem XELJANZ užívat**. Pokud se užívají spolu s přípravkem XELJANZ, mohou změnit hladinu přípravku XELJANZ ve Vašem těle a dávka přípravku XELJANZ může vyžadovat úpravu. Informujte svého lékaře, pokud používáte léčivé přípravky, které obsahují některou z následujících léčivých látek:

- antibiotika, jako je rifampicin, používaný k léčbě bakteriálních infekcí
- flukonazol a ketokonazol – používané k léčbě mykotických (plísňových) infekcí

Přípravek XELJANZ se nedoporučuje užívat spolu s léky, které potlačují imunitní systém, včetně tak zvaných cílených biologických léků (protilátek), jako jsou blokátory tumor nekrotizujícího faktoru, interleukinu-17, interleukinu-12/interleukinu-23, antiintegriny, a rovněž se silnými chemickými léky

potlačujícími imunitu, jako jsou azathioprin, merkaptopurin, cyklosporin a takrolimus. Užívání přípravku XELJANZ s těmito léky může zvýšit riziko nežádoucích účinků včetně infekce.

U osob užívajících rovněž kortikosteroidy (např. prednison) se mohou častěji vyskytnout závažné infekce a zlomeniny.

Těhotenství a kojení

Pokud jste žena v plodném věku, musíte během léčby přípravkem XELJANZ a nejméně 4 týdny po jeho poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Přípravek XELJANZ se nesmí v těhotenství užívat. Pokud během užívání přípravku XELJANZ otěhotníte, sdělte to ihned svému lékaři.

Pokud užíváte přípravek XELJANZ a kojíte, musíte přestat kojit do doby, dokud se svým lékařem neproberete ukončení léčby přípravkem XELJANZ.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek XELJANZ nemá žádný nebo má omezený vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek XELJANZ obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se s ním, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek XELJANZ obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek XELJANZ užívá

Tento léčivý přípravek Vám poskytne odborný lékař, který ví, jak léčit Vaše onemocnění, a bude na Vaši léčbu dohlížet.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře a nepřekračujte doporučenou dávku. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Revmatoidní artritida

- Doporučená dávka přípravku je 5 mg dvakrát denně.

Psoriatická artritida

- Doporučená dávka přípravku je 5 mg dvakrát denně.

Pokud trpíte revmatoidní artritidou nebo psoriatickou artritidou, může Vám lékař změnit léčbu z přípravku XELJANZ 5 mg potahované tablety dvakrát denně na přípravek XELJANZ 11 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jednou denně nebo obráceně. Přípravek XELJANZ tablety s prodlouženým uvolňováním jednou denně nebo XELJANZ potahované tablety dvakrát denně můžete začít užívat den po poslední dávce druhého typu tablety. Nepřecházejte z přípravku XELJANZ potahované tablety na přípravek XELJANZ tablety s prodlouženým uvolňováním ani obráceně, pokud Vás k tomu nevyzval lékař.

Ankylozující spondylitida

- Doporučená dávka přípravku je 5 mg dvakrát denně.
- Lékař může rozhodnout o ukončení léčby přípravkem XELJANZ, nezačne-li přípravek XELJANZ do 16 týdnů fungovat.

Ulcerózní kolitida

- Doporučená dávka přípravku je 10 mg dvakrát denně po dobu 8 týdnů následovaná 5 mg dvakrát denně.
- Lékař může rozhodnout o prodloužení úvodní léčby 10 mg dvakrát denně o dalších 8 týdnů (na celkem 16 týdnů), po kterých následuje dávka 5 mg dvakrát denně.
- Lékař může rozhodnout o ukončení podávání přípravku XELJANZ, nezačne-li přípravek XELJANZ do 16 týdnů fungovat.
- U pacientů, kteří dříve užívali biologické léky k léčbě ulcerózní kolitidy (například léky, které blokují aktivitu tumor nekrotizujícího faktoru v těle) a u kterých tyto léky nefungovaly, může lékař rozhodnout o zvýšení dávky přípravku XELJANZ na 10 mg dvakrát denně, pokud odpověď na dávku 5 mg dvakrát denně nebyla dostačující. Lékař zváží možná rizika, včetně rizika vzniku krevních sraženin v plicích nebo žilách, a možné přínosy léčby. Lékař Vás bude informovat, zda se Vás to týká.
- Je-li léčba přerušena, lékař může rozhodnout o jejím opětovném zahájení.

Použití u dětí a dospívajících

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a juvenilní psoriatická artritida

- Doporučená dávka přípravku je 5 mg dvakrát denně u pacientů o tělesné hmotnosti ≥ 40 kg.

Snažte se užívat tabletu každý den ve stejnou dobu (jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer).

Tablety tofacitinibu se mohou rozdrtit a užít s vodou.

Lékař Vám může dávku snížit, pokud máte potíže s játry nebo ledvinami nebo pokud máte předepsány určité jiné léky. Váš lékař rovněž může dočasně nebo trvale přerušit léčbu, jestliže krevní testy ukážou nízký počet bílých nebo červených krvinek.

Přípravek XELJANZ je určen k perorálnímu podání (podání ústy). Přípravek XELJANZ můžete užívat s jídlem nebo bez něj.

Jestliže jste užil(a) více přípravku XELJANZ, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), **ihned** to sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek XELJANZ

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu. Užijte další tabletu v obvyklou dobu a pokračujte jako předtím.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek XELJANZ

Přípravek XELJANZ nesmíte přestat užívat bez předchozí rady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařskou pomoc.

Nežádoucí účinky u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a juvenilní psoriatickou artritidou byly ve shodě s těmi, které byly pozorovány u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou, s výjimkou některých infekcí (chřipka, zánět hltanu, zánět vedlejších nosních dutin, virová infekce) a zažívacích obtíží nebo celkových poruch (bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, horečka, bolest hlavy, kašel), které byly častější u dětí a dospívajících s juvenilní idiopatickou artritidou.

Možné závažné nežádoucí účinky

Ve vzácných případech se mohou vyskytnout infekce, které mohou být život ohrožující. Také byly hlášeny případy zhoubného onemocnění bílých krvinek, zhoubného onemocnění plic a srdečního infarktu.

Pokud zaznamenate kterýkoliv z následujících závažných nežádoucích účinků, je nutné, abyste se ihned obrátil(a) na lékaře.

Známky závažných infekcí (časté) zahrnují

- horečku a zimnici
- kašel
- puchýře na kůži
- bolest břicha
- přetrvávající bolesti hlavy

Známky vředů nebo proděravění (perforace) žaludku (méně časté) zahrnují

- horečku
- bolest žaludku nebo břicha
- krev ve stolici
- změny ve vyprazdňování bez jasné příčiny

K proděravění žaludku nebo střev dochází nejčastěji u lidí, kteří užívají rovněž nesteroidní protizánětlivé léky nebo kortikosteroidy (např. prednison).

Známky alergických reakcí (vzácné) zahrnují

- tíseň na hrudi
- dušnost
- silnou závrať nebo točení hlavy
- otok rtů, jazyka nebo hrdla
- kopřivku (svědění nebo kožní vyrážku)

Známky krevních sraženin v plicích, žilách nebo očích (méně časté: žilní tromboembolismus) zahrnují

- náhlou dušnost nebo ztížené dýchání
- bolest na hrudi nebo v horní části zad
- otoky dolních končetin nebo paží
- bolest nebo citlivost dolních končetin
- zarudnutí nebo změnu barvy v dolních končetin nebo paží
- akutní změny vidění

Mezi příznaky srdečního záchvatu (méně časté) patří

- silná bolest nebo tíseň na hrudi (která se může šířit do rukou, čelisti, krku, zad).
- dušnost
- studený pot
- točení hlavy nebo náhlé závratě

Další nežádoucí účinky, které mohou být u přípravku XELJANZ pozorovány, jsou uvedeny níže.

