

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XELJANZ 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
XELJANZ 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

XELJANZ 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 5 mg περιέχει κιτρική τοφασιτινίμη, ισοδύναμη με 5 mg τοφασιτινίμης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 59,44 mg λακτόζης.

XELJANZ 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg περιέχει κιτρική τοφασιτινίμη, ισοδύναμη με 10 mg τοφασιτινίμης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 118,88 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Τοφασιτινίμη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό, στρογγυλό δισκίο διαμέτρου 7,9 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και την ένδειξη «JKI 5» στην άλλη πλευρά.

Τοφασιτινίμη 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπλε, στρογγυλό δισκίο διαμέτρου 9,5 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και την ένδειξη «JKI 10» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτική ένδειξη

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η τοφασιτινίμη σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη (MTX) ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής, ενεργής ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA), σε ενήλικες ασθενείς που παρουσίασαν ανεπαρκή

ανταπόκριση ή μη ανεκτικότητα σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (disease-modifying antirheumatic drug, DMARDs).

Η τοφασιτινίμη μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανεκτικότητας στη μεθοτρεξάτη ή όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η τοφασιτινίμη σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη (MTX) ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργής ψωριασικής αρθρίτιδας (ΨΑ), σε ενήλικες ασθενείς που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή μη ανεκτικότητα σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) (βλ. παράγραφο 5.1).

Ελκώδης κολίτιδα

Η τοφασιτινίμη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση, σταμάτησαν να ανταποκρίνονται ή οι οποίοι παρουσίασαν μη ανεκτικότητας είτε στη συμβατική θεραπεία είτε σε έναν βιολογικό παράγοντα (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ειδικούς ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται η τοφασιτινίμη.

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg, χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως.

Προσαρμογή της δόσης

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης κατά τη χρήση, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη

Ελκώδης κολίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg, χορηγούμενα από του στόματος, δύο φορές ημερησίως για επαγωγή για 8 εβδομάδες και 5 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως για συντήρηση.

Για ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν επαρκές όφελος από τη θεραπεία έως την εβδομάδα 8, η δόση επαγωγής των 10 mg δύο φορές ημερησίως μπορεί να παραταθεί για ακόμη 8 εβδομάδες (16 εβδομάδες συνολικά), ακολουθούμενη από δόση 5 mg, δύο φορές ημερησίως, για συντήρηση. Η θεραπεία επαγωγής με τοφασιτινίμη θα πρέπει να διακόπτεται σε οποιονδήποτε ασθενή δεν παρουσιάζει ενδείξεις οφέλους από τη θεραπεία, έως την εβδομάδα 16.

Για ορισμένους ασθενείς, όπως αυτοί για τους οποίους έχει αποτύχει προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF), θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συνέχισης της δόσης των 10 mg δύο φορές ημερησίως για συντήρηση, προκειμένου να διατηρηθεί το όφελος από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν μείωση της ανταπόκρισης στη θεραπεία συντήρησης με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, μπορεί να ωφεληθούν από την αύξηση σε τοφασιτινίμη 10 mg, χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως.

Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν παρουσιάσει ανταπόκριση στη θεραπεία με τοφασιτινίμη, η δόση των κορτικοστεροειδών μπορεί να μειωθεί ή/και να διακοπεί η χρήση τους, ανάλογα με το πρότυπο φροντίδας.

Επανάραξη της θεραπείας στην ελκώδη κολίτιδα

Εάν διακοπεί προσωρινά η θεραπεία, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανάραξης της θεραπείας με τοφασιτινίμη. Σε περίπτωση απώλειας της ανταπόκρισης, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανάραξης της θεραπείας επαγωγής με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως. Η περίοδος προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε κλινικές μελέτες επεκτεινόταν έως το 1 έτος. Η αποτελεσματικότητα μπορεί να ανακτηθεί έως τις 8 εβδομάδες θεραπείας με 10 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1).

Προσωρινή διακοπή της δόσης και οριστική διακοπή (της θεραπείας)

Η θεραπεία με τοφασιτινίμηθα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, εάν ο ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη, μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξη.

Μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή της χορήγησης της δόσης για τη διαχείριση παθολογικών εργαστηριακών τιμών που σχετίζονται με τη δόση, συμπεριλαμβανομένης της λεμφοπενίας, της ουδετεροπενίας και της αναιμίας. Όπως περιγράφεται στους Πίνακες 1, 2 και 3 παρακάτω, οι συστάσεις για την προσωρινή διακοπή της δόσης ή τη μόνιμη διακοπή της θεραπείας γίνονται σύμφωνα με τη σοβαρότητα των παθολογικών εργαστηριακών τιμών (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστάται να μην αρχίζει η χορήγηση της δόσης σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (ALC) χαμηλότερο από 750 κύτταρα/mm³.

Πίνακας 1: Χαμηλός Απόλυτος Αριθμός Λεμφοκυττάρων

| Χαμηλός Απόλυτος Αριθμός Λεμφοκυττάρων (ALC) (βλ. παράγραφο 4.4) | |
|---|---|
| Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα/mm³) | Σύσταση |
| ALC μεγαλύτερος από ή ίσος με 750 | Η δόση θα πρέπει να διατηρείται. |
| ALC 500-750 | Για επίμονη (2 διαδοχικές τιμές σε αυτό το εύρος σε εξέταση ρουτίνας) μείωση σε αυτό το εύρος, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται προσωρινά, μέχρι η τιμή του ALC να γίνει μεγαλύτερη από 750. Για ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να μειώνεται σε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως. Για ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται. Όταν η τιμή του ALC γίνει μεγαλύτερη από 750, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει ξανά, όπως ενδείκνυται κλινικά. |
| ALC μικρότερος από 500 | Εάν η εργαστηριακή τιμή επιβεβαιωθεί από επαναληπτική εξέταση εντός 7 ημερών, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται. |

Συνιστάται να μην αρχίζει η χορήγηση της δόσης σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) μικρότερο από 1.000 κύτταρα/mm³.

Πίνακας 2: Χαμηλός Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων

| Χαμηλός Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων (ANC) (βλ. παράγραφο 4.4) | |
|---|---|
| Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα/mm³) | Σύσταση |
| ANC μεγαλύτερος από 1.000 | Η δόση θα πρέπει να διατηρείται. |
| ANC 500 – 1.000 | <p>Για επίμονες (2 διαδοχικές τιμές σε αυτό το εύρος σε εξέταση ρουτίνας) μειώσεις σε αυτό το εύρος, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται προσωρινά μέχρι η τιμή του ANC να γίνει μεγαλύτερη από 1.000.</p> <p>Για ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να μειώνεται σε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως.</p> <p>Για ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται.</p> <p>Όταν η τιμή του ANC γίνει μεγαλύτερη από 1.000,, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει ξανά, όπως ενδείκνυται κλινικά.</p> |
| ANC μικρότερος από 500 | Εάν η εργαστηριακή τιμή επιβεβαιωθεί από επαναληπτική εξέταση εντός 7 ημερών, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται. |

Συνιστάται να μην αρχίζει η χορήγηση της δόσης σε ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης χαμηλότερη από 9 g/dL.

Πίνακας 3: Χαμηλή Τιμή Αιμοσφαιρίνης

| Χαμηλή Τιμή Αιμοσφαιρίνης (Παράγραφος 4.4) | |
|---|---|
| Εργαστηριακή τιμή (g/dL) | Σύσταση |
| Μείωση μικρότερη από ή ίση με 2 g/dL και μεγαλύτερη από ή ίση με 9,0 g/dL | Η δόση θα πρέπει να διατηρείται. |
| Μείωση μεγαλύτερη από 2 g/dL ή μικρότερη από 8,0 g/dl (επιβεβαιωμένη με επαναληπτική εξέταση) | Η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά μέχρι οι τιμές αιμοσφαιρίνης επιστρέψουν στο φυσιολογικό επίπεδο. |

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Η συνολική ημερήσια δόση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να μειώνεται στο μισό σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη) και σε ασθενείς που λαμβάνουν 1 ή περισσότερα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία προκαλούν τόσο μέτρια αναστολή του CYP3A4 όσο και ισχυρή αναστολή του CYP2C19 (π.χ., φλουκοναζόλη) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5), ως εξής:

