

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XELJANZ 5 mg филмирани таблетки  
XELJANZ 10 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### XELJANZ 5 mg филмирани таблетки

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

#### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 59,44 mg лактоза.

### XELJANZ 10 mg филмирани таблетки

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

#### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 118,88 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

### XELJANZ 5 mg филмирани таблетки

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

### XELJANZ 10 mg филмирани таблетки

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

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Ревматоиден артрит

Тофацитиниб в комбинация с метотрексат (MTX) е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит (РА) при възрастни пациенти с недостатъчен отговор или с непоносимост към едно или повече модифициращи болестта антиревматични лекарства.

Тофацитиниб може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към МТХ или когато лечение с МТХ не е подходящо (вж. точки 4.4 и 4.5).

### Псориатичен артрит

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

### Улцерозен колит

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

## **4.2 Дозировка и начин на приложение**

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

### Дозировка

#### *Ревматоиден и псориатичен артрит*

Препоръчителната доза е 5 mg, прилагана два пъти дневно.

#### *Корекция на дозата*

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

### Улцерозен колит

Препоръчителната доза е 10 mg, прилагана перорално два пъти дневно за индукция в продължение на 8 седмици, и 5 mg два пъти дневно като поддържаща терапия.

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

При някои пациенти, например тези с неуспешно лечение с антагонист на тумор-некротизиращ фактор (TNF), трябва да се обмисли продължаване на дозата от 10 mg два пъти дневно като поддържаща с цел, да се запази терапевтичната полза (вж. точка 5.1).

Пациентите, при които се наблюдава намаляване на отговора към тофацитиниб 5 mg два пъти дневно като поддържаща терапия, може да се повлияят благоприятно от повишаване на дозата до тофацитиниб 10 mg, приложени два пъти дневно.

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

#### *Повторно лечение при УК*

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

### Прекъсване и прекратяване на приема

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

Прекъсване на приема може да е необходимо за овладяване на свързани с дозата отклонения в лабораторните показатели, включващи лимфопения, неутропения и анемия. Както е описано съответно в таблици 1, 2 и 3 по-долу, препоръките за временно прекъсване или окончателно прекратяване на лечението са направени в зависимост от тежестта на отклоненията в лабораторните показатели (вж. точка 4.4).

Препоръчва се да не се започва прием при пациенти с абсолютен брой на лимфоцитите (ALC), по-нисък от 750 клетки/mm<sup>3</sup>.

**Таблица 1: Нисък абсолютен брой на лимфоцитите**

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

Препоръчва се да не се започва прием при пациенти с абсолютен брой на неутрофилите (ANC), по-нисък от 1 000 клетки/mm<sup>3</sup>.

**Таблица 2: Нисък абсолютен брой на неутрофилите**

<b>Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC) (вж. точка 4.4)</b>	
<b>Лабораторна стойност (клетки/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Препоръка</b>
ANC, по-висок от 1 000	Трябва да се поддържа същата доза.
ANC 500 – 1 000	<p>При персистиращо (2 последователни стойности в този диапазон при рутинни изследвания ) понижени в този диапазон, дозата трябва да се намали или приемът трябва да се прекъсне, докато ANC се повиши над 1 000.</p> <p>При пациентите, получаващи тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, дозата трябва да се намали до тофацитиниб 5 mg два пъти дневно.</p> <p>При пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, приемът трябва да се прекъсне.</p> <p>Когато ANC се повиши над 1 000, лечението трябва да бъде възобновено според клиничната необходимост.</p>
ANC, по-нисък от 500	Ако лабораторната стойност е потвърдена чрез повторно изследване в рамките на 7 дни, приемът трябва да се прекрати.

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

**Таблица 3: Ниска стойност на хемоглобин**

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

#### *Лекарствени взаимодействия*

Общата дневна доза на тофацитиниб трябва да бъде намалена наполовина при пациентите, получаващи мощни инхибитори на цитохром P450 (CYP) 3A4 (напр. кетоконазол), и при пациентите, получаващи 1 или повече съпътстващи лекарствени продукти, които водят както до умерено инхибиране на CYP3A4, така и до мощно инхибиране на CYP2C19 (напр. флуконазол) (вж. точки 4.4 и 4.5), както следва:

- Дозата на тофацитиниб трябва да се намали до 5 mg веднъж дневно при пациентите, получаващи 5 mg два пъти дневно.
- Дозата на тофацитиниб трябва да се намали до 5 mg два пъти дневно при пациентите, получаващи 10 mg два пъти дневно.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Не се изисква корекция на дозата при пациенти на възраст 65 или повече години. Данните при пациенти на възраст 75 или повече години са ограничени.

## Чернодробно увреждане

**Таблица 4: Корекция на дозата при чернодробно увреждане**

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

## Бъбречно увреждане

**Таблица 5: Корекция на дозата при бъбречно увреждане**

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

## Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на тофацитиниб при деца на възраст от 0 години до по-малко от 18 години все още не са установени.

Няма налични данни.

## Начин на приложение

Перорално приложение.

Тофацитиниб се прилага перорално със или без храна.

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

## 4.3 Противопоказания

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

- Тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Комбинация с други лечения

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

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

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

##### Сериозни инфекции

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

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

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

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

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

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

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

### Туберкулоза

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

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

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

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

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

### Вирусна реактивация

Наблюдавани са вирусна реактивация и случаи на реактивиране на херпес вирус (напр. херпес зостер) в клинични проучвания на тофацитиниб. При пациенти, лекувани с тофацитиниб, изглежда, че честотата на херпес зостер е повишена при:

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

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

### Злокачествено и лимфопрролиферативно заболяване

Рисковете и ползите от лечението с тофацитиниб трябва да се вземат предвид преди започване на лечение при пациенти с настоящо или с анамнеза за злокачествено заболяване, различно от успешно лекуван немеланомен рак на кожата (NMSC) или при обмисляне на продължаване на тофацитиниб при пациенти, които развиват злокачествено заболяване. Съществува вероятност тофацитиниб да повлияе защитата на организма срещу злокачествени заболявания.

Наблюдавано е развитие на лимфоми при пациенти, лекувани с тофацитиниб. Пациентите с РА, особено тези с висока активност на заболяването, могат да са с (до няколко пъти) по-висок риск за развитие на лимфом, отколкото общата популация. Ефектът на тофацитиниб по отношение на развитие на лимфом е неясен.

При клинични проучвания и при постмаркетингови условия са наблюдавани други злокачествени заболявания, включително, но не само, рак на белия дроб, рак на млечната жлеза, меланом, рак на простатата и рак на панкреаса.

Ефектът на тофацитиниб по отношение на развитието и хода на злокачествени заболявания не е известен.



### Немеланомен рак на кожата

Съобщава се за NMSC при пациенти, лекувани с тофацитиниб. Рискът от NMSC може да бъде по-висок при пациентите, лекувани с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, отколкото при пациентите, лекувани с 5 mg два пъти дневно. Препоръчва се периодичен преглед на кожата при пациенти с повишен риск за рак на кожата (вж. таблица 6 в точка 4.8).

### Интерстициално белодробно заболяване

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

### Стомашно-чревни перфорации

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

### Сърдечносъдов риск

Пациентите с РА и ПсА са с повишен риск от сърдечносъдови нарушения. При пациентите, лекувани с тофацитиниб, рисковите фактори (напр. хипертония, хиперлипидемия) трябва да се овладеят като част от обичайните стандартни грижи.

### Чернодробни ензими

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

### Свръхчувствителност

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

## Лабораторни параметри

### *Лимфоцити*

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

### *Неутрофили*

Лечението с тофацитиниб се свързва с повишена честота на неутропения (по-малко от  $2000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ ) в сравнение с плацебо. Не се препоръчва започване на лечение с тофацитиниб при пациенти с ANC, по-нисък от  $1000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ . ANC трябва да се изследва на изходното ниво, след 4 до 8 седмици лечение и на всеки 3 месеца след това. За препоръчителните промени въз основа на ANC вижте точка 4.2.

### *Хемоглобин*

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

### *Наблюдение на липидите*

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

### Ваксинации

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

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

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

### Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не

трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

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

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

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

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



Забележка: Референтната група е с приложение на тофацитиниб самостоятелно.

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

#### Потенциал на тофацитиниб да повлияе ФК на други лекарствени продукти

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

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

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

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

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

##### Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

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

## Кърмене

Не е известно дали тофацитиниб се екскретира в кърмата. Рискът за кърмачето не може да бъде изключен. Тофацитиниб се секретира в млякото на плъхове в период на лактация (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка, употребата на тофацитиниб по време на кърмене е противопоказана (вж. точка 4.3).

## Фертилитет

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

##### *Ревматоиден артрит*

Най-честите сериозни нежелани реакции са тежки инфекции (вж. точка 4.4).

Най-честите сериозни инфекции, съобщени при тофацитиниб, са пневмония, целулит, херпес зостер, инфекция на пикочните пътища, дивертикулит и апендицит. По отношение на опортюнистичните инфекции, при тофацитиниб се съобщава за ТБ и други микобактериални инфекции, криптококи, хистоплазмоза, езофагеална кандидоза, мултидерматомен херпес зостер, цитомегаловирус, инфекции с ВК вирус и листериоза. При някои пациенти се наблюдава дисеминирано, а не локализирано заболяване. Възможни са и други сериозни инфекции, които не са съобщени в клиничните проучвания (напр. кокцидиоидомикоза).

Най-често съобщаваните нежелани реакции през първите 3 месеца при контролирани клинични проучвания са главоболие, инфекции на горните дихателни пътища, назофарингит, диария, гадене и хипертония (вж. таблица 6, „Нежелани лекарствени реакции [НЛР] въз основа на продължителността на всички проучвания“).

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

##### *Псориатичен артрит*

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

##### *Улцерозен колит*

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

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

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

#### Табличен списък на нежеланите реакции

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

**Таблица 6: Нежелани лекарствени реакции**

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

<b>Системо- органичен клас</b>	<b>Чести ≥ 1/100 до &lt; 1/10</b>	<b>Нечести ≥ 1/1 000 до &lt; 1/100</b>	<b>Редки ≥ 1/10 000 до &lt; 1/1 000</b>	<b>Много редки &lt; 1/10 000</b>	<b>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)</b>
Нарушения на имунната система					Лекарствена свръхчувствителност*; ангиоедем*; уртикария*
Нарушения на метаболизма и храненето		Дислипидемия Хиперлипидемия Дехидратация			
Психични нарушения		Безсъние			
Нарушения на нервната система	Главоболие	Парестезия			
Съдови нарушения	Хипертония				
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Диспнея Конгестия на синусите			
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка Повръщане Диария Гадене Гастрит Диспепсия				
Хепатобилиарни нарушения		Чернодробна стеатоза			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Еритема Пруритус			
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Мускулно-скелетна болка Ставен оток Тендонит			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия Периферен оток Умора				

Системо- органичен клас	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Изследвания	Повишена креатинфосфокиназа в кръвта	Повишени чернодробни ензими Повишени трансаминази Отклонения в чернодробните функционални показатели Повишена гама глутамил-трансфераза Повишен креатинин в кръвта Повишен холестерол в кръвта Повишен липопротеин с ниска плътност Надаване на тегло			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Разтягане на лигамент Мускулно напрежение			

\*Данни от СПОНТАННИ съобщения

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Общи инфекции*

##### Ревматоиден артрит

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

Най-често съобщаваните инфекции са инфекции на горните дихателни пътища и назофарингит



(съответно 3,7% и 3,2%).

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

#### Улцерозен колит

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

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

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

#### *Сериозни инфекции*

#### Ревматоиден артрит

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

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

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

#### Улцерозен колит

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

#### *Сериозни инфекции при пациенти в старческа възраст*

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

Тъй като честотата на инфекциите в популацията на пациентите в старческа възраст е висока, трябва да се обърща особено внимание при лечение на пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

#### Вирусна реактивация

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

#### Лабораторни изследвания

##### *Лимфоцити*

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

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

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

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

##### *Неутрофили*

В контролираните клинични проучвания при РА, потвърдените понижения на ANC под 1 000 клетки/mm<sup>3</sup> се установяват при 0,08% от пациентите общо за 5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно. Липсват потвърдени понижения на ANC под 500 клетки/mm<sup>3</sup>, наблюдавани в която и да е терапевтична група. Няма ясна връзка между неутропенията и появата на сериозни инфекции.

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

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

##### *Изследвания на чернодробните ензими*

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

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

В проучване фаза 3 при РА с монотерапия (0 – 24 месеца), (проучване VI, вж. точка 5.1), повишение на ALT над 3x ULN се наблюдава при 7,1%, 3,0% и 3,0% от пациентите,

получаващи съответно MTX, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно. В това проучване, повишение на AST над 3x ULN се наблюдава при 3,3%, 1,6% и 1,5% от пациентите, получаващи съответно MTX, тофацитиниб 5 mg и 10 mg два пъти дневно.

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

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

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

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

#### *Липиди*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

### **4.9 Предозиране**

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

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори. Селективни имуносупресори; АТС код: L04AA29

#### Механизъм на действие

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

#### Фармакодинамични ефекти

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

След дългосрочно лечение (медиана на продължителността на лечението с тофацитиниб приблизително 5 години) броят на CD4+ и CD8+ показва медиана на понижение съответно с 28% и 27% от изходните стойности. За разлика от наблюдаваните понижения след краткосрочен прием, броят на CD16/56+ клетките естествени убийци показва медиана на повишение със 73% от изходните стойности. Броят на CD19+ В клетките не показва последващи повишения след дългосрочно лечение с тофацитиниб. Всички тези промени в различните подгрупи лимфоцити се възстановяват до изходни стойности след временно

прекрътяване на лечението. Липсват доказателства за връзка между сериозни или опортюнистични инфекции или херпес зостер и броя на различните подгрупи лимфоцити (вж. точка 4.2 за мониторирането на абсолютния брой на лимфоцитите).

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

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

### Проучвания с ваксини

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

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

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Ревматоиден артрит*

Ефикасността и безопасността на тофацитиниб са оценени в 6 рандомизирани, двойнослепи, контролирани многоцентрови проучвания при пациенти на възраст над 18 години с активен РА, диагностициран съгласно критериите на Американската колегия по ревматология (American College of Rheumatology, ACR). В таблица 7 е предоставена информация относно съответния дизайн на проучването и характеристиките на популацията.

**Таблица 7: Клинични проучвания фаза 3 на тофациниб 5 и 10 mg два пъти дневно при пациенти с РА**

Проучвания	Проучване I (ORAL Solo)	Проучване II (ORAL Sync)	Проучване I II (ORAL Standard)	Проучване I V (ORAL Scan)	Проучване V (ORAL Step)	Проучване VI (ORAL Start)	Проучване VII (ORAL Strategy)
Популация	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	Нелекувани с MTX <sup>a</sup>	MTX-IR
Контрола	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	MTX	MTX, ADA
Съпътстващо лечение	Няма <sup>o</sup>	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Няма <sup>o</sup>	3 паралелни рамена: <ul style="list-style-type: none"> <li>• тофациниб монотерапия</li> <li>• тофациниб +MTX</li> <li>• ADA+MTX</li> </ul>
Основни характеристики	Монотерапия	Различни csDMARD	Активна контрола (ADA)	Рентгенография	TNFi-IR	Монотерапия, активно сравнително вещество (MTX), рентгенография	Тофациниб със и без MTX в сравнение с ADA с MTX
Брой лекувани пациенти	610	792	717	797	399	956	1 146
Обща продължителност на проучване-то	6 месеца	1 година	1 година	2 години	6 месеца	2 години	1 година
Съставни първични крайни точки за ефикасност <sup>b</sup>	Месец 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Месец 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Месец 3: HAQ-DI	Месец 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Месец 3: HAQ-DI	Месец 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 Месец 3: HAQ-DI	Месец 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Месец 6: mTSS ACR70	Месец 6: ACR50
Време на задължително преминаване от плацебо към спасително лечение с тофациниб 5 или 10 mg два пъти дневно	Месец 3	Месец 6 (участниците, приемащи плацебо, с < 20% подобрене на броя на подути и болезнени стави, преминават на тофациниб на месец 3)			Месец 3	NA	NA

<sup>a.</sup> ≤ 3 седмични дози (нелекувани с MTX).

<sup>o.</sup> Антималарийните средства са разрешени.

<sup>b.</sup> Съставни първични крайни точки, както следва: средна промяна от изходните стойности на mTSS; процент на участниците, постигнали ACR20 или ACR70 отговори; средна промяна от изходните стойности на HAQ-DI; процент на пациентите, постигнали DAS28-4(ESR) < 2,6 (ремисия).  
mTSS = модифициран общ скор по Sharp, ACR20(70) = подобрене според Американската колегия по ревматология ≥ 20% (≥ 70%), DAS28 = скор за активност на заболяването – 28 стави,  
ESR = скорост на утаяване на еритроцитите, HAQ-DI = индекс за инвалидност на въпросника за оценка на здравословното състояние, DMARD = модифициращи болестта антиревматични средства,  
IR = пациенти с недостатъчен отговор, csDMARD = конвенционални синтетични DMARD,  
TNFi = инхибитор на тумор-некротизиращия фактор, NA = неприложимо  
ADA = адалимумаб, MTX = метотрексат

## Клиничен отговор

### ACR отговор

Процентите на пациентите, лекувани с тофацитиниб, постигнали ACR20, ACR50 и ACR70 отговори в проучванията ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start и ORAL Strategy, са представени в таблица 8. Във всички проучвания пациентите, лекувани с 5 или 10 mg два пъти дневно тофацитиниб, са със статистически значима честота на ACR20, ACR50 и ACR70 отговори на месец 3 и месец 6 спрямо пациентите, приемали плацебо (или спрямо MTX в ORAL Start).

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

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

**Таблица 8: Част (%) на пациентите с ACR отговор**

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

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



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

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

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

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

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

#### *DAS28-4(ESR) отговор*

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

**Таблица 9: Брой (%) на пациентите, постигнали DAS28-4(ESR) < 2,6 ремисия на месец 3 и 6**

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

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

#### *Рентгенографски отговор*

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

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

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

В ORAL Start тофацитиниб като монотерапия води до значимо по-голямо инхибиране на прогресията на структурното увреждане в сравнение с MTX на месец 6 и 12, както е показано в таблица 10, което се запазва и на месец 24. Анализите на скоровете на ерозия и JSN са в съответствие с общите резултати.

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

Таблица 10: Рентгенографски промени на месец 6 и 12

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

<sup>a</sup>SD = стандартно отклонение

<sup>b</sup>Разлика между средните стойности на най-малките квадрати – тофацитиниб минус плацебо (95% CI = 95% доверителен интервал)

<sup>в</sup> Данните от месец 6 и месец 12 представляват средна промяна спрямо изходните стойности

<sup>г</sup>Разлика между средните стойности на най-малките квадрати – тофацитиниб минус MTX (95% CI = 95% доверителен интервал)

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

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

Пациентите, лекувани с тофацитиниб 5 или 10 mg два пъти дневно, показват значимо

по-голямо подобрене по отношение на физическата функция в сравнение с плацебо не по-рано от седмица 2 в ORAL Solo и ORAL Sync. Промените на HAQ-DI от изходните стойности в проучвания ORAL Standard, ORAL Step и ORAL Sync са представени в таблица 11.

**Таблица 11: LS средна промяна от изходните стойности на HAQ-DI на месец 3**

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

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

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

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

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

#### Продължителност на клиничните отговори

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

Доказателства за персистиране на ефикасността при лечението с тофацитиниб за период до 7 години са предоставени и от данни от едно текущо и едно завършено открито, дългосрочно проследяващо проучване.

#### *Псориазичен артрит*

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

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

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

#### *Признаци и симптоми*

Лечението с тофацитиниб води до значими подобрения на някои признаци и симптоми на ПсА, оценено според критериите за ACR20 отговор в сравнение с плацебо на месец 3. Резултатите за ефикасност при значими оценени крайни точки са показани в таблица 12.

**Таблица 12: Част (%) от пациентите с ПСА, при които е постигнат клиничен отговор и средна промяна от изходните стойности в проучванията OPAL BROADEN и OPAL BEYOND**

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

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

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

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

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

<sup>в</sup> OPAL BEYOND е с продължителност 6 месеца.

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

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

<sup>е</sup> За пациентите с изходен скор  $> 0$ .

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

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

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

#### Рентгенографски отговор

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

#### Физическа функция и свързано със здравословното състояние качество на живот

Подобрието във физическата функция е измерено чрез HAQ-DI. При пациентите, получаващи тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, се наблюдава по-голямо подобриение ( $p \leq 0,05$ ) спрямо изходно ниво във физическата функция в сравнение с плацебо на месец 3 (вж. таблица 13).

**Таблица 13: Промяна от изходната стойност на HAQ-DI в проучванията при ПсА OPAL BROADEN и OPAL BEYOND**

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

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

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

- <sup>a</sup> Недостатъчен отговор към поне едно конвенционално синтетично DMARD (csDMARD) поради липса на ефикасност и/или непоносимост.
- <sup>b</sup> Недостатъчен отговор към поне един инхибитор на TNF (TNFi) поради липса на ефикасност и/или непоносимост.
- <sup>b</sup> Постигната статистическа значимост общо при  $p \leq 0,05$  съгласно предварително указаната низходяща стъпкова тестова процедура.

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

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

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

#### *Улцерозен колит*

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

В таблица 14 е предоставена допълнителна информация относно дизайна на съответното проучване и характеристиките на популацията.



**Таблица 14: Клинични проучвания фаза 3 на тофацитиниб в дозировки от 5 и 10 mg два пъти дневно при пациенти с УК**

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

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

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

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

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

Значимо по-голяма част от пациентите, лекувани с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, постигат ремисия, подобрение на ендоскопския изглед на лигавицата и клиничен отговор на седмица 8 в сравнение с плацебо в двете проучвания, както е показано в таблица 15.

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

**Таблица 15: Част от пациентите, постигащи крайните точки за ефикасност на седмица 8 (проучване OCTAVE Induction 1 и проучване OCTAVE Induction 2)**

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

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

N = брой на анализирани пациенти

<sup>а</sup>. Първична крайна точка: Ремисията се дефинира като клинична ремисия (скор по Mayo ≤ 2 без индивидуален субскор > 1) и субскор за ректален кръвоизлив от 0.

<sup>б</sup>. Основна вторична крайна точка: Подобрението на ендоскопския изглед на лигавицата се дефинира като ендоскопски субскор по Mayo 0 (нормално или неактивно заболяване) или 1 (еритем, намален съдов рисунък).

<sup>в</sup>. Нормализирането на ендоскопския изглед на лигавицата се дефинира като ендоскопски субскор по Mayo от 0.

<sup>г</sup>. Клиничният отговор се дефинира като понижение от изходното ниво на скор по Mayo от ≥ 3 точки и ≥ 30%, придружено от понижение на субскора за ректално кървене от ≥ 1 точка или абсолютен субскор за ректално кървене от 0 или 1.

В двете подгрупи пациенти със или без предходен неуспех с TNF инхибитор, по-голямата част от пациентите, лекувани с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, постигат ремисия и подобрение на ендоскопския изглед на лигавицата на седмица 8 в сравнение с плацебо. Тази разлика в лечението съответства между 2-те подгрупи (таблица 16).

**Таблица 16. Част от пациентите, постигащи първичните и основните вторични крайни точки на седмица 8 в подгрупата на лечение с TNF инхибитор (проучване OCTAVE Induction 1 и проучване OCTAVE Induction 2, централна ендоскопска находка)**

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

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

<sup>a</sup>. Ремисията се дефинира като клинична ремисия (скор по Mayo  $\leq 2$  без индивидуален субскор  $> 1$ ) и субскор за ректален кръвоизлив от 0.

<sup>b</sup>. Включва пациенти, нелекувани с TNF инхибитор

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

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

#### Поддържаща терапия (OCTAVE Sustain)

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

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

Значимо по-голяма част от пациентите в двете терапевтични групи на тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно постигат следните крайни точки на

седмица 52 в сравнение с плацебо: ремисия, подобрение на ендоскопския изглед на лигавицата, нормализиране на ендоскопския изглед на лигавицата, поддържане на клиничния отговор, ремисия при пациентите в ремисия на изходно ниво и продължителна ремисия без кортикостероид на седмица 24 и седмица 52 при пациентите в ремисия на изходно ниво, както е показано в таблица 17.

**Таблица 17: Част на пациентите, постигащи крайните точки за ефикасност на седмица 52 (OCTAVE Sustain)**

Крайна точка	Централна ендоскопска находка			Локална ендоскопска находка		
	Плацебо N = 198	тофацитин иб 5 mg Два пъти дневно N = 198	тофацитин иб 10 mg Два пъти дневно N = 197	Плацебо N = 198	тофацитин иб 5 mg Два пъти дневно N = 198	тофацитин иб 10 mg Два пъти дневно N = 197
Ремисия <sup>а</sup>	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Подобрение на ендоскопския изглед на лигавицата <sup>б</sup>	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
Нормализиране на ендоскопския изглед на лигавицата <sup>в</sup>	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
Поддържане на клиничния отговор <sup>г</sup>	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Ремисия сред пациентите в ремисия на изходно ниво <sup>а,е</sup>	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Продължителна ремисия без кортикостероид на седмица 24 и седмица 52 при пациентите в ремисия на изходно ниво <sup>д,е</sup>	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Ремисия без кортикостероиди при пациентите, приемащи кортикостероиди на изходно ниво <sup>а,ж</sup>	10,9%	27,7% <sup>†</sup>	27,6% <sup>†</sup>	13,9%	32,7% <sup>†</sup>	31,0% <sup>†</sup>

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

N = брой на анализиранияте пациенти.

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

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

в. Нормализирането на ендоскопския изглед на лигавицата се дефинира като ендоскопски субскор по

Маю от 0.

- г. Поддържането на клиничния отговор се дефинира като намаление от изходното ниво в индукционното проучване (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) на скората по Маю от  $\geq 3$  точки и  $\geq 30\%$ , придружено от намаление на субскора за ректално кървене от  $\geq 1$  точка или субскора за ректално кървене от 0 или 1. Пациентите трябва да са с клиничен отговор на изходно ниво в проучването при поддържащо лечение OCTAVE Sustain.
- д. Продължителната ремисия без кортикостероид се дефинира като ремисия и неприемане на кортикостероиди за поне 4 седмици преди визитата на седмица 24 и седмица 52.
- е. N = 59 за плацебо, N = 65 за тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, N = 55 за тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.
- ж. N = 101 за плацебо, N = 101 за тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, N = 87 за тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

В двете подгрупи пациенти със или без предходен неуспех с TNF инхибитор, по-голяма част от пациентите, лекувани с тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, постигат следните крайни точки на седмица 52 от OCTAVE Sustain в сравнение с плацебо: ремисия, подобрене на ендоскопския изглед на лигавицата или продължителна ремисия без кортикостероид на седмица 24 и седмица 52 при пациентите в ремисия на изходно ниво (таблица 18). Тази разлика в лечението спрямо плацебо е сходна между тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно в подгрупата пациенти без предходен неуспех с TNF инхибитор. В подгрупата пациенти с предходен неуспех с TNF инхибитор, наблюдаваната разлика в лечението спрямо плацебо е числено по-висока за тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, отколкото тофацитиниб 5 mg два пъти дневно с 9,7 до 16,7 процентни точки по отношение на първичните и основните вторични крайни точки.

**Таблица 18: Част от пациентите, постигащи първичните и основните вторични крайни точки на седмица 52 в подгрупата на лечение с TNF инхибитор (OCTAVE Sustain, централна ендоскопска находка)**

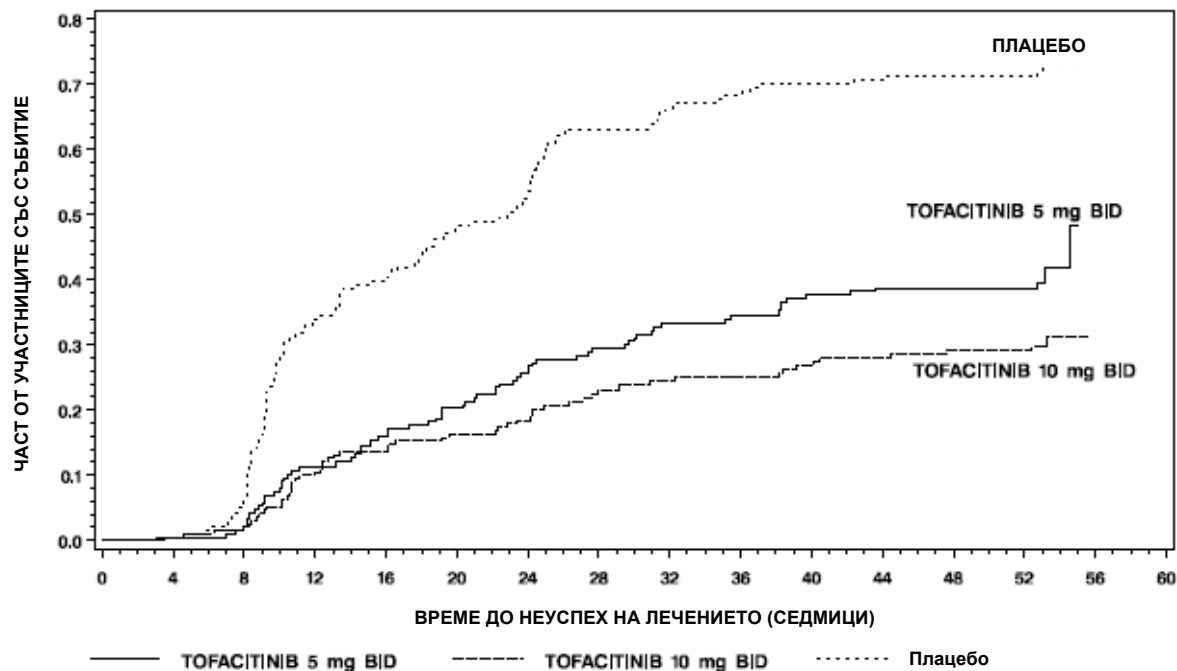
Крайна точка	Плацебо N = 198	тофацитиниб 5 mg Два пъти дневно N = 198	тофацитиниб 10 mg Два пъти дневно N = 197
<b>Ремисия<sup>a</sup></b>			
С предходен неуспех с TNF инхибитор	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Без предходен неуспех с TNF инхибитор <sup>b</sup>	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)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

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

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

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

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



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

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

BID = два пъти дневно.

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

#### Резултати, свързани със здравословното състояние и качеството на живот

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

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

Подобрения се наблюдават и в EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) и различните домейни на въпросника за Производителност при работа и нарушение на активността (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI-UC) в проучванията за индукционна и за поддържаща терапия в сравнение с плацебо.

#### Открито продължение на проучване (OCTAVE Open)

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

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

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

#### Педиатрична популация

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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

#### Абсорбция и разпределение

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

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

## Биотрансформация и елиминиране

Механизмите на клирънс за тофацитиниб са приблизително 70% чернодробен метаболизъм и 30% бъбречна екскреция на основното вещество. Метаболизмът на тофацитиниб се медира главно от CYP3A4 с незначително участие на CYP2C19. В радиоизотопно проучване при хора, повече от 65% от общата циркулираща радиоактивност се открива като непроменено активно вещество, като оставащите 35% се свързват с 8 метаболита, всеки допринасящ за по-малко от 8% от общата радиоактивност. Всички метаболити се наблюдават при животински видове и се предвижда да имат 10 пъти по-малка мощност от тофацитиниб за инхибиране на JAK1/3. Не се откриват доказателства за стереоконверсия в човешки проби. Фармакологичната активност на тофацитиниб е свързана с изходната молекула. Тофацитиниб не е инхибитор или индуктор на CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4) и не е инхибитор на UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7). *In vitro*, тофацитиниб е субстрат на MDR1, но не и на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), OATP1B1/1B3 или OCT1/2, и не е инхибитор на MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 или MRP при клинично-значими концентрации.

## Фармакокинетика при пациенти

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

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

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

## Бъбречно увреждане

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

## Чернодробно увреждане

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



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

Канцерогенният потенциал на тофацитиниб е оценен в 6-месечно проучване за канцерогенност при трансгенни *gasH2* мишки и 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове. Тофацитиниб не е канцерогенен при мишки при експозиции до 38 или 19 пъти нивото на клинична експозиция при 5 mg или 10 mg два пъти дневно. Наблюдавани са доброкачествени тумори на тестикуларните интерстициални клетки (на Leydig) при плъхове: доброкачествените тумори на клетките на Leydig при плъхове не се свързват с риск за тумори на клетките на Leydig при хора. Хиберноми (злокачествени образувания на кафявата мастна тъкан) се наблюдават при женски плъхове при експозиции, по-големи или равни на 83 или 41 пъти нивото на клинична експозиция при 5 mg или 10 mg два пъти дневно. Доброкачествени тимоми се наблюдават при женски плъхове при експозиция равна на 187 или 94 пъти нивото на клинична експозиция при 5 mg или 10 mg два пъти дневно.

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Ядро на таблетката

микрокристална целулоза  
лактоза монохидрат  
кроскармелоза натрий  
магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

хипромелоза 6cP (E464)  
титанов диоксид (E171)  
лактоза монохидрат  
макрогол 3350  
триацетин (E1518)  
FD&C синьо № 2/индигокармин алуминиев лак (E132) (само за дозировката от 10 mg)

FD&C синьо № 1/брилянтно синьо FCF алуминиев лак (E133) (само за дозировката от 10 mg)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната бутилка и/или блистер, за да се предпази от влага.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

### XELJANZ 5 mg филмирани таблетки

Бутилки от HDPE със сушител силикагел и защитени от деца капачки, съдържащи 60 или 180 филмирани таблетки.

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

### XELJANZ 10 mg филмирани таблетки

Бутилки от HDPE със сушител силикагел и защитени от деца капачки, съдържащи 60 или 180 филмирани таблетки.

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1178/001  
EU/1/17/1178/002  
EU/1/17/1178/003  
EU/1/17/1178/004  
EU/1/17/1178/005  
EU/1/17/1178/006

EU/1/17/1178/007  
EU/1/17/1178/008  
EU/1/17/1178/009  
EU/1/17/1178/014

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

Дата на първо разрешаване: 22 март 2017 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН/(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Германия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и всички последващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара на XelJanz във всяка държава-членка, ПРУ трябва да съгласува с националните компетентни власти съдържанието и формата на обучителната програма, включително начин на комуникация, форми за разпространение и всички други аспекти на програмата.

Основната цел на програмата е да се повиши осведомеността относно рисковете, свързани с продукта, особено по отношение на сериозните инфекции, херпес зостер, туберкулоза (ТБ) и други опортюнистични инфекции, злокачествени заболявания, стомашно-чревни перфорации, интерстициално белодробно заболяване и абнормни лабораторни показатели.

Във всяка държава-членка, в която Xeljanz се маркетира, ПРУ трябва да гарантира всички медицински специалисти и пациенти/болногледачи, които се очаква да предписват или употребяват Xeljanz, да имат достъп/да получат следния обучителен пакет:

- Обучителен материал за лекаря
- Информационен пакет за пациента
  
- **Обучителният материал за лекаря** трябва да съдържа:
  - Кратка характеристика на продукта
  - Ръководство за медицинските специалисти
  - Контролен списък за предписващия
  - Сигнална карта за пациента
  - Препратка към уебсайт с обучителния материал и сигналната карта за пациента
  
- **Ръководството за медицинските специалисти** трябва да съдържа следните ключови елементи:
  - Съответната информация за опасенията във връзка с безопасността, включени в допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум (напр. сериозност, тежест, честота, време до настъпване, обратимост на нежеланите събития, където е приложимо)
  - Данни за популацията с повишен риск за опасенията във връзка с безопасността, разгледани от допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум (напр. противопоказания, рискови фактори, повишен риск при взаимодействия с определени лекарства)
  - Подробности как да се сведат до минимум опасенията във връзка с безопасността, разгледани от допълнителните мерки за минимизиране на риска, чрез подходящо наблюдение и управление (напр. какво да се прави, какво да не се прави и кой е най-вероятно да бъде засегнат в зависимост от различните сценарии, като например кога да се ограничи или спре предписването/приема, как да се прилага лекарството, кога да се повиши/понижи дозата, в зависимост от лабораторните показатели, признаци и симптоми)
  - Основни послания, които трябва да се предадат при консултирането на пациентите
  - Инструкции как да се овладеят възможни нежелани реакции
  - Информация за BSRBR, ARTIS, RABBIT и BIODABASER и регистрите при УК и значението на приноса към тях
  
- **Контролният списък за предписващия** трябва да съдържа следните основни послания:
  - Списък с изследвания, които да бъдат направени по време на първоначалния скрининг на пациента
  - Ваксинации, които да бъдат направени преди лечението
  - Съпътстващи заболявания, при които се препоръчва да се подходи с внимание при прилагането на Xeljanz и състояния, при които Xeljanz не бива да се прилага
  - Списък от лекарства, чиято съпътстваща употреба не е съвместима с лечението с Xeljanz
  - Необходимостта да се дискутират с пациентите рисковете, свързани с употребата на Xeljanz, особено по отношение на инфекции, херпес зостер, туберкулоза (ТБ) и други опортюнистични инфекции, злокачествени заболявания, стомашно-чревни перфорации, интерстициално белодробно заболяване и абнормни лабораторни показатели
  - Необходимостта да се мониторира признаци и симптоми и абнормни лабораторни показатели за ранно идентифициране на гореописаните рискове.

- **Сигналната карта за пациента** трябва да съдържа следните ключови послания:
  - Предупреждение за медицинските специалисти, лекуващи пациента по всяко време, включително и при спешни състояния, че пациентът приема Xeljanz.
  - Лечението с Xeljanz може да повиши риска от инфекции и немеланомен рак на кожата.
  - Пациентите трябва да информират медицинските специалисти, ако планират ваксинация или забременяване.
  - Признаци или симптоми на следните състояния, които представляват опасности във връзка с безопасността и кога трябва да се търси медицинска помощ: инфекции, реактивиране на херпес зостер, немеланомен рак на кожата, повишаване на трансаминазите и потенциал за лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане, стомашно-чревна перфорация, интерстициална белодробна болест, повишена имunosупресия, когато се прилага в комбинация с биологични лекарства и имunosупресори, включително средства, понижаващи броя на В-лимфоцитите, повишен риск от нежелани събития, в случаите, когато тофацитиниб се прилага в комбинация с метотрексат, повишена експозиция към тофацитиниб при съвместно приложение с инхибитори на СYP3A4 и СYP2C19, влияние при бременност и върху плода, приложение при кърмене, влияние върху ефикасността на ваксините и употребата на живи/атенюирани ваксини.
  - Данни за контакт с медицинския специалист
  
- **Централизиращият уебсайт** трябва да съдържа:
  - Обучителния материал в електронен вариант
  - Сигналната карта за пациента в електронен вариант
  
- **Информационният пакет за пациента** трябва да съдържа:
  - Листовка за пациента
  - Сигнална карта за пациента

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 5 MG БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

XELJANZ 5 mg филмирани таблетки  
тофацитиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 5 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

56 филмирани таблетки  
112 филмирани таблетки  
182 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1178/003 56 филмирани таблетки  
EU/1/17/1178/004 182 филмирани таблетки  
EU/1/17/1178/014 112 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

XELJANZ 5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР ЗА 5 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

XELJANZ 5 mg таблетки  
тофацитиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG (лого на ПРУ)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

пон., вто., сря., чет., пет., съб., нед.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА ПЪРВИЧНА ОПАКОВКА - 5 MG БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

XELJANZ 5 mg филмирани таблетки  
тофацитиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 5 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 филмирани таблетки  
180 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1178/001 60 филмирани таблетки  
EU/1/17/1178/002 180 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

XELJANZ 5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 10 МГ БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

XELJANZ 10 mg филмирани таблетки  
тофацитиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 10 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

56 филмирани таблетки  
112 филмирани таблетки  
182 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1178/007 56 филмирани таблетки  
EU/1/17/1178/008 112 филмирани таблетки  
EU/1/17/1178/009 182 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

XELJANZ 10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР ЗА 10 MG ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

XELJANZ 10 mg таблетки  
тофацитиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG (лого на ПРУ)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

пон., вто., сря., чет., пет., съб., нед.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА ПЪРВИЧНА ОПАКОВКА – 10 МГ БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

XELJANZ 10 mg филмирани таблетки  
тофацитиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 10 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 филмирани таблетки  
180 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1178/005 60 филмирани таблетки  
EU/1/17/1178/006 180 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

XELJANZ 10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

## **Б. ЛИСТОВКА**

**Листовка: информация за пациента**  
**XELJANZ 5 mg филмирани таблетки**  
**XELJANZ 10 mg филмирани таблетки**  
тофацитиниб (tofacitinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В допълнение към тази листовка Вашият лекар ще Ви предостави сигнална карта за пациента, съдържаща важна информация за безопасността, с която трябва да сте запознати, преди да Ви бъде приложен XELJANZ, както и по време на лечението с XELJANZ. Винаги носете с Вас сигналната карта за пациента.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява XELJANZ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете XELJANZ
3. Как да приемате XELJANZ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате XELJANZ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява XELJANZ и за какво се използва**

XELJANZ е лекарство, което съдържа активното вещество тофацитиниб.

XELJANZ се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:

- ревматоиден артрит
- псориаатичен артрит
- улцерозен колит

**Ревматоиден артрит**

XELJANZ се използва за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит – дългосрочно заболяване, което причинява главно болка и оток на ставите.

XELJANZ се използва заедно с метотрексат, когато предходно лечение на ревматоиден артрит не е било достатъчно или не се е понесло добре. XELJANZ може също да се приема самостоятелно, в случаите когато лечението с метотрексат не се понася или не е препоръчително.

Доказано е, че XELJANZ намалява болката и подуването на ставите и подобрява способността за извършване на ежедневни дейности, когато се прилага самостоятелно или заедно с метотрексат.

### **Псориазичен артрит**

XELJANZ се използва за лечение на заболяване, наречено псориазичен артрит. То е възпалително заболяване на ставите, което често е придружено от псориазис. Ако имате активен псориазичен артрит, първо ще Ви бъде дадено друго лекарство за лечение на Вашия псориазичен артрит. Ако при Вас не се получи достатъчно добър отговор или се наблюдава непоносимост, може да Ви бъде приложен XELJANZ за намаляване на признаците и симптомите на активен псориазичен артрит и подобряване на възможността за извършване на ежедневни дейности.

XELJANZ се използва заедно с метотрексат за лечение на възрастни пациенти с активен псориазичен артрит.

### **Улцерозен колит**

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво. XELJANZ се използва за намаляване на признаците и симптомите на улцерозен колит, когато при Вас не се получи достатъчно добър отговор или се наблюдава непоносимост към предходно лечение на улцерозен колит.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете XELJANZ**

### **Не приемайте XELJANZ:**

- ако сте алергични към тофацитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате тежка инфекция, като например инфекция на кръвта или активна туберкулоза
- ако сте информирани, че имате тежки чернодробни проблеми, включително цироза (белези по черния дроб)
- ако сте бременна или кърмите

Ако не сте сигурни за каквато и да е част от горепосочената информация, свържете се с Вашия лекар.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете XELJANZ:

- ако мислите, че имате инфекция или симптоми на инфекция, като повишена температура, изпотяване, втрисане, мускулни болки, кашлица, задух, нови хрипки или промени в хрипките, загуба на тегло, топла или зачервена или болезнена кожа, или рани по тялото, трудно или болезнено преглъщане, диария или стомашна болка, парене при уриниране или по-често от нормалното уриниране, усещане за силна умора
- ако имате някакво заболяване, което увеличава вероятността от инфекция (напр. диабет, ХИВ/СПИН или слаба имунна система)
- ако имате някакъв вид инфекция, лекувате се от каквато и да е инфекция или имате инфекции, които непрекъснато се възобновяват. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако не се чувствате добре. XELJANZ може да намали способността на организма Ви да се бори с инфекции и може да влоши съществуващи инфекции или да увеличи вероятността да получите нова инфекция
- ако в момента боледувате или сте боледували от туберкулоза, или сте били в близък контакт с лице с туберкулоза. Вашият лекар ще Ви изследва за туберкулоза преди да започнете лечение с XELJANZ и може да проведе и повторно изследване по време на лечението
- ако имате някакво хронично белодробно заболяване
- ако имате чернодробни проблеми
- ако в момента боледувате или сте боледували от хепатит В или хепатит С (вируси, които засягат черния дроб). Вирусът може да се активира, докато приемате XELJANZ. Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за хепатит, преди да започнете лечението с XELJANZ и докато приемате XELJANZ
- ако някога сте имали някакъв вид раково заболяване. XELJANZ може да повиши риска от определени видове ракови заболявания. Съобщава се за лимфом и други видове ракови

- заболявания (като на белите дробове, млечната жлеза, меланом, рак на простатата и панкреаса) при пациенти, лекувани с XELJANZ. Ако развиете раково заболяване, докато приемате XELJANZ, Вашият лекар ще прецени дали да прекрати лечението с XELJANZ
- ако при Вас има повишен риск да развиете кожен рак, Вашият лекар може да препоръча извършването на редовни прегледи на кожата, докато приемате XELJANZ.
  - ако сте имали дивертикулит (вид възпаление на дебелото черво) или язви на стомаха или червата (вижте точка 4)
  - ако имате бъбречни проблеми
  - ако планирате да се ваксинирате, уведомете Вашия лекар. Определени видове ваксини не трябва да се прилагат, когато се приема XELJANZ. Преди да започнете прием на XELJANZ, трябва да са Ви направени всички препоръчителни ваксини. Вашият лекар ще реши дали трябва да получите ваксинация срещу херпес зостер.
  - ако имате проблеми със сърцето, високо кръвно налягане или висок холестерол

#### Допълнителни проследяващи изследвания

Вашият лекар ще извърши кръвни изследвания, преди да започнете да приемате XELJANZ, както и след 4 до 8 седмици лечение и след това на всеки 3 месеца, за да се установи дали имате нисък брой бели кръвни клетки (неутрофили или лимфоцити) или нисък брой червени кръвни клетки (анемия).

Не трябва да приемате XELJANZ, ако броят на Вашите бели кръвни клетки (неутрофили или лимфоцити) или червени кръвни клетки е твърде нисък. При необходимост, Вашият лекар може да прекъсне лечението Ви с XELJANZ, за да намали риска от инфекция (брой бели кръвни клетки) или анемия (брой червени кръвни клетки).

Вашият лекар може да извърши и други изследвания, например проверка на нивата на холестерола в кръвта Ви или да проследи състоянието на черния Ви дроб. Вашият лекар трябва да изследва нивата на холестерол 8 седмици, след като започнете да приемате XELJANZ. Вашият лекар трябва да извършва периодично изследвания на черния дроб.

#### **Старческа възраст**

Честотата на инфекции е по-висока при пациенти на възраст на 65 или повече години. Информирайте Вашия лекар веднага след като забележите каквито и да е признаци или симптоми на инфекции.

#### **Пациенти от азиатски произход**

При пациентите от японски и корейски произход честотата на херпес зостер е по-висока. Информирайте Вашия лекар, ако забележите каквито и да е болезнени мехури по кожата си.

Също така, може да сте изложени на по-висок риск от определени белодробни проблеми. Информирайте Вашия лекар, ако забележите каквито и да е затруднения при дишане.

#### **Деца и юноши**

XELJANZ не се препоръчва за приложение при деца или юноши на възраст под 18 години. Безопасността и ползите от XELJANZ при деца или юноши все още не са установени.

#### **Други лекарства и XELJANZ**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

XELJANZ може да се използва в комбинация с метотрексат или понякога самостоятелно, когато се използва за лечение на ревматоиден артрит. По принцип се наблюдават по-малко нежелани реакции, когато XELJANZ се използва самостоятелно при ревматоиден артрит.

Някои лекарства не трябва да се приемат с XELJANZ. Ако се приемат с XELJANZ, те могат да променят нивото на XELJANZ в организма Ви и може да е необходимо дозата на XELJANZ да

се промени. Трябва да уведомите Вашия лекар, ако използвате лекарства (приемани през устата), които съдържат някое от следните активни вещества:

- антибиотици, като кларитромицин и рифампицин, използвани за лечение на бактериални инфекции
- флуконазол, кетоконазол, клотримазол, итраконазол и вориконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции

XELJANZ не се препоръчва за употреба с лекарства, които потискат имунната система, включително така наречените прицелни биологични терапии (с антитела), като тези, инхибиращи тумор-некротизиращия фактор, интерлевкин-17, интерлевкин-12/интерлевкин-23, анти-интегрини, както и химически средства, потискащи силно имунната система, включително азатиоприн, меркаптопурин, циклоспорин и такролимус. Приемът на XELJANZ с тези лекарства може да увеличи риска от нежелани реакции, включително инфекция.

Сериозни инфекции може да се развият по-често при хора, които приемат и кортикостероиди (например преднизон).

### **Бременност и кърмене**

Ако сте жена в детородна възраст, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечение с XELJANZ и поне 4 седмици след последната доза.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. XELJANZ не трябва да се използва по време на бременност. Веднага уведомете Вашия лекар, ако забременеете, докато приемате XELJANZ.

Ако приемате XELJANZ и кърмите, трябва да спрете да кърмите, докато говорите с Вашия лекар относно спирането на лечението с XELJANZ.

### **Шофиране и работа с машини**

XELJANZ не повлиява или повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

### **XELJANZ съдържа лактоза**

XELJANZ 5 mg филмирани таблетки съдържа приблизително 59 mg лактоза във всяка таблетка и XELJANZ 10 mg филмирани таблетки съдържа приблизително 119 mg лактоза във всяка таблетка. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

## **3. Как да приемате XELJANZ**

Това лекарство Ви е предписано и действието му се проследява от лекар специалист, който знае как да лекува заболяването Ви.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Ревматоиден артрит**

- Препоръчителната доза е 5 mg два пъти дневно.

### **Псориазичен артрит**

- Препоръчителната доза е 5 mg два пъти дневно.

### **Улцерозен колит**

- Препоръчителната доза е 10 mg два пъти дневно за 8 седмици, последвана от 5 mg два пъти дневно.



- Вашият лекар може да реши да удължи първоначалното лечение с 10 mg два пъти дневно с допълнителни 8 седмици (общо 16 седмици), последвано от 5 mg два пъти дневно.
- Вашият лекар може да реши да спре XELJANZ, ако XELJANZ не действа при Вас в рамките на 16 седмици.
- При пациентите, които преди това са приемали биологични лекарства за лечение на улцерозен колит (като тези, блокиращи активността на туморния некротизиращ фактор в тялото) и тези лекарства не действат, лекарят може да реши да продължи да прилага 10 mg два пъти дневно. Вашият лекар ще Ви каже дали това се отнася за Вас.
- Ако поддържането на XELJANZ 5 mg два пъти дневно не действа при Вас, Вашият лекар може да реши да увеличи дозата до 10 mg два пъти дневно.
- Ако лечението Ви бъде прекъснато, Вашият лекар може да реши да го започне отново.

Опитайте се да приемате таблетката по едно и също време всеки ден (една таблетка сутрин и една таблетка вечер).

Вашият лекар може да намали дозата, ако имате чернодробни или бъбречни проблеми или са Ви предписани определени други лекарства. Също така, Вашият лекар може да спре лечението временно или окончателно, ако резултатите от кръвни изследвания показват понижен брой на белите или червените кръвни клетки.

XELJANZ е предназначен за перорално приложение. Можете да приемате XELJANZ със или без храна.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза XELJANZ**

Ако сте приели повече от необходимото таблетки, **незабавно** уведомете Вашия лекар или фармацевт.

#### **Ако сте пропуснали да приемете XELJANZ**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка. Приемете следващата таблетка по обичайното време и продължете както преди това.

#### **Ако сте спрели приема на XELJANZ**

Не трябва да спирате приема на XELJANZ, без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тях може да са сериозни и да изискват медицинска помощ.

#### **Възможни сериозни нежелани реакции**

В редки случаи възникването на инфекция може да се окаже животозастрашаващо

**Ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции**, трябва незабавно да информирате Вашия лекар.

#### **Признаците на сериозни инфекции (чести) включват**

- повишена температура и втрисане
- кашлица
- мехури по кожата
- болка в стомаха
- упорити главоболия

### **Признаците на алергични реакции (редки) включват**

- стягане в гърдите
- хрипове
- тежка замаяност или световъртеж
- подуване на устните, езика и гърлото
- копривна треска (сърбящ, надигнат обрив)

### **Признаците на стомашни проблеми (нечести: язви или перфорация на стомаха или червата) включват**

- повишена температура
- болка в стомаха или корема
- кръв в изпражненията
- необясними промени в обичайното изхождане

Перфорации на стомаха или червата се наблюдават най-често при хората, които приемат и нестероидни противовъзпалителни средства или кортикостероиди (напр. преднизон).

**Другите нежелани реакции**, които са наблюдавани с XELJANZ, са изброени по-долу.

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души): белодробна инфекция (пневмония и бронхит), херпес зостер, инфекции на носа, гърлото или трахеята (назофарингит), грип, синусит, инфекции на пикочния мехур (цистит), възпалено гърло (фарингит), повишени мускулни ензими в кръвта (признак на мускулни проблеми), болка в стомаха (корема) (която може да е от възпаление на лигавицата на стомаха), повръщане, диария, гадене, стомашно разстройство, навяхване на стави, нисък брой на червените кръвни клетки (анемия), повишена температура, отпадналост (умора), подуване на ходилата и ръцете (от китката надолу), главоболие, високо кръвно налягане (хипертония), кашлица, обрив.

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души): туберкулоза, бъбречна инфекция, кожна инфекция, херпес симплекс или херпес на устните, нисък брой на белите кръвни клетки, повишени чернодробни ензими в кръвта (признак на чернодробни проблеми), повишен креатинин в кръвта (възможен признак на бъбречни проблеми), повишен холестерол, наддаване на теглото, обезводняване, мускулно разтягане, болка в мускулите или ставите, тендонит, подуване на стави, необичайни усещания, нарушен сън, запушване на синусите, задух или затруднено дишане, зачервяване на кожата, сърбеж, затлъстяване на черния дроб, болезнено възпаление на малките торбички по стените на червата (дивертикулит), вирусни инфекции, вирусни инфекции, засягащи червата, някои видове кожни ракови заболявания (от немеланомен тип).

**Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души): кръвна инфекция (сепсис), дисеминирана туберкулоза, засягаща костите и други органи, други необичайни инфекции, ставни инфекции.

**Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): туберкулоза, засягаща мозъка и гръбначния мозък, менингит.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате XELJANZ**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

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

Не използвайте това лекарство, ако забележите по таблетките видими белези на нарушаване на качеството (например са счупени или с променен цвят).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа XELJANZ**

#### **XELJANZ 5 mg филмирани таблетки**

- Активното вещество е тофацитиниб.
- Всяка 5 mg филмирана таблетка съдържа 5 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).
- Другите съставки са микрокристална целулоза, лактоза монохидрат (вижте точка 2), кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, хипромелоза 6 cP (E464), титанов диоксид (E171), макрогол 3350 и триацетин (E1518).

#### **XELJANZ 10 mg филмирани таблетки**

- Активното вещество е тофацитиниб.
- Всяка 10 mg филмирана таблетка съдържа 10 mg тофацитиниб (като тофацитинибов цитрат).
- Другите съставки са микрокристална целулоза, лактоза монохидрат (вижте точка 2), кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, хипромелоза 6 cP (E464), титанов диоксид (E171), макрогол 3350 и триацетин (E1518), FD&C синьо № 2/индигокармин алуминиев лак (E132) и FD&C синьо № 1/брилянтно синьо FCF алуминиев лак (E133).

### **Как изглежда XELJANZ и какво съдържа опаковката**

XELJANZ 5 mg филмирана таблетка е бяла и кръгла на външен вид.

XELJANZ 10 mg филмирана таблетка е синя и кръгла на външен вид.

#### **XELJANZ 5 mg филмирани таблетки**

Таблетките се доставят в блистери, съдържащи 14 таблетки. Всяка опаковка съдържа 56, 112 или 182 таблетки и всяка бутилка съдържа 60 или 180 таблетки.

#### **XELJANZ 10 mg филмирани таблетки**

Таблетките се доставят в блистери, съдържащи 14 таблетки. Всяка опаковка съдържа 56, 112 или 182 таблетки и всяка бутилка съдържа 60 или 180 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

## **Производител**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### **België /Belgique / Belgien**

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

### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel : + 35621 344610

### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

### **Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

### **España**

Pfizer GEP, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel.: +48 22 335 61 00

### **France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

### **Portugal**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

### **Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

### **România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 207 28 00

**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

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer Innovations AB  
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.