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10): plicní infekce (zápal plic a zánět průdušek), pásový opar (herpes zoster), zánět nosohltanu, chřipka, zánět vedlejších nosních dutin, infekce močového měchýře (zánět močového měchýře), bolest v krku (zánět hltanu), zvýšené hladiny svalových enzymů (známka svalových problémů), bolest žaludku (břicha), (která může být způsobena zánětem sliznice žaludku), zvracení, průjem, pocit na zvracení, porucha trávení, nízký počet bílých krvinek, nízký počet červených krvinek (anemie), otok chodidel a rukou, bolest hlavy, vysoký krevní tlak (hypertenze), kašel, vyrážka, akné.

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100): rakovina plic, tuberkulóza, infekce ledvin, infekce kůže, opar na rtu, zvýšená hladina kreatininu v krvi (možná známka snížené funkce ledvin), zvýšená hladina cholesterolu (včetně zvýšené hladiny LDL), horečka, únava (vyčerpání), přírůstek tělesné hmotnosti, dehydratace, natažení svalů, zánět šlachy, otok kloubu, podvrtnutí kloubu, abnormální pocity, porucha spánku, překrvená sliznice vedlejších nosních dutin, dušnost nebo ztížené dýchání, zarudnutí kůže, svědění, ztukovatění jater (steatóza), zánět výchlipek střeva (divertikulitida), virové infekce, virové infekce postihující střevo, některé typy rakoviny kůže (nemelanomového typu).

Vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 1000): infekce krve (sepsy), lymfom (rakovina bílých krvinek), roztroušená tuberkulóza postihující kosti a další orgány, další neobvyklé infekce, infekce kloubů, zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi (známka jaterních problémů), bolest svalů a kloubů.

Velmi vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 10 000): tuberkulóza postihující mozek a míchu, meningitida (zánět mozkových blan), infekce měkké tkáně a povázky (vazivový obal svalů).

Obecně bylo pozorováno méně nežádoucích účinků, když byl přípravek XELJANZ užíván u revmatoidní artritidy samotný.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek XELJANZ uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru, lahvičce nebo krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti tablet (např. jsou rozlámané nebo mají změněnou barvu).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek XELJANZ obsahuje

XELJANZ 5 mg potahovaná tableta

- Léčivou látkou je tofacitinib (jako tofacitinib-citrát).
- Jedna 5mg potahovaná tableta obsahuje 5 mg tofacitinibu (jako tofacitinib-citrát).
- Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy (viz bod 2 “XELJANZ obsahuje laktózu”), sodná sůl kroskarmelózy (viz bod 2 “XELJANZ obsahuje sodík”), magnesium-stearát, hypromelosa (E 464), oxid titaničitý (E171), makrogol a triacetin.

XELJANZ 10 mg potahovaná tableta

- Léčivou látkou je tofacitinib (jako tofacitinib-citrát).
- Jedna 10mg potahovaná tableta obsahuje 10 mg tofacitinibu (jako tofacitinib-citrát).
- Dalšími složkami jsou mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktózy (viz bod 2 “XELJANZ obsahuje laktózu”), sodná sůl kroskarmelosy viz bod 2 “XELJANZ obsahuje sodík”), magnesium-stearát, hypromelosa, oxid titaničitý (E 171), makrogol, triacetin, hlinitý lak indigokarmínu (E 132) a hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133).

Jak přípravek XELJANZ vypadá a co obsahuje toto balení

XELJANZ 5 mg potahované tablety

XELJANZ 5 mg potahovaná tableta je bílá a kulatá.

Tablety jsou dodávány v blistrech obsahujících 14 tablet. Jedno balení obsahuje 56, 112 nebo 182 tablet. Jedna lahvička obsahuje 60 nebo 180 tablet.

XELJANZ 10 mg potahované tablety

XELJANZ 10 mg potahovaná tableta je modrá a kulatá.

Tablety jsou dodávány v blistrech obsahujících 14 tablet. Jedno balení obsahuje 56, 112 nebo 182 tablet. Jedna lahvička obsahuje 60 nebo 180 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta
XELJANZ 11 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
tofacitinib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Kromě této příbalové informace Vám lékař vydá rovněž kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte mít na paměti dříve, než Vám bude přípravek XELJANZ vydán a také během léčby přípravkem XELJANZ. Tuto kartu pacienta noste s sebou.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek XELJANZ a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek XELJANZ užívat
3. Jak se přípravek XELJANZ užívá
4. Možné nežádoucí účinky
7. Jak přípravek XELJANZ uchovávat
8. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek XELJANZ a k čemu se používá

Přípravek XELJANZ je lék, který obsahuje léčivou látku tofacitinib.

Přípravek XELJANZ se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- revmatoidní artritidy
- psoriatické artritidy
- ankylozující spondylitidy

Revmatoidní artritida

Přípravek XELJANZ se používá k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, což je dlouhodobé onemocnění, které způsobuje zejména bolest a otok kloubů.

Přípravek XELJANZ se užívá společně s methotrexátem (další léčivý přípravek k léčbě revmatoidní artritidy) tehdy, když předchozí léčba revmatoidní artritidy nebyla dostačující nebo nebyla dobře snášena. Přípravek XELJANZ se může užívat také samotný v těch případech, kdy léčba methotrexátem není tolerována nebo se methotrexát nedoporučuje užívat.

Bylo prokázáno, že přípravek XELJANZ snižuje bolest a otok kloubů a zlepšuje schopnost vykonávat každodenní aktivity, pokud je podáván samotný nebo společně s methotrexátem.

Psoriatická artritida

Přípravek XELJANZ se používá k léčbě dospělých pacientů s onemocněním zvaným psoriatická artritida. Je to zánětlivé onemocnění kloubů často doprovázené lupénkou (psoriázou). Pokud trpíte aktivní psoriatickou artritidou, budete k její léčbě užívat nejprve jiný lék. Nebude-li dostatečně

reagovat na léčbu nebo nebudete-li lék snášet, může Vám být ke zmírnění známek a příznaků aktivní psoriatické artritidy a zlepšení schopnosti vykonávat každodenní aktivity podán přípravek XELJANZ.

Přípravek XELJANZ se používá společně s methotrexátem k léčbě dospělých pacientů s aktivní psoriatickou artritidou.

Ankylozující spondylitida

Přípravek XELJANZ se používá k léčbě onemocnění zvaného ankylozující spondylitida. Jedná se o zánětlivé onemocnění páteře.

Pokud máte ankylozující spondylitidu je možné, že nejprve dostanete jiný léčivý přípravek. Jestliže na tyto léčivé přípravky nevykazujete dostatečně dobrou odpověď, dostanete přípravek XELJANZ. Přípravek XELJANZ může pomoci snížit bolest zad a zlepšit fyzickou schopnost. Tyto účinky mohou usnadnit Vaše běžné každodenní aktivity a zlepšit tak kvalitu Vašeho života.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek XELJANZ užívat

Neužívejte přípravek XELJANZ:

- jestliže jste alergický(á) na tofacitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte závažnou infekci, např. infekci v krevním řečišti nebo aktivní tuberkulózu
- jestliže Vám bylo sděleno, že máte závažné potíže s játry včetně cirhózy (tvrdnutí jater)
- jestliže jste těhotná nebo kojíte

Pokud si nejste jistý(á) ohledně kterékoliv výše uvedené informace, obraťte se na svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku XELJANZ se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže se domníváte, že máte infekci nebo máte **příznaky infekce**, jako jsou horečka, pocení, zimnice, bolest svalů, kašel, dušnost, nové zahlenění nebo změna zahlenění, úbytek tělesné hmotnosti, horká nebo zarudlá či bolestivá kůže nebo boláky po těle, obtíže nebo bolest při polykání, průjem nebo bolest břicha, pálení při močení nebo častější močení než obvykle, pocit velké únavy,
- jestliže máte jakékoli **onemocnění, které zvyšuje pravděpodobnost infekce** (např. cukrovku, infekci HIV/AIDS nebo slabý imunitní systém),
- jestliže máte **jakoukoli infekci**, léčíte se s jakoukoli infekcí nebo máte infekce, které se stále vrací. Neprodleně svému lékaři sdělte, pokud se necítíte dobře. Přípravek XELJANZ může snižovat schopnost Vašeho těla reagovat na infekce a může zhoršit již přítomnou infekci nebo zvýšit pravděpodobnost získání nové infekce,
- jestliže máte nebo jste prodělal(a) **tuberkulózu** nebo jste byl(a) v těsném kontaktu s někým s tuberkulózou. Před zahájením léčby přípravkem XELJANZ Vám lékař provede test na tuberkulózu a toto testování může během léčby zopakovat,
- jestliže máte **chronické onemocnění plic**,
- jestliže máte **problémy s játry**,
- jestliže máte nebo jste prodělal(a) **hepatitidu (zánět jater) typu B nebo typu C** (způsobené viry, které postihují játra). Virus se během užívání přípravku XELJANZ může aktivovat. Před zahájením léčby přípravkem XELJANZ a během užívání přípravku XELJANZ Vám lékař může provést krevní testy na hepatitidu,
- jestliže je Vám **65 let a více**, jestliže máte nebo jste někdy prodělal(a) **jakýkoli typ zhoubného nádorového onemocnění** a také jestliže jste **současný nebo bývalý kuřák**. Přípravek XELJANZ může zvýšit riziko vzniku určitých typů zhoubného nádorového onemocnění. U pacientů léčených přípravkem XELJANZ bylo hlášeno zhoubné onemocnění postihující bílé krvinky, rakovina plic a další typy rakoviny (např. rakovina prsu, rakovina kůže, rakovina prostaty

a slinivky břišní). Pokud dojde k rozvoji rakoviny během užívání přípravku XELJANZ, Váš lékař zhodnotí, zda ukončit léčbu přípravkem XELJANZ,

- jestliže je u Vás **známé riziko zlomenin**, např. pokud je Vám 65 let a více, jste žena nebo užíváte kortikosteroidy (např. prednison),
- u pacientů užívajících přípravek XELJANZ byly pozorovány případy **nemelanomového karcinomu kůže** (typ rakoviny kůže). Váš lékař může doporučit pravidelná kožní vyšetření během užívání přípravku XELJANZ. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové kožní léze nebo pokud stávající léze změní vzhled, informujte svého lékaře,
- jestliže jste měl(a) **divertikulitidu** (typ zánětu tlustého střeva) nebo **žaludeční vředy**
- **nebo vředy ve střevech** (viz bod 4),
- jestliže máte **problémy s ledvinami**,
- jestliže **plánujete nechat se naočkovat**, sdělte to svému lékaři. Určité typy vakcín nesmí být během užívání přípravku XELJANZ podávány. Než zahájíte léčbu přípravkem XELJANZ máte mít doplněná všechna doporučená očkování. Váš lékař rozhodne, zda potřebujete očkování proti pásovému oparu (herpes zoster),
- jestliže máte **potíže se srdcem, vysoký tlak, vysokou hladinu cholesterolu a také jestliže jste současný nebo bývalý kuřák**,
- jestliže trpíte zúžením trávicího ústrojí, informujte svého lékaře. Byly totiž hlášeny vzácné případy blokády trávicího ústrojí u pacientů užívajících jiné léky ve formě podobných tablet s prodlouženým uvolňováním,
- během užívání přípravku XELJANZ 11 mg tablety s prodlouženým uvolňováním můžete zaznamenat něco podobného tabletě ve stolici. Jedná se o prázdný obal tablety s prodlouženým uvolňováním, který zbyl po vstřebání léku do těla. Není to nic neobvyklého a není třeba se tím znepokojovat.

U pacientů užívajících přípravek XELJANZ byly hlášeny případy tvorby **krevních sraženin** v plicích nebo žilách. Lékař vyhodnotí riziko tvorby krevních sraženin v plicích nebo žilách a rozhodne, zda je pro Vás přípravek XELJANZ vhodný. Pokud jste již v minulosti měl(a) potíže s tvorbou krevních sraženin v plicích a žilách nebo máte zvýšené riziko jejich vzniku (například máte významnou nadváhu, zhoubné nádorové onemocnění, potíže se srdcem, cukrovku, prodělal(a) jste srdeční záchvat (v předchozích 3 měsících), máte cukrovku nebo potíže se srdcem, prodělal(a) jste srdeční záchvat (v předchozích 3 měsících), nedávno jste postoupil(a) velký chirurgický výkon, užíváte hormonální antikoncepci nebo hormonální substituční terapii nebo pokud Vám nebo Vaším blízkým příbuzným byla diagnostikována porucha srážlivosti krve), jste vyššího věku nebo kouříte či jste v minulosti kouřil(a), lékař může rozhodnout, že pro Vás přípravek XELJANZ není vhodný.

Obrat'te se ihned na lékaře:

- pokud se u Vás během užívání přípravku XELJANZ objeví **náhlá dušnost nebo ztížené dýchání, bolest na hrudi nebo v horní části zad, otoky dolních končetin či paží, bolest nebo citlivost dolních končetin nebo zarudnutí či změna barvy dolních končetin nebo paží**, jelikož se může jednat o známky krevní sraženiny v plicích nebo žilách.
- pokud se u Vás objeví **akutní změny zraku** (rozmazané vidění, částečná nebo úplná ztráta zraku), protože to může být příznakem krevních sraženin v očích.
- pokud se u Vás projeví **známky a příznaky srdečního záchvatu**, včetně silné bolesti nebo tíseň na hrudi (která se může šířit do paží, čelisti, krku nebo zad), dušnosti, studeného potu, točení hlavy nebo náhlé závratě. U pacientů užívajících přípravek XELJANZ byly hlášeny případy potíží se srdcem, včetně srdečního záchvatu. Lékař vyhodnotí riziko rozvoje potíží se srdcem a rozhodne, zda je pro Vás přípravek XELJANZ vhodný.
- pokud si Vy, Váš partner nebo Váš pečovatel všimnete nového výskytu nebo zhoršení neurologických příznaků včetně celkové svalové slabosti, narušení vidění, změn v myšlení, paměti a orientaci, které vedou ke zmatenosti a změnám osobnosti, ihned se obraťte na svého lékaře, protože to mohou být příznaky velmi vzácné, závažné infekce mozku zvané progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Další monitorující testy

Lékař Vám před zahájením léčby přípravkem XELJANZ udělá krevní testy, které se opakují po 4 až 8 týdnech léčby a poté každé 3 měsíce, aby zjistil, zda nemáte nízký počet bílých krvinek (neutrofilů nebo lymfocytů) nebo nízký počet červených krvinek (anemii).

Pokud máte příliš nízký počet bílých krvinek (neutrofilů nebo lymfocytů) nebo červených krvinek, nebude Vám přípravek XELJANZ podán. Lékař může v případě potřeby léčbu přípravkem XELJANZ přerušit, aby se snížilo riziko infekce (při nízkém počtu bílých krvinek) nebo riziko vzniku anemie (při nízkém počtu červených krvinek).

Lékař může rovněž provést další testy, např. ke kontrole hladin cholesterolu v krvi, nebo sledovat stav jater. Lékař Vám 8 týdnů po zahájení léčby přípravkem XELJANZ udělá test na hladinu cholesterolu. Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat jaterní testy.

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších existuje vyšší četnost výskytu infekcí, z nichž některé mohou být závažné. Pokud zaznamenáte jakékoli známky nebo příznaky infekce, sdělte to co nejdříve svému lékaři.

Pacienti ve věku 65 let a starší mohou být vystaveni zvýšenému riziku infekcí, srdečního záchvatu a některých druhů zhoubného nádorového onemocnění. Váš lékař může rozhodnout, že pro Vás přípravek XELJANZ není vhodný.

Asijští pacienti

U Japonců a Korejců existuje vyšší četnost výskytu pásového oparu. Pokud si na své kůži všimnete jakýchkoli bolestivých puchýřů, sdělte to svému lékaři.

Můžete mít rovněž vyšší riziko určitých plicních problémů. Sdělte svému lékaři, pokud zaznamenáte potíže s dýcháním.

Děti a dospívající

Přípravek XELJANZ se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících mladších 18 let. Bezpečnost a přínosy přípravku XELJANZ u dětí a dospívajících nebyly dosud stanoveny.

Další léčivé přípravky a přípravek XELJANZ

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, pokud máte **diabetes** nebo **užíváte přípravky k léčbě diabetu**. Váš lékař rozhodne, jestli při užívání tofacitinibu potřebujete méně léku proti diabetu.

Některé léčivé přípravky **se nemají společně s přípravkem XELJANZ užívat**. Pokud se užívají spolu s přípravkem XELJANZ, mohly by změnit hladinu přípravku XELJANZ v těle a dávka přípravku XELJANZ může vyžadovat úpravu. Informujte svého lékaře, pokud používáte léčivé přípravky, které obsahují některou z následujících léčivých látek:

- antibiotika, jako je rifampicin, používaná k léčbě bakteriálních infekcí
- flukonazol, ketokonazol, používané k léčbě mykotických (plísňových) infekcí

Přípravek XELJANZ se nedoporučuje užívat spolu s léky, které potlačují imunitní systém, včetně tak zvaných cílených biologických léků (protilátek), jako jsou blokátory tumor nekrotizujícího faktoru, interleukin-17, interleukin-12/interleukin-23, antiintegriny a rovněž se silnými chemickými léky potlačujícími imunitu, jako jsou azathioprin, merkaptopurin, cyklosporin a takrolimus. Užívání přípravku XELJANZ s těmito léky může zvýšit riziko nežádoucích účinků včetně infekce.

U osob užívajících rovněž kortikosteroidy (např. prednison) se mohou častěji vyskytnout závažné infekce a zlomeniny.

Těhotenství a kojení

Pokud jste žena v plodném věku, musíte během léčby přípravkem XELJANZ a nejméně 4 týdny po jeho poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Přípravek XELJANZ se nesmí v těhotenství užívat. Pokud během užívání přípravku XELJANZ otěhotníte, sdělte to ihned svému lékaři.

Pokud užíváte přípravek XELJANZ a kojíte, musíte přestat kojit do doby, dokud se svým lékařem neproberete ukončení léčby přípravkem XELJANZ.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek XELJANZ nemá žádný nebo má omezený vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek XELJANZ 11 mg tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje sorbitol

Tento přípravek obsahuje přibližně 152 mg sorbitolu v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním.

3. Jak se přípravek XELJANZ užívá

Tento léčivý přípravek Vám poskytne odborný lékař, který ví, jak léčit Vaše onemocnění, a bude na Vaši léčbu dohlížet.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře a nepřekračujte doporučenou dávku. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a ankylozující spondylitida

Doporučená dávka přípravku je jedna 11 mg tableta s prodlouženým uvolňováním jednou denně.

Snažte se užívat tabletu (jednu 11 mg tabletu s prodlouženým uvolňováním) každý den ve stejnou dobu, např. ráno či večer.

Spolkněte přípravek XELJANZ 11 mg tablety s prodlouženým uvolňováním v celku, aby byla správně podána celá dávka. Tablety nedrtěte, nedělte ani nežvýkejte.

Lékař Vám může dávku snížit, pokud máte potíže s játry nebo ledvinami nebo pokud máte předepsány určité jiné léky. Váš lékař rovněž může dočasně nebo trvale přerušit léčbu, jestliže krevní testy ukážou nízký počet bílých nebo červených krvinek.

Pokud trpíte revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou nebo ankylozující spondylitidou, může Vám lékař změnit tablety z přípravku XELJANZ 5 mg potahované tablety dvakrát denně na přípravek XELJANZ 11 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jednou denně nebo obráceně. Přípravek XELJANZ tablety s prodlouženým uvolňováním jednou denně nebo XELJANZ potahované tablety dvakrát denně můžete začít užívat den po poslední dávce druhého typu tablety. Nepřecházejte z přípravku XELJANZ potahované tablety na přípravek XELJANZ tablety s prodlouženým uvolňováním ani obráceně, pokud Vás k tomu nevyzval lékař.

Přípravek XELJANZ je určen k perorálnímu podání (podání ústy). Přípravek XELJANZ můžete užívat s jídlem nebo bez něj.

Ankylozující spondylitida

- Lékař může rozhodnout o ukončení léčby přípravkem XELJANZ, nezačne-li přípravek XELJANZ do 16 týdnů fungovat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku XELJANZ, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tablet s prodlouženým uvolňováním, než jste měl(a), **ihned** to sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek XELJANZ

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou 1 1mg tabletu s prodlouženým uvolňováním. Užíjte další tabletu s prodlouženým uvolňováním v obvyklou dobu a pokračujte jako předtím.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek XELJANZ

Přípravek XELJANZ nesmíte přestat užívat bez předchozí rady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařskou pomoc.

Možné závažné nežádoucí účinky

Ve vzácných případech se mohou vyskytnout infekce, které mohou být život ohrožující. Také byly hlášeny případy zhoubného onemocnění bílých krvinek, zhoubného onemocnění plic a srdečního infarktu.

Pokud zaznamenáte kterýkoliv z následujících závažných nežádoucích účinků, je nutné, abyste se ihned obrátil(a) na lékaře.

Známky závažných infekcí (časté) zahrnují

- horečku a zimnici
- kašel
- puchýře na kůži
- bolest břicha
- přetrvávající bolesti hlavy

Známky vředů nebo proděravění (perforace) žaludku (méně časté) zahrnují

- horečku
- bolest žaludku a břicha
- krev ve stolici
- změny ve vyprazdňování bez jasné příčiny

K proděravění žaludku nebo střev dochází nejčastěji u lidí, kteří užívají rovněž nesteroidní protizánětlivé léky nebo kortikosteroidy (např. prednison).

Známky alergických reakcí (vzácné) zahrnují

- tíseň na hrudi
- dušnost
- silnou závrať nebo točení hlavy
- otok rtů, jazyka nebo hrdla
- kopřivka (svědění nebo kožní vyrážku)

Známky krevních sraženin v plicích, žilách nebo očích (méně časté: žilní tromboembolismus) zahrnují

- náhlou dušnost nebo ztížené dýchání
- bolest na hrudi nebo v horní části zad
- otoky dolních končetin nebo paží
- bolest nebo citlivost dolních končetin
- zarudnutí nebo změnu barvy dolních končetin nebo paží
- akutní změny vidění

Mezi příznaky srdečního záchvatu (méně časté) patří

- silná bolest nebo tíseň na hrudi (která se může šířit do rukou, čelisti, krku, zad).
- dušnost
- studený pot
- točení hlavy nebo náhlé závratě

Další nežádoucí účinky, které mohou být u přípravku XELJANZ pozorovány, jsou uvedeny níže.

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10): plicní infekce (zápal plic a zánět průdušek), pásový opar (herpes zoster), zánět nosohltanu, chřipka, zánět vedlejších nosních dutin, infekce močového měchýře (zánět močového měchýře), bolest v krku (zánět hltanu), zvýšené hladiny svalových enzymů (známka svalových problémů), bolest žaludku (břicha) (která může být způsobena zánětem sliznice žaludku), zvracení, průjem, pocit na zvracení, porucha trávení, podvrtnutí kloubu, nízký počet bílých krvinek, nízký počet červených krvinek (anemie), otok chodidel a rukou, bolest hlavy, vysoký krevní tlak (hypertenze), kašel, vyrážka, akné.

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100): rakovina plic, tuberkulóza, infekce ledvin, infekce kůže, opar na rtu nebo v ústech, zvýšená hladiny kreatininu v krvi (možná známka snížené funkce ledvin), zvýšená hladina cholesterolu (včetně zvýšené hladiny LDL), horečka, únava (vyčerpání), přírůstek tělesné hmotnosti, dehydratace, natažení svalu, zánět šlachy, otok kloubu, abnormální pocity, porucha spánku, překrvení sliznice vedlejších nosních dutin, dušnost nebo ztížené dýchání, zarudnutí kůže, svědění, ztukovatění jater (steatóza), zánět výchlipek střeva (divertikulitida), virové infekce, virové infekce postihující střeva, některé typy rakoviny kůže (nemelanomového typu).

Vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 1000): infekce krve (sepsy), lymfom (rakovina bílých krvinek), roztroušená tuberkulóza postihující kosti a další orgány, další neobvyklé infekce, infekce kloubů, zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi (známka jaterních problémů), bolest svalů a kloubů.

Velmi vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 10 000): tuberkulóza postihující mozek a míchu, meningitida (zánět mozkových blan), infekce měkké tkáně a povázky (vazivový obal svalů).

Obecně bylo pozorováno méně nežádoucích účinků, když byl přípravek XELJANZ užíván u revmatoidní artritidy samotný.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek XELJANZ uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru, lahvičce nebo krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti tablet (např. jsou rozlámány nebo mají změněnou barvu).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek XELJANZ obsahuje

- Léčivou látkou je tofacitinib.
- Jedna 11 mg tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 11 mg tofacitinibu (jako tofacitinib-citrát).
- Dalšími složkami jsou sorbitol (E 420) (viz bod 2 „XELJANZ 11 mg tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje sorbitol“), hyetelosa, kopovidon, magnesium-stearát, acetát celulosy, hypromelosa (E 463), hypromelosa (E 464), oxid titaničitý (E 171), triacetin, červený oxid železitý (E 172), šelak (E 904), koncentrovaný roztok amoniaku (E 527), propylenglykol (E 1520) a černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek XELJANZ vypadá a co obsahuje toto balení

XELJANZ 11 mg tableta s prodlouženým uvolňováním je růžová a oválná.

Tablety jsou dodávány v blistrech obsahujících 7 tablet. Jedno balení obsahuje 28 nebo 91 tablet. Tablety jsou také k dispozici v lahvičkách s vysoušečem ze silikagelu obsahujících 30 nebo 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta
XELJANZ 1 mg/ml perorální roztok
tofacitinib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Kromě této příbalové informace Vám lékař vydá rovněž kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte mít na paměti dříve, než Vám bude přípravek XELJANZ vydán a také během léčby přípravkem XELJANZ. Tuto kartu pacienta noste s sebou.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek XELJANZ a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek XELJANZ užívat
3. Jak se přípravek XELJANZ užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek XELJANZ uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek XELJANZ a k čemu se používá

Přípravek XELJANZ 1 mg/ml perorální roztok je lék, který obsahuje léčivou látku tofacitinib.

Přípravek XELJANZ 1 mg/ml perorální roztok se používá k léčbě aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy, což je dlouhodobé onemocnění, které způsobuje hlavně bolest a otok kloubů u pacientů ve věku 2 a více let.

Přípravek XELJANZ 1 mg/ml perorální roztok se také používá k léčbě juvenilní psoriatické artritidy, což je zánětlivé onemocnění kloubů často doprovázené psoriázou, u pacientů ve věku od 2 let.

Přípravek XELJANZ 1 mg/ml perorální roztok lze používat spolu s methotrexátem, pokud předchozí léčba polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo juvenilní psoriatické artritidy nebyla dostatečná nebo nebyla dobře snášena. Přípravek XELJANZ 1 mg/ml perorální roztok lze také užívat samostatně v případech, kdy léčba methotrexátem není snášena nebo se nedoporučuje.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek XELJANZ užívat

Neužívejte přípravek XELJANZ

- jestliže jste alergický(á) na tofacitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte závažnou infekci, např. infekci v krevním řečišti nebo aktivní tuberkulózu
- jestliže Vám bylo sděleno, že máte závažné potíže s játry včetně cirhózy (tvrdnutí jater)
- jestliže jste těhotná nebo kojíte

Pokud si nejste jistý(á) ohledně kterékoliv výše uvedené informace, obraťte se na svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku XELJANZ se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže se domníváte, že máte infekci nebo máte **příznaky infekce**, jako jsou horečka, pocení, zimnice, bolest svalů, kašel, dušnost, nové zahlenění nebo změna zahlenění, úbytek tělesné hmotnosti, horká nebo zarudlá či bolestivá kůže nebo boláky po těle, obtíže nebo bolest při polykání, průjem nebo bolest břicha, pálení při močení nebo častější močení než obvykle, pocit velké únavy,
- jestliže máte jakékoli **onemocnění, které zvyšuje pravděpodobnost infekce** (např. cukrovku, infekci HIV/AIDS nebo slabý imunitní systém),
- jestliže máte **jakoukoli infekci**, léčíte se s jakoukoli infekcí nebo máte infekce, které se stále vrací. Neprodleně svému lékaři sdělte, pokud se necítíte dobře. Přípravek XELJANZ může snižovat schopnost Vašeho těla reagovat na infekce a může zhoršit již přítomnou infekci nebo zvýšit pravděpodobnost získání nové infekce,
- jestliže máte nebo jste prodělal(a) **tuberkulózu** nebo jste byl(a) v těsném kontaktu s někým s tuberkulózou. Před zahájením léčby přípravkem XELJANZ Vám lékař provede test na tuberkulózu a toto testování může během léčby zopakovat
- jestliže máte **chronické onemocnění plic**,
- jestliže máte **problémy s játry**,
- jestliže máte nebo jste prodělal(a) **hepatitidu (zánět jater) typu B nebo žloutenku typu C** (způsobené viry, které postihují játra). Virus se během užívání přípravku XELJANZ může aktivovat. Před zahájením léčby přípravkem XELJANZ a během užívání přípravku XELJANZ Vám lékař může provést krevní testy na hepatitidu,
- jestliže máte nebo jste někdy prodělal(a) **jakýkoli typ zhoubného nádorového onemocnění** a také jestliže jste **aktivní nebo bývalý kuřák**. Přípravek XELJANZ může zvýšit riziko vzniku určitých typů zhoubného nádorového onemocnění. U pacientů léčených přípravkem XELJANZ bylo hlášeno zhoubné onemocnění postihující bílé krvinky, zhoubné onemocnění plic a další typy rakoviny (např. rakovina prsu, rakovina kůže, rakovina prostaty a slinivky břišní). Pokud dojde k rozvoji rakoviny během užívání přípravku XELJANZ Váš lékař rozhodne, zda ukončit léčbu přípravkem XELJANZ,
- jestliže je u Vás **známé riziko zlomenin**, např. pokud je Vám 65 let a více, jste žena nebo užíváte kortikosteroidy (např. prednison),
- u pacientů užívajících přípravek XELJANZ byly pozorovány případy **nemelanomového karcinomu kůže** (typ rakoviny kůže). Váš lékař může doporučit pravidelná kožní vyšetření během užívání přípravku XELJANZ. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové kožní léze nebo pokud stávající léze změní vzhled, informujte svého lékaře,
- jestliže jste měl(a) **divertikulitidu** (typ zánětu tlustého střeva) nebo **žaludeční vředy nebo vředy ve střevech** (viz bod 4),
- jestliže máte **problémy s ledvinami**,
- jestliže **plánujete nechat se naočkovat**, sdělte to svému lékaři. Určité typy vakcín nesmí být během užívání přípravku XELJANZ podávány. Než zahájíte léčbu přípravkem XELJANZ máte mít doplněná všechna doporučená očkování. Váš lékař rozhodne, zda potřebujete očkování proti pásovému oparu (herpes zoster),
- jestliže máte **potíže se srdcem, vysoký tlak, vysokou hladinu cholesterolu a také jestliže jste aktivní nebo bývalý kuřák**.

U pacientů užívajících přípravek XELJANZ byly hlášeny případy tvorby **krevních sraženin** v plicích nebo žilách. Lékař vyhodnotí riziko tvorby krevních sraženin v plicích nebo žilách a rozhodne, zda je pro Vás přípravek XELJANZ vhodný. Pokud jste již v minulosti měl(a) potíže s tvorbou krevních sraženin v plicích a žilách nebo máte zvýšené riziko jejich vzniku (například máte významnou nadváhu, zhoubné nádorové onemocnění, potíže se srdcem, cukrovku, prodělal(a) jste srdeční záchvat (v předchozích 3 měsících), nedávno jste postoupil(a) velký chirurgický výkon, užíváte hormonální antikoncepci nebo hormonální substituční terapii nebo pokud Vám nebo Vaším blízkým příbuzným byla diagnostikována porucha srážlivosti krve) nebo nyní kouříte či jste kouřil(a) v minulosti, lékař může rozhodnout, že pro Vás přípravek XELJANZ není vhodný.

Obraťte se ihned na lékaře:

- pokud se u Vás během užívání přípravku XELJANZ objeví **náhlá dušnost nebo ztížené dýchání, bolest na hrudi nebo v horní části zad, otoky dolních končetin či paží, bolest nebo citlivost dolních končetin nebo zarudnutí či změna barvy dolních končetin nebo paží**, jelikož se může jednat o známky krevní sraženiny v plicích nebo žilách.
- pokud se u Vás objeví **akutní změny zraku** (rozmazané vidění, částečná nebo úplná ztráta zraku), protože to může být příznakem krevních sraženin v očích.
- pokud se u Vás objeví **příznaky infarktu**, jako jsou silná bolest na hrudi nebo tíseň na hrudi (které se mohou šířit do paží, čelisti, krku a do zad), dušnost, studený pot, točení hlavy nebo náhle vzniklá závrať. U pacientů užívajících přípravek XELJANZ byly hlášeny případy potíží se srdcem, včetně srdečního záchvatu. Lékař vyhodnotí riziko rozvoje potíží se srdcem a rozhodne, zda je pro Vás přípravek XELJANZ vhodný.
- pokud si Vy, Vás partner nebo Vás pečovatel všimnete nového výskytu nebo zhoršení neurologických příznaků včetně celkové svalové slabosti, narušení vidění, změn v myšlení, paměti a orientaci, které vedou ke zmatenosti a změnám osobnosti, ihned se obraťte na svého lékaře, protože to mohou být příznaky velmi vzácné, závažné infekce mozku zvané progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Další monitorující testy

Váš lékař Vám před zahájením léčby přípravkem XELJANZ udělá krevní testy, které se opakují po 4 až 8 týdnech léčby a poté každé 3 měsíce, aby zjistil, zda nemáte nízký počet bílých krvinek (neutrofilů nebo lymfocytů) nebo nízký počet červených krvinek (anemii).

Pokud máte příliš nízký počet bílých krvinek (neutrofilů nebo lymfocytů) nebo červených krvinek, nebude Vám přípravek XELJANZ podán. Váš lékař může v případě potřeby léčbu přípravkem XELJANZ přerušit, aby se snížilo riziko infekce (při nízkém počtu bílých krvinek) nebo riziko vzniku anemie (při nízkém počtu červených krvinek).

Váš lékař může rovněž provést další testy, např. ke kontrole hladin cholesterolu v krvi, nebo sledovat stav Vašich jater. Váš lékař Vám má 8 týdnů po zahájení léčby přípravkem XELJANZ udělat test na hladinu cholesterolu. Váš lékař Vám má pravidelně provádět jaterní testy.

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost tofacitinibu 1 mg/ml perorální roztok nebyly u starších pacientů stanoveny.

Asijské pacienti

U Japonců a Korejců existuje vyšší četnost výskytu pásového oparu. Pokud si na své kůži všimnete jakýchkoli bolestivých puchýřů, sdělte to svému lékaři.

Můžete mít rovněž vyšší riziko určitých plicních problémů. Sdělte svému lékaři, pokud zaznamenáte potíže s dýcháním.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nesmí podávat pacientům mladším 2 let.

Tento léčivý přípravek obsahuje propylenglykol a u pacientů ve věku 2 a více let je nutno ho používat s opatrností a pouze tehdy, když to doporučí lékař (viz „Přípravek XELJANZ obsahuje propylenglykol“).

Další léčivé přípravky a přípravek XELJANZ

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, pokud máte **diabetes** nebo **užíváte přípravky k léčbě diabetu**. Váš lékař rozhodne, jestli při užívání tofacitinibu potřebujete méně léku proti diabetu.

Některé léčivé přípravky **se nemají společně s přípravkem XELJANZ užívat**. Pokud se užívají spolu s přípravkem XELJANZ, mohou změnit hladinu přípravku XELJANZ ve Vašem těle a dávka přípravku XELJANZ může vyžadovat úpravu. Informujte svého lékaře, pokud používáte léčivé přípravky, které obsahují některou z následujících léčivých látek:

- antibiotika, jako je rifampicin, používaný k léčbě bakteriálních infekcí
- flukonazol a ketokonazol – používané k léčbě mykotických (plísňových) infekcí

Přípravek XELJANZ se nedoporučuje užívat spolu s léky, které potlačují imunitní systém, včetně tak zvaných cílených biologických léků (protilátek), jako jsou blokátory tumor nekrotizujícího faktoru, interleukinu-17, interleukinu-12/interleukinu-23, antiintegriny, a rovněž se silnými chemickými léky potlačujícími imunitu, jako jsou azathioprin, merkaptopurin, cyklosporin a takrolimus. Užívání přípravku XELJANZ s těmito léky může zvýšit riziko nežádoucích účinků včetně infekce.

U osob užívajících rovněž kortikosteroidy (např. prednison) se mohou častěji vyskytnout závažné infekce a zlomeniny.

Těhotenství a kojení

Pokud jste žena v plodném věku, musíte během léčby přípravkem XELJANZ a nejméně 4 týdny po jeho poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Přípravek XELJANZ se nesmí v těhotenství užívat. Pokud během užívání přípravku XELJANZ otěhotníte, sdělte to ihned svému lékaři.

Pokud užíváte přípravek XELJANZ a kojíte, musíte přestat kojit do doby, dokud se svým lékařem neproberete ukončení léčby přípravkem XELJANZ.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek XELJANZ nemá žádný nebo má omezený vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek XELJANZ obsahuje propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,39 mg propylenglykolu v jednom ml perorálního roztoku.

Přípravek XELJANZ obsahuje natrium-benzoát

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,9 mg natrium-benzoátu v jednom ml perorálního roztoku.

Přípravek XELJANZ obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek XELJANZ užívá

Tento léčivý přípravek Vám poskytne odborný lékař, který ví, jak léčit Vaše onemocnění a bude na Vaši léčbu dohlížet.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře a nepřekračujte doporučenou dávku. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku u pacientů ve věku 2 a více let vychází z následujících hmotnostních kategorií (viz tabulka 1):

Tabulka 1: Dávka přípravku XELJANZ pro pacienty s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a juvenilní PsA ve věku dvou a více let

Tělesná hmotnost (kg)	Režim dávkování
10 – < 20	3,2 mg (3,2 ml perorálního roztoku) dvakrát denně
20 – < 40	4 mg (4 ml perorálního roztoku) dvakrát denně
≥ 40	5 mg (5 ml perorálního roztoku nebo potahovaná tableta 5 mg) dvakrát denně

Lékař Vám může dávku snížit, pokud máte potíže s játry nebo ledvinami nebo pokud máte předepsány určité jiné léky. Váš lékař rovněž může dočasně nebo trvale přerušit léčbu, jestliže krevní testy ukážou nízký počet bílých nebo červených krvinek.

Pokud trpíte polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou nebo juvenilní psoriatickou artritidou, může Vám lékař změnit přípravek XELJANZ 5 ml perorální roztok dvakrát denně na přípravek XELJANZ 5 mg potahované tablety dvakrát denně.

Přípravek XELJANZ je určen k perorálnímu podání (podání ústy). Přípravek XELJANZ můžete užívat s jídlem nebo bez něj.

Snažte se užívat přípravek XELJANZ každý den ve stejnou dobu (jednou ráno a jednou večer).

Jestliže jste užil(a) více přípravku XELJANZ, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku XELJANZ 1 mg/ml perorální roztok, než jste měl(a), **ihned** to sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek XELJANZ

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Užijte další dávku v obvyklou dobu a pokračujte jako předtím.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek XELJANZ

Přípravek XELJANZ nesmíte přestat užívat bez předchozí rady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařskou pomoc.

Nežádoucí účinky u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a juvenilní psoriatickou artritidou byly ve shodě s těmi, které byly pozorovány u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou, s výjimkou některých infekcí (chřipka, zánět hltanu, zánět vedlejších nosních dutin, virová infekce) a zažívacích obtíží nebo celkových poruch (bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, horečka, bolest hlavy, kašel), které byly častější u dětí s juvenilní idiopatickou artritidou.

Možné závažné nežádoucí účinky

Ve vzácných případech se mohou vyskytnout infekce, které mohou být život ohrožující. Také byly hlášeny případy zhoubného onemocnění bílých krvinek, zhoubného onemocnění plic a srdečního infarktu.

Pokud zaznamenáte kterýkoliv z následujících závažných nežádoucích účinků, je nutné, abyste se ihned obrátil(a) na lékaře.

Známky závažných infekcí (časté) zahrnují

- horečku a zimnici
- kašel
- puchýře na kůži
- bolest břicha
- přetrvávající bolesti hlavy

Známky vředů nebo proděravění (perforace) žaludku (méně časté) zahrnují

- horečku
- bolest žaludku nebo břicha
- krev ve stolici
- změny ve vyprazdňování bez jasné příčiny

K proděravění žaludku nebo střev dochází nejčastěji u lidí, kteří užívají rovněž nesteroidní protizánětlivé léky nebo kortikosteroidy (např. prednison).

Známky alergických reakcí (vzácné) zahrnují

- tíseň na hrudi
- dušnost
- silnou závrať nebo točení hlavy
- otok rtů, jazyka nebo hrdla
- kopřivku (svědění nebo kožní vyrážku)

Známky krevních sraženin v plicích, žilách nebo očích (méně časté: žilní tromboembolismus) zahrnují

- náhlou dušnost nebo ztížené dýchání
- bolest na hrudi nebo v horní části zad
- otoky dolních končetin nebo paží
- bolest nebo citlivost dolních končetin
- zarudnutí nebo změnu barvy dolních končetin nebo paží
- akutní změny ve vidění

Známky srdečního infarktu (méně časté) zahrnují:

- silnou bolest na hrudi nebo tíseň na hrudi (které se mohou šířit do paží, čelisti, krku a do zad)
- dušnost
- studený pot
- točení hlavy nebo náhle vzniklou závrať

Další nežádoucí účinky, které mohou být u přípravku XELJANZ pozorovány, jsou uvedeny níže.

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10): plicní infekce (zápal plic a zánět průdušek), pásový opar (herpes zoster), zánět nosohltanu, chřipka, zánět vedlejších nosních dutin, infekce močového měchýře (zánět močového měchýře), bolest v krku (zánět hltanu), zvýšené hladiny svalových enzymů (známka svalových problémů), bolest žaludku (břicha), (která může být způsobena zánětem sliznice žaludku), zvracení, průjem, pocit na zvracení, porucha trávení, nízký počet bílých krvinek, nízký počet červených krvinek (anemie), otok chodidel a rukou, bolest hlavy, vysoký krevní tlak (hypertenze), kašel, vyrážka, akné.

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100): zhoubné onemocnění plic, tuberkulóza, infekce ledvin, infekce kůže, opar na rtu, zvýšená hladina kreatininu v krvi (možná známka snížené funkce ledvin), zvýšená hladina cholesterolu (včetně zvýšené hladiny LDL), horečka, únava (vyčerpání), přírůstek tělesné hmotnosti, dehydratace, natažení svalu, zánět šlachy, otok kloubu, podvrtnutí kloubu, abnormální pocity, porucha spánku, překrvená sliznice vedlejších nosních dutin, dušnost nebo ztížené dýchání, zarudnutí kůže, svědění, ztukovatění jater (steatóza), zánět výchlípek střeva (divertikulitida), virové infekce, virové infekce postihující střevo, některé typy rakoviny kůže (nemelanomového typu).

Vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 1000): infekce krve (sepsy), lymfom (nádorové onemocnění bílých krvinek), roztroušená tuberkulóza postihující kosti a další orgány, další neobvyklé infekce, infekce kloubů, zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi (známka jaterních problémů), bolest svalů a kloubů.

Velmi vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 10 000): tuberkulóza postihující mozek a míchu, meningitida (zánět mozkových blan), infekce měkké tkáně a povázky (vazivový obal svalů).

Obecně bylo pozorováno méně nežádoucích účinků, když byl přípravek XELJANZ užíván u revmatoidní artritidy samotný.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek XELJANZ uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo lahvičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původní lahvičce a obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Zlikvidujte po 60 dnech od prvního otevření.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti roztoku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek XELJANZ obsahuje

- Léčivou látkou je tofacitinib.
- Jeden ml obsahuje 1 mg tofacitinibu (jako tofacitinib-citrát).
- Dalšími složkami jsou aroma vinných hroznů [obsahující propylenglykol (E 1520) (viz bod 2 „Přípravek XELJANZ obsahuje propylenglykol“), glycerol (E 422) a přírodní aroma], kyselina chlorovodíková, kyselina mléčná (E 270), čištěná voda, natrium-benzoát (E 211) (viz bod 2 „Přípravek XELJANZ obsahuje natrium-benzoát“ a „Přípravek XELJANZ obsahuje sodík“), sukralosa (E 955) a xylitol (E 967).

Jak přípravek XELJANZ vypadá a co obsahuje toto balení

XELJANZ 1 mg/ml perorální roztok je čirý, bezbarvý roztok.

Perorální roztok 1 mg/ml se dodává v bílých HDPE lahvičkách o objemu 250 ml obsahujících 240 ml roztoku. Jedno balení obsahuje jednu HDPE lahvičku, jeden adaptér k zatlačení do lahvičky a jednu stříkačku pro perorální dávkování se stupnicí 3,2 ml; 4 ml a 5 ml.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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 farmaceutске 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Návod k použití perorálního roztoku XELJANZ naleznete v bodě 7.

7. Návod k použití perorálního roztoku XELJANZ

Přečtěte si tento návod k použití dříve, než začnete perorální roztok XELJANZ užívat. Může obsahovat nové informace.

Důležité informace o odměřování perorálního roztoku XELJANZ

K odměření a podání předepsané dávky vždy používejte stříkačku pro perorální dávkování dodávanou s perorálním roztokem XELJANZ. Pokud si nejste jistý(á), požádejte svého zdravotního pracovníka nebo lékárníka, aby Vám ukázal, jak odměřit předepsanou dávku.

Jak mám přípravek XELJANZ uchovávat?

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Zbývajícím perorální roztok XELJANZ zlikvidujte po 60 dnech.

Abyste si zapamatoval(a), kdy máte lahvičku s přípravkem XELJANZ zlikvidovat, můžete datum prvního použití napsat na krabičku a na následující řádek:

Datum prvního použití ____ / ____ / ____.

Jedna krabička perorálního roztoku XELJANZ obsahuje

- 1 adaptér k zatlačení do lahvičky
- 1 lahvička perorálního roztoku XELJANZ
- 1 stříkačka pro perorální dávkování



Před každým použitím:

Umyjte si ruce mýdlem a vodou a položte obsah krabičky na čistý rovný povrch.

Krok 1. Vyjměte lahvičku z krabičky



Vyjměte lahvičku perorálního roztoku XELJANZ z krabičky.

Krok 2. Otevřete lahvičku



Otevřete lahvičku. Sejměte překrytí hrdla lahvičky (pouze při prvním použití).

Nevyhazujte dětský bezpečnostní uzávěr.

Poznámka: Lahvičku před použitím **není nutno** protřepat.

Krok 3. Vložte adaptér k zatlačení do lahvičky



Vyjměte z plastového obalu adaptér k zatlačení do lahvičky a stříkačku pro perorální dávkování. Položte lahvičku na rovný povrch, pevně ji držte a palci zcela zatlačte vroubkovaný okraj adaptéru do hrdla lahvičky.

Poznámka: Po vložení adaptéru do lahvičky ho už nevyjímajte.

Krok 4. Odstraňte vzduch ze stříkačky pro perorální dávkování



Zatlačte píst stříkačky pro perorální dávkování až po konec válce stříkačky, abyste odstranil(a) přebytečný vzduch.

Krok 5. Vložte stříkačku pro perorální dávkování



Vložte stříkačku pro perorální dávkování otvorem v adaptéru do svisle stojící lahvičky tak, aby pevně držel na místě.

Krok 6. Natáhněte dávku z lahvičky



S nasazenou stříkačkou pro perorální dávkování otočte lahvičku dnem vzhůru. Zatáhněte za píst.

Pokud ve stříkačce pro perorální dávkování uvidíte vzduchové bublinky, píst zcela zatlačte do stříkačky a vstříkněte perorální roztok zpět do lahvičky. Pak znovu natáhněte předepsanou dávku perorálního roztoku.

Krok 7. Vyměňte stříkačku pro perorální dávkování



Otočte lahvičku do vzpřímené polohy a položte ji na rovný povrch. Vyměňte stříkačku pro perorální dávkování z adaptéru na lahvičce a lahvičky vytažením válce stříkačky pro perorální dávkování rovně vzhůru.

Krok 8. Zkontrolujte nataženou dávku



Zkontrolujte, zda byla do stříkačky pro perorální dávkování natažena správná dávka.

Pokud dávka není správná, zasuňte špičku stříkačky pro perorální dávkování pevně do adaptéru na lahvičce. Zcela zatlačte píst do stříkačky tak, aby perorální roztok vtekl zpět do lahvičky. Zopakujte kroky 6 a 7.

Krok 9. Užijte dávku přípravku XELJANZ



Vložte špičku stříkačky pro perorální dávkování zevnitř k tváři pacienta.

Pomalu zatlačte píst až na konec, abyste podal(a) veškerý lék ve stříkačce pro perorální dávkování. Ujistěte se, že má pacient čas lék polykat.

Krok 10. Zavřete lahvičku



Lahvičku pevně uzavřete otočením dětského bezpečnostního uzávěru ve směru hodinových ručiček, přičemž nechte adaptér v lahvičce.

Lahvičku vložte zpět do krabičky a krabičku uzavřete, aby byl perorální roztok XELJANZ chráněn před světlem.

Krok 11. Vyčistěte stříkačku pro perorální dávkování



Vyjměte píst z válce tak, že píst a válec odtáhnete od sebe.

Po každém použití obě části opláchněte vodou.

Nechte na vzduchu uschnout. Poté vložte stříkačku pro perorální dávkování spolu s perorálním roztokem zpět do krabičky.

Stříkačku pro perorální dávkování uchovávejte společně s perorálním roztokem XELJANZ.

Stříkačku pro perorální dávkování nevyhazujte.