- Η δόση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να μειώνεται σε 5 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν 5 mg δύο φορές ημερησίως.
- Η δόση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να μειώνεται σε 5 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Ειδικοί πληθυσμοί*Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Ηπατική δυσλειτουργία

Πίνακας 4: Προσαρμογή της Δόσης για Ηπατική Δυσλειτουργία

| Ηπατική Δυσλειτουργία | Ταξινόμηση | Προσαρμογή της Δόσης |
|-----------------------|--------------|--|
| Ήπια | Child Pugh A | Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. |
| Μέτρια | Child Pugh B | Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 5 mg μία φορά ημερησίως, όταν η ενδεικνυόμενη δόση παρουσία φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας είναι 5 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 5 mg δύο φορές ημερησίως, όταν η ενδεικνυόμενη δόση παρουσία φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας είναι 10 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2). |
| Σοβαρή | Child Pugh C | Η τοφασιτινίμη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). |

Νεφρική δυσλειτουργία

Πίνακας 5: Προσαρμογή της Δόσης για Νεφρική Δυσλειτουργία

| Νεφρική Δυσλειτουργία | Κάθαρση Κρεατινίνης | Προσαρμογή της Δόσης |
|-----------------------|---------------------|---|
| Ήπια | 50-80 mL/min | Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. |
| Μέτρια | 30-49 mL/min | Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. |
| Σοβαρή | < 30 mL/min | Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 5 mg μία φορά ημερησίως, όταν η ενδεικνυόμενη δόση παρουσία φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας είναι 5 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 5 mg δύο φορές ημερησίως, όταν η ενδεικνυόμενη δόση παρουσία φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας είναι 10 mg δύο φορές ημερησίως. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παραμένουν σε μειωμένη δόση, ακόμη και μετά την αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2). |

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τοφασιτινίμης σε παιδιά ηλικίας από 0 ετών έως κάτω των 18 ετών, δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Η τοφασιτινίμη χορηγείται από στόματος, με ή χωρίς τροφή.

Σε ασθενείς που έχουν δυσκολίες στην κατάποση, τα δισκία τοφασιτινίμης μπορούν να θρυμματίζονται και να λαμβάνονται με νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργή φυματίωση (Tuberculosis - TB), άλλες σοβαρές λοιμώξεις, όπως σηψαιμία ή ευκαιριακές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).
- Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συνδυασμός με άλλες θεραπείες

Η τοφασιτινίμηδεν έχει μελετηθεί και η χρήση της θα πρέπει να αποφεύγεται σε συνδυασμό με βιολογικά φάρμακα, όπως οι ανταγωνιστές του TNF, οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης (IL)-1R, οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης IL-6R, τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CD20, οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης IL-17, οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης IL-12/IL-23, οι αντι-ιντεγκρίνες, οι εκλεκτικοί τροποποιητές της συνδιέγερσης και τα ισχυρά ανοσοκατασταλτικά όπως η αζαθειοπρίνη, η 6-μερκαπτοπουρίνη, η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους, λόγω της πιθανότητας αυξημένης ανοσοκαταστολής και αυξημένου κινδύνου λοίμωξης.

Υπήρχε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με τον συνδυασμό τοφασιτινίμης και μεθοτρεξάτης, έναντι της τοφασιτινίμης ως μονοθεραπεία στις κλινικές μελέτες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Η χρήση της τοφασιτινίμης σε συνδυασμό με αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 4 δεν έχει μελετηθεί στις κλινικές μελέτες της τοφασιτινίμης.

Σοβαρές λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές θανατηφόρες λοιμώξεις που οφείλονται σε βακτηριακά, μυκοβακτηριακά, διηθητικά μυκητιασικά, ιικά ή άλλα ευκαιριακά παθογόνα, σε ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη. Ο κίνδυνος ευκαιριακών λοιμώξεων είναι υψηλότερος σε γεωγραφικές περιοχές της Ασίας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή ενδέχεται να έχουν προδιάθεση για λοίμωξη.

Δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των εντοπισμένων λοιμώξεων.

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη χορήγησης της τοφασιτινