

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

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 5 mg obsahuje tofacitinibi citras odpovídající tofacitinibum 5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 59,44 mg laktózy.

XELJANZ 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta 10 mg obsahuje tofacitinibi citras odpovídající tofacitinibum 10 mg.

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).

Tofacitinib 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.

Tofacitinib 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 metotrexátem (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. Tofacitinib lze podávat jako monoterapii v případě intolerance MTX, nebo pokud léčba MTX není vhodná (viz bod 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).

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).

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 je 5 mg podávaných dvakrát denně.

Úprava dávky

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

Ulcerózní kolitida

Doporučená dávka je 10 mg podávaných perorálně dvakrát denně k indukci po dobu 8 týdnů a 5 mg podávaných dvakrát denně jako udržovací léčba.

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.

U některých pacientů, například u těch, u kterých selhala předchozí léčba antagonistou tumor nekrotizujícího faktoru (TNF), je třeba zvážit pokračování podávání dávky 10 mg dvakrát denně jako udržovací léčbu za účelem udržení léčebného přínosu (viz bod 5.1).

Pacienti, u kterých dojde k poklesu odpovědi na tofacitinib 5 mg podávaný dvakrát denně jako udržovací léčbu, mohou mít přínos ze zvýšení dávky tofacitinibu na 10 mg podávaných dvakrát denně.

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 přerušeni 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).

Přerušeni 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 1, 2 a 3 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 1: 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 se ponechá.
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 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, pokračujte v léčbě klinicky vhodným 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 2: Nízký absolutní počet neutrofilů

Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC), (viz bod 4.4)	
Laboratorní hodnota (počet buněk/mm³)	Doporučení
ANC vyšší než 1000	Dávka se ponechá.
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 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, pokračujte v léčbě klinicky vhodným 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 hemoglobinem nižším než 9 g/dl.

Tabulka 3: 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 se ponechá.
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.

Vzájemné lékové 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 body 4.4 a 4.5), následujícím způsobem:

- Dávku tofacitinibu je třeba snížit na 5 mg jednou denně u pacientů užívajících 5 mg dvakrát denně.
- Dávku tofacitinibu je třeba snížit na 5 mg dvakrát denně u pacientů užívajících 10 mg dvakrát denně.

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.

*Porucha funkce jater***Tabulka 4: Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce jater**

Porucha funkce jater	Klasifikace	Úprava dávky
Mírná	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 5: Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin

Porucha funkce ledvin	Clearance kreatininu	Úprava dávky
Mírná	50–80 ml/min	Není potřeba žádná úprava dávky.
Středně těžká	30–49 ml/min	Není potřeba žádná úprava dávky.
Těžká	< 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 od 0 do 18 let nebyla stanovena.

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).

Tofacitinib 10 mg dvakrát denně je kontraindikován u pacientů, u kterých je přítomen jeden nebo více z níže uvedených stavů:

- Užívání kombinované hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie
- Srdeční selhání
- Předchozí výskyt žilního tromboembolismu buď hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie
- Vrozená koagulopatie
- Malignita
- Pacienti podstupující velké chirurgické výkony.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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, 6-merkaptopurinem, cyklosporinem a takrolimem, a to kvůli možnosti zvýšené imunosuprese a zvýšenému riziku infekce.

V klinických studiích RA existovalo zvýšené riziko výskytu 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.

Závažné infekce

U pacientů užívajících tofacitinibu byly hlášeny závažné a někdy fatální infekce v důsledku působení bakteriálních, mykobakteriálních, invazivních mykotických, virových nebo jiných oportunních patogenů. 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 přípravkem XELJANZ 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, při léčbě těchto pacientů je třeba dbát opatrnosti (viz bod 4.8).

Riziko infekce může být vyšší se zvyšujícím se stupněm lymfopenie; při hodnocení rizika infekce u jednotlivých pacientů je proto třeba uvážit 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 akutní infekce.

Pacienti s latentní TBC, kteří mají pozitivní test, musí před podáním tofacitinibu podstoupit přeléčení 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

V klinických studiích s tofacitinibem byly pozorovány případy virové reaktivace a reaktivace herpetického viru (např. herpes zoster). Riziko rozvoje infekce herpes zoster 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 10 mg dvakrát denně.

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

Malignita a lymfoproliferativní onemocnění

Před zahájením léčby u pacientů s přítomnou malignitou nebo s malignitou v anamnéze (kromě úspěšně vyléčeného nemelanomového karcinomu kůže – NMSC) nebo při zvažování další léčby tofacitinibem u pacientů, u nichž se rozvinula malignita, je třeba zvážit rizika a přínosy této léčby. Existuje možnost, že tofacitinib ovlivní obranyschopnost organismu příjemce vůči malignitám.

U pacientů léčených tofacitinibem byly pozorovány lymfomy. Pacienti s RA, především ti s vysoce aktivním onemocněním, mohou mít vyšší riziko rozvoje lymfomu (až několikrát) oproti běžné populaci. Vliv tofacitinibu na rozvoj lymfomu je nejistý.

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

Vliv tofacitinibu na rozvoj a průběh malignit není znám.

Nemelanomový karcinom kůže

U pacientů léčených tofacitinibem byly pozorovány případy NMSC. Riziko NMSC může být vyšší u pacientů léčených tofacitinibem 10 mg dvakrát denně než u pacientů léčených 5 mg dvakrát denně. U pacientů se zvýšeným rizikem karcinomu kůže se doporučuje provádět pravidelná kožní vyšetření (viz tabulka 6 v bodě 4.8).

Plicní embolie

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byla u pacientů užívajících tofacitinib pozorována plicní embolie (PE). Tofacitinib 10 mg dvakrát denně je kontraindikován u pacientů s vysokým rizikem plicní embolie (viz bod 4.3). Při hodnocení rizika plicní embolie mají být zváženy i další rizikové faktory jako je vyšší věk, obezita, kuřáctví a imobilizace.

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 hodnoceních byly hlášeny příhody 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 protizánětlivé léky). Pacienty, u nichž se nově objeví abdominální známky a symptomy, je třeba okamžitě vyšetřit, aby byla včas zjištěna gastrointestinální perforace.

Kardiovaskulární riziko

Pacienti s RA a PsA mají zvýšené riziko kardiovaskulárních poruch. U pacientů léčených tofacitinibem je třeba jako součást obvyklé standardní péče vyšetřit rizikové faktory (např. hypertenzi, hyperlipidemii).

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

Při sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy hypersenzitivity na lék 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 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 přípravkem XELJANZ 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 lipidů

Léčba tofacitinibem byla spojena se zvýšením lipidových parametrů, jako je celkový cholesterol, cholesterol o nízké hustotě (LDL) a cholesterol 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 celkového a LDL-cholesterolu spojené s léčbou tofacitinibem sníženo na hladiny před léčbou.

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 zoster je třeba zvážit v souladu s doporučeními pro očkování.

Zvláštní pozornost by měla být věnována pacientům s dlouhotrvající RA, kteří dříve obdrželi dvě nebo více biologických DMARD. Pokud je podávána živá vakcína zoster; měla by být podávána pouze pacientům s anamnézou planých neštovic nebo těm, kteří jsou séropozitivní na virus varicella zoster (VZV). V případě, že historie 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.

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

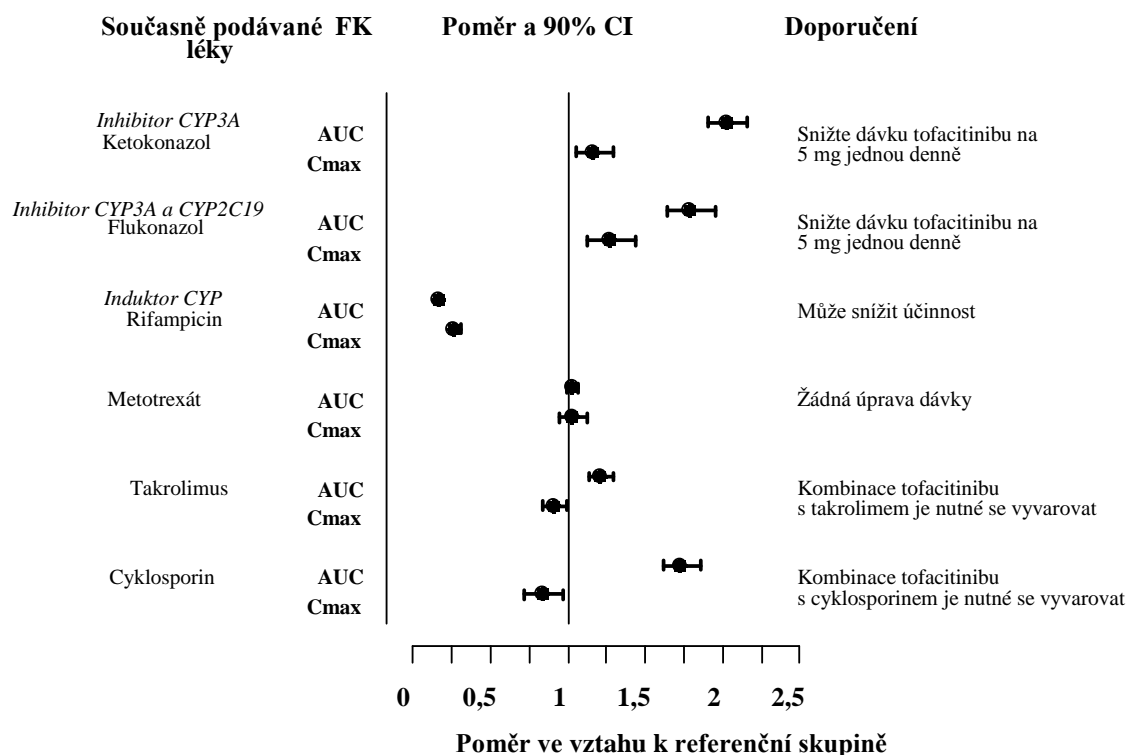
Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit farmakokinetiku (FK) tofacitinibu

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 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

Současné 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).

Jako preventivní opatření je použití tofacitinibu v těhotenství 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

Není známo, zda se tofacitinibu vylučuje do lidského mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko pro kojenecké dítě. Tofacitinib se vylučuje do mateřského mléka kojících samic potkanů (viz bod 5.3). Jako

preventivní opatření je použití tofacitinibu během kojení 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 byly pneumonie, celulitida, herpes zoster, infekce močových cest, divertikulitida a apendicitida. Mimo jiné byly s užíváním tofacitinibu hlášeny oportunní infekce, tuberkulóza a jiné mykobakteriální infekce, kryptokoková infekce, histoplazmóza, kandidóza jícnu, multidermální herpes zoster, cytomegalovirus, 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. kokcidiodomykóza).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky během prvních 3 měsíců v kontrolovaných klinických hodnoceních byly bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, průjem, nauzea a hypertenze (viz tabulka 6 Nežádoucí účinky léčivých přípravků na základě trvání všech studií).

Podíl pacientů, kteří přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům během prvních 3 měsíců dvojitého, zaslepeného, placebem nebo MTX kontrolovaného studie byl 3,8 % u pacientů užívajících tofacitinib. Nejčastější infekce vedoucí k přerušení léčby byly herpes zoster a pneumonie.

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.

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 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 četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 6: Nežádoucí účinky léčivého přípravku

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 Celulitida Herpes simplex Virová gastroenteritida Virová infekce	Sepse Urosepse Diseminovaná TBC Nekrotizující fasciitida Bakteriemie Stafylokoková bakteriemie Pneumonie způsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumokoková pneumonie Bakteriální pneumonie Encefalitida Infekce způsobené atypickými mykobakteriemi Infekce způsobená cytomegaloviry Bakteriální artritida	Tuberkulóza centrálního nervového systému Kryptokoková meningitida Infekce způsobená <i>Mycobacterium avium</i> complex	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nemelanomové karcinomy kůže			
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie	Leukopenie Lymfopenie Neutropenie			
Poruchy imunitního systému					Hypersenzitivita na lék* Angioedém* Kopřivka*
Poruchy metabolismu a výživy		Dyslipidemie Hyperlipidemie Dehydratace			
Psychiatrické poruchy		Insomnie			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Parestezie			
Cévní poruchy	Hypertenze				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Dyspnoe Překrvení vedlejší dutiny nosní			

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			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Erytém Pruritus			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	Muskuloskeletální bolest Otok kloubu Tendinitida			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie Periferní edém Únava				
Vyšetření	Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi	Zvýšené jaterní enzymy Zvýšená transamináza Abnormální funkční jaterní test Zvýšená gamaglutamyltransferáza Zvýšený kreatinin v krvi Zvýšený cholesterol v krvi Zvýšený lipoprotein o nízké hustotě Zvýšená tělesná hmotnost			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Poranění vazů Natažení svalu			

*Spontánně hlášené údaje

Popis vybraných nežádoucích účinků

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 u tofacitinibem v populaci všech expozičních, 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.

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, celulitidu, gastroenteritidu a divertikulitidu. Byly hlášeny případy oportunních infekcí (viz bod 4.4).

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).

Protože obecně existuje vyšší incidence infekcí u populace starších pacientů, při léčbě těchto pacientů je třeba dbát opatrnosti (viz bod 4.4).

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 herpes zoster (viz bod 4.4).

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.

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× 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× 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× 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× 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× 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× 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× 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× ULN u 1,8% a 1,6% pacientů dostávajících tofacitinib 5 mg a 10 mg dvakrát denně. Zvýšení AST větší než 3× ULN bylo pozorováno u <1,0% obou skupin užívající jak tofacitinib 5 mg, tak 10 mg dvakrát denně.

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 hodnoceních s RA bylo zvýšení lipidových parametrů (celkový cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceridy) 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 kontrolovaném klinickém hodnocení 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 klinických studiích UC byly změny pozorované v lipidech při léčbě tofacitinibem podobné změnám pozorovaným v klinických studiích RA.

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, selektivní imunosupresiva; ATC kód: L04AA29

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 herpes zoster 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 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 kontrolovaném klinickém hodnocení 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 přípravkem XELJANZ; 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 virovou vakcínou (Zostavax[®]) 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 varicelle ve výchozím bodě zaznamenal diseminaci kmene varicely z vakcíny 16 dnů po očkování. Podávání tofacitinibu bylo přerušeno a pacient se po léčbě standardními dávkami antivirotik 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 byla stanovena 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 7 uvádí informace týkající se uspořádání související studie a charakteristik populace.

Tabulka 7: Klinická hodnocení 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 IV (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: <ul style="list-style-type: none"> • 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

Studie	Studie I (ORAL Solo)	Studie II (ORAL Sync)	Studie III (ORAL Standard)	Studie IV (ORAL Scan)	Studie V (ORAL Step)	Studie VI (ORAL Start)	Studie VII (ORAL Strategy)
Počet lčených 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	Nevztahuj e se	Nevztahuje 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 = metotrexát.

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 8. Ve všech studiích dosahovali pacienti léčení 5 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 8: 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	Nevztahuje se	69		71
ACR50	3. měsíc	12	31***		37***
	6. měsíc	Nevztahuje se	42		47
ACR70	3. měsíc	6	15*		20***
	6. měsíc	Nevztahuje 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	Nevztahuje se	51		56
ACR50	3. měsíc	9	27***		33***
	6. měsíc	13	34***		36***
	12. měsíc	Nevztahuje se	33		42
ACR70	3. měsíc	2	8**		14***
	6. měsíc	3	13***		16***
	12. měsíc	Nevztahuje se	19		25
ORAL Standard: Neadekvátní respondéři na MTX					
Cílový parametr	Čas	Placebo n = 105	Tofacitinib dvakrát denně + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX n = 199
ACR20			5 mg n = 198	10 mg n = 197	
	3. měsíc	26	59***	57***	56***
	6. měsíc	28	51***	51***	46**
ACR50	12. měsíc	Nevztahuje se	48	49	48
	3. měsíc	7	33***	27***	24***
	6. měsíc	12	36***	34***	27**
ACR70	12. měsíc	Nevztahuje se	36	36	33
	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	Nevztahuje se	47	55
	24. měsíc	Nevztahuje se	40	50
ACR50	3. měsíc	8	28***	36***
	6. měsíc	8	32***	44***
	12. měsíc	Nevztahuje se	32	39
	24. měsíc	Nevztahuje se	28	40
ACR70	3. měsíc	3	10**	17***
	6. měsíc	1	14***	22***
	12. měsíc	Nevztahuje se	18	27
	24. měsíc	Nevztahuje 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	Nevztahuje se	51	54
ACR50	3. měsíc	8	26***	28***
	6. měsíc	Nevztahuje se	37	30
ACR70	3. měsíc	2	14***	10*
	6. měsíc	Nevztahuje 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	34	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 = metotrexát.

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 9.

Tabulka 9: 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 progresi strukturálního poškození v porovnání s MTX v 6. a 12. měsíci, jak je uvedeno v tabulce 10, 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 10: 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 čtvrci, tofacitinib minus placebo (95% CI = 95% konfidenční interval)

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

^dRozdíl mezi nejmenšími čtvrci, 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 tofacitinib 5 nebo 10 mg 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 11.

Tabulka 11: 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 7 let v jedné probíhající a jedné dokončené otevřené studii s dlouhodobým sledováním.

Psoriatická artritida

Účinnost a bezpečnost tofacitinibu byla hodnocena 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 entezitidu 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 entezitidu 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 12.

Tabulka 12: Podíl (%) pacientů s PsA, kteří dosáhli klinické odpovědi a průměrné změny oproti výchozí hodnotě ve studiích OPAL BROADEN a OPAL BEYOND

Léčebná skupina	Konvenční syntetické DMARD Neadekvátní respondéři ^a (TNFi-naivní)			TNFi Neadekvátní respondéři ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
	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 placebo 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 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 progresa 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 13).

Tabulka 13: 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 placebo 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 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 $p \leq 0,05$).

Ulcerózní kolitida

Účinnost a bezpečnost tofacitinibu 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) byla stanovena v 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 nejméně 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 14 uvádí další informace týkající se relevantního designu studie a charakteristik populace.

Tabulka 14: 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
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 byla navíc hodnocena 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 15.

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

Tabulka 15: Podíl pacientů splňujících v 8. týdnu cílové parametry účinnosti (studie OCTAVE Induction 1 a studie OCTAVE Induction 2)

Cílový parametr	Studie OCTAVE Induction 1			
	Centrální vyhodnocení endoskopického záznamu		Lokální vyhodnocení endoskopického záznamu	
	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 ^{pd}	32,8 %	59,9 % [*]	34,4 %	60,7 % [*]
Cílový parametr	Studie OCTAVE Induction 2			
	Centrální vyhodnocení endoskopického záznamu		Lokální vyhodnocení endoskopického záznamu	
	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 ^{pd}	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 inhibítorem 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 16).

Tabulka 16. Podíl pacientů splňujících v 8. týdnu primární cílový a klíčový sekundární cílový parametr účinnosti u léčebných podskupin s inhibítorem 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 inhibítorem TNF	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Bez předchozího selhání léčby inhibítorem TNF ^b	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
Zlepšení endoskopického vzhledu sliznice^c		
S předchozím selháním léčby inhibítorem TNF	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Bez předchozího selhání léčby inhibítorem 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 partiálním 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 17.

Tabulka 17: 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 %*
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 placebu.

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 inhibítorem 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 18). 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 inhibítorem TNF podobný. V podskupině pacientů s předchozím selháním léčby inhibítorem 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 18: Podíl pacientů splňujících v 52. týdnu primární cílový parametr účinnosti a klíčové sekundární cílové parametry účinnosti u léčebných podskupin s inhibítorem 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 inhibítorem TNF	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Bez předchozího selhání léčby inhibítorem TNF ^b	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
Zlepšení endoskopického vzhledu sliznice ^c			
S předchozím selháním léčby inhibítorem TNF	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)
Bez předchozího selhání léčby inhibítorem 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 inhibítorem TNF	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
Bez předchozího selhání léčby inhibítorem 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.

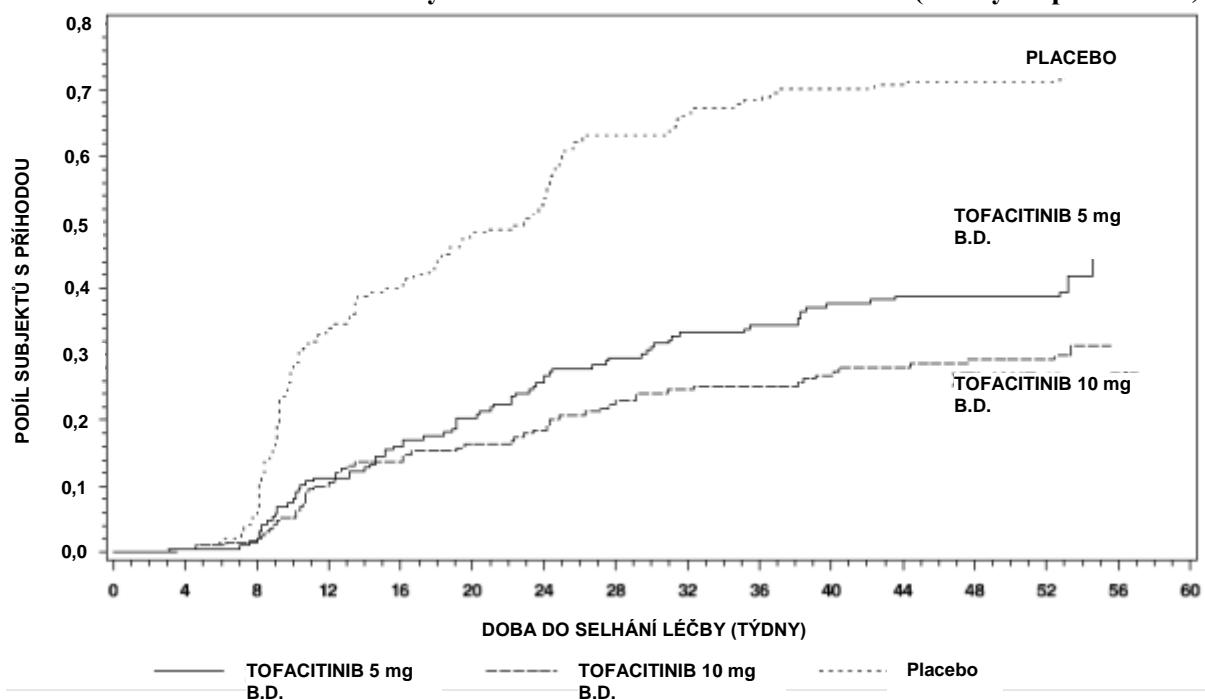
^b Byli zahrnuti inhibitor TNF-naivní pacienti.

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

^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 o ≥ 3 body oproti hodnotě na začátku udržovací studie doprovázené zvýšením podskóre rektálního krvácení o ≥ 1 bod a zvýšením endoskopického podskóre o ≥ 1 bod s výsledkem absolutního endoskopického podskóre ≥ 2 po minimální léčbě trvajícím 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. byly 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 juvenilní idiopatickou artritidou a s ulcerózní kolitidou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

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 hodnoceních 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-kyselý glykoprotein. Tofacitinib se rovnoměrně distribuuje mezi erytrocyty a plazmou.

Biotransformace a eliminace

Mechanismus clearance je přibližně 70 % jaterním metabolismem a 30 % vylučováním nezměněného léčiva ledvinami. Metabolismus tofacitinibu je primárně zprostředkován CYP3A4 s malým příspěvkem 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. Tofacitinib není inhibitorem nebo induktorem následujících CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, a CYP3A4) a není inhibitorem následujících UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, and UGT2B7). *In vitro* je tofacitinib substrátem pro MDR1, nikoliv pro protein rezistence karcinomu prsu (BCRP), OATP1B1 / 1B3 nebo OCT1 / 2, a není inhibitorem MDR1, OATP1B1 / 1B3, OCT2, OAT1 / 3 nebo MRP v klinicky významných koncentracích.

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 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 Asiaty. 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 se středně těžkou až těžkou UC byly konzistentní s výsledky u pacientů s RA.

Porucha funkce ledvin

Subjekty s mírnou 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 konečným 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 hodnoceních 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 mírnou 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 hodnoceních 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).

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 s hladinou bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) lymfomu byla u opic přibližně při 1- nebo 0,5násobku hladině 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 transgenetické rasH2 studii karcinogenity u myší a 2leté studii karcinogenity u potkanů. Tofacitinib nebyl u myší 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 corpora lutea, 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.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza
monohydrát laktosy
sodná sůl kroskarmelosy
magnesium-stearát

Potah

hypromelosa 2910/6 (E464)
oxid titaničitý (E171)
monohydrát laktosy
makrogol 3350
triacetin (E1518)
hlinitý lak indigokarmínu (E132) (pouze tablety o síle 10 mg)
hlinitý lak brilantní modře FCF (E133) (pouze tablety o síle 10 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

Uchovávejte v původní lahvičce a/nebo blistru, 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 uzávěrem obsahující 60 nebo 180 potahovaných tablet.

Blistry s hliníkovou fólií / PVC podloženou hliníkovou fólií 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 uzávěrem obsahující 60 nebo 180 potahovaných tablet.

Blistry s hliníkovou fólií / PVC podloženou hliníkovou fólií 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

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://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 / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Německo

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**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti 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 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.

Hlavním cílem programu je zvýšit povědomí o rizicích léčivého přípravku, zejména pokud jde o závažné infekce, herpes zoster, tuberkulózu (TBC) a další oportunní infekce, 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
- Kartu 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 tom, jak minimalizovat bezpečnostní rizika pomocí monitoringu a následných opatření (tj. 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.)
- Jak pacienty zaškolit v užívání přípravku
- Jak zvládnout možné nežádoucí účinky
- Informace o registrech BSRBR, ARTIS, RABBIT a BIODABASER a o registrech UC proč je důležité do nich přispívat

Kontrolní seznam pro předepisující lékaře musí obsahovat následující klíčová sdělení:

- Seznam vyšetření, která mají být provedena během počátečního screeningu pacienta
- Očkování, která mají být provedena před zahájením léčby
- Důležitá souběžná onemocnění, u kterých je během užívání přípravku XELJANZ doporučena vyšší opatrnost, a situace, kdy přípravek XELJANZ nesmí být podáván
- Seznam souběžné léčby, která se vylučuje s užíváním přípravku XELJANZ
- Nutnost probrat s pacienty rizika spojená s užíváním přípravku XELJANZ, zejména pokud jde o infekce, herpes zoster, tuberkulózu (TBC) a další oportunní infekce, malignity, 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 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 kdy je třeba vyhledat lékaře:

- infekce, reaktivace herpes zoster, rakovina kůže nemelanomového typu, zvýšení hladin transamináz 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 metotrexátem, zvýšená expozice přípravku XELJANZ při současném podávání s inhibitory CYP3A4 a CYP2C19, účinky na těhotenství a plod, použití při kojení, vliv na účinnost očkování a podání živých/oslabených vakcín.
- Kontaktní údaje na předepisujícího lékaře

Webové stránky musí obsahovat:

- Edukační materiály v elektronické podobě
- Kartu pacienta v elektronické podobě

Informace pro pacienta má obsahovat:

- Příbalovou informaci
- Kartu pacienta

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
tofacitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje tofacitinibum 5 mg (jako tofacitinibi citras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

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

Použitelné do:

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

č.š.:

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
tofacitinibum

2.NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3.POUŽITELNOST

EXP

4.ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

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
tofacitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje tofacitinibum 5 mg (jako tofacitinibi citras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

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

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

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. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1178/001 60 potahovaných tablet
EU/1/17/1178/002 180 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

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
tofacitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje tofacitinibum 10 mg (jako tofacitinibi citras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

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

Použitelné do:

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

č.š.:

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
tofacitinibum

2.NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3.POUŽITELNOST

EXP

4.ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

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
tofacitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje tofacitinibum 10 mg (jako tofacitinibi citras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

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

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

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. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1178/005 60 potahovaných tablet
EU/1/17/1178/006 180 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

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:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta
XELJANZ 5 mg potahované tablety
XELJANZ 10 mg potahované tablety

tofacitinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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 artritida
- psoriatická artritida
- ulcerózní kolitida

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 metotrexátem (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 metotrexátem není tolerována nebo se metotrexát 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 metotrexátem.

Psoriatická artritida

Přípravek XELJANZ se používá k léčbě onemocnění zvaného 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 metotrexátem k léčbě dospělých pacientů s aktivní psoriatickou artritidou.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva. Přípravek XELJANZ se používá ke zmírnění známek a příznaků ulcerózní kolitidy v případě, že nevykazujete dostatečně dobrou odpověď na předchozí léčbu ulcerózní kolitidy nebo tuto léčbu špatně snášíte.

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

Neužívejte přípravek XELJANZ 10 mg dvakrát denně, pokud:

- Užíváte kombinovanou hormonální antikoncepci nebo hormonální substituční léčbu
- Máte srdeční selhání (srdce nepracuje tak dobře, jak by mělo)
- V minulosti jste měl(a) krevní sraženiny v žilách (žilní trombózu)
- Máte rakovinu
- Nedávno jste podstoupil(a) nebo podstoupíte velký chirurgický zákrok

Pokud si nejste jistý(á) ohledně kterékoliv výše uvedené informace, obraťte se na svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku XELJANZ se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže se domníváte, že máte infekci nebo máte příznaky infekce, jako jsou horečka, pocení, zimnice, bolest svalů, kašel, dýchavičnost, nové zahlenění nebo změna zahlenění, úbytek hmotnosti, horká nebo zarudlá či bolestivá kůže nebo boláky po těle, obtíže nebo bolest při polykání, průjem nebo bolest žaludku, pálení při močení nebo častější močení než obvykle, pocit velké únavy
- jestliže máte jakékoli onemocnění, které zvyšuje pravděpodobnost infekce (např. diabetes, 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 měl(a) tuberkulózu nebo jste byl(a) v těsném kontaktu s někým s tuberkulózu. 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 měl(a) žloutenku typu B nebo žloutenku typu C (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 žloutenku (hepatitidu)

- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) jakýkoli typ rakoviny. Přípravek XELJANZ může zvýšit riziko vzniku určitých typů rakoviny. U pacientů léčených přípravkem XELJANZ byl hlášen lymfom a další typy rakoviny (např. rakovina plic, prsu, melanom, rakovina prostaty a pankreatu). Pokud dojde k rozvoji rakoviny během užívání přípravku XELJANZ Váš lékař zhodnotí, zda ukončit léčbu přípravkem XELJANZ
- jestliže je u Vás vysoké riziko vzniku rakoviny kůže, Váš lékař může doporučit pravidelné kožní vyšetření během užívání přípravku XELJANZ
- 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 měl(a) byste mít doplněná všechna doporučená očkování. Váš lékař rozhodne, zda potřebujete očkování proti pásovému oparu (herpes zoster).
- jestliže máte potíže se srdcem, vysoký tlak nebo vysoký cholesterol.

U pacientů užívajících přípravek XELJANZ byly hlášeny případy tvorby krevních sraženin. Pokud kouříte, sdělte to lékaři. Lékař rovněž vyhodnotí, zda Vaše tělesná hmotnost, věk či obtíže s pohyblivostí ovlivní riziko tvorby krevních sraženin.

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 by Vám měl 8 týdnů po zahájení léčby přípravkem XELJANZ udělat test na hladinu cholesterolu. Váš lékař by Vám měl pravidelně provádět jaterní testy.

Starší pacienti

U pacientů od 65 let existuje vyšší četnost výskytu infekcí. Pokud zaznamenáte jakékoli známky nebo příznaky infekce, sdělte to co nejdříve svému lékaři.

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

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.

Přípravek XELJANZ se může při použití k léčbě revmatoidní artritidy používat v kombinaci s methotrexátem nebo někdy samotný. Obecně bylo pozorováno méně nežádoucích účinků, když byl přípravek XELJANZ užíván u revmatoidní artritidy samotný.

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 (užíváte ústy) léčivé přípravky, které obsahují některou z následujících léčivých látek:

- antibiotika, jako jsou klarithromycin a rifampicin, používaná k léčbě bakteriálních infekcí
- flukonazol, ketokonazol, klotrimazol, itrakonazol a vorikonazol – používané k léčbě mykotických (plísňových) infekcí

Přípravek XELJANZ se nedoporučuje užívat spolu s léky, které potlačují imunitní systém, včetně tak zvaných cílených biologických léků, 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.

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, 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

Přípravek XELJANZ 5 mg potahovaná tableta obsahuje přibližně 59 mg laktózy v jedné tabletě a přípravek XELJANZ 10 mg potahovaná tableta obsahuje přibližně 119 mg laktózy v jedné tabletě. Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se s ním, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

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. 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.

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 pokračování podávání 10 mg dvakrát denně. Lékař Vás bude informovat, zda se Vás to týká.
- Nefunguje-li u udržovací dávka přípravku XELJANZ 5 mg dvakrát denně, může lékař rozhodnout o navýšení dávky na 10 mg dvakrát denně.
- Je-li léčba přerušena, lékař může rozhodnout o jejím opětovném zahájení.

Snažte se užívat tabletu každý den ve stejnou dobu (jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer).

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 ukáží 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.

Možné závažné nežádoucí účinky

Ve vzácných případech se mohou vyskytnout infekce, které mohou být život ohrožující.

Pokud zaznamenáte kterýkoliv z následujících závažných nežádoucích účinků, je nutné, abyste se ihned obrátili na lékaře.

Známky závažných infekcí (časté) zahrnují

- horečku a třesavku
- kašel
- puchýře na kůži
- bolest žaludku
- přetrvávající bolesti hlavy

Známky alergických reakcí (vzácné) zahrnují

- tíseň na hrudi
- dušnost
- silnou závrať nebo lehké točení hlavy

- otok rtů, jazyka nebo hrdla
- kopřivka (svědění nebo kožní vyrážka)

Známky žaludečních problémů (méně časté: vředy nebo proděravění žaludku nebo střev) 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).

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), infekce nosu, hrdla nebo průdušnice (zánět nosohltanu), chřipka, zánět vedlejších nosních dutin, infekce močového měchýře (zánět močového měchýře), bolest v krku (zánět hltanu), zvýšené svalové enzymy (známka svalových problémů), bolest žaludku (břicha), (která může být způsobena zánětem sliznice žaludku), zvracení, průjem, pocit na zvracení, porucha trávení, podvrtnutí kloubu, nízký počet červených krvinek (anemie), horečka, únava (vyčerpání), otok chodidel a rukou, bolest hlavy, vysoký krevní tlak (hypertenze), kašel, vyrážka.

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100): tuberkulóza, infekce ledvin, infekce kůže, herpes simplex neboli opar (opar na rtu nebo v ústech), nízký počet bílých krvinek, zvýšené jaterní enzymy v krvi (známka jaterních problémů), zvýšený kreatinin v krvi (možná známka snížené funkce ledvin), zvýšený cholesterol, přírůstek tělesné hmotnosti, dehydratace, natažení svalu, bolest svalů a kloubů, zánět šlachy, otok kloubu, abnormální pocity, špatný spánek, překrvení vedlejší nosní dutiny, dušnost nebo ztížené dýchání, zarudnutí kůže, svědění, ztukovatění jater (steatóza), zánět výchlepek 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), diseminovaná (roztroušená) tuberkulóza postihující kosti a další orgány, další neobvyklé infekce, infekce kloubů.

Velmi vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 10 000): tuberkulóza postihující mozek a míchu, meningitida.

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 štítku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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 tofacitinibum (jako tofacitinibi citras).
- Jedna 5mg potahovaná tableta obsahuje tofacitinibum 5 mg (jako tofacitinibi citras).
- Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celuloza, monohydrát laktosy (viz bod 2), sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát, hypromelosa 2910/6 (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350 a triacetin (E1518).

XELJANZ 10 mg potahovaná tableta

- Léčivou látkou je tofacitinibum (jako tofacitinibi citras).
- Jedna 10mg potahovaná tableta obsahuje tofacitinibum 10 mg (jako tofacitinibi citras).
- Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celuloza, monohydrát laktosy (viz bod 2), sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát, hypromelosa 2910/6, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, triacetin (E1518), hlinitý lak indigokarmínu (E132) a hlinitý lak brilantní modří FCF (E133).

Jak přípravek XELJANZ vypadá a co obsahuje toto balení

XELJANZ 5 mg potahovaná tableta je bílá a kulatá.

XELJANZ 10 mg potahovaná tableta je modrá a kulatá.

XELJANZ 5 mg potahované tablety

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

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
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer GEP, 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
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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 Norge 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

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal, 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

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Sverige

Pfizer Innovations AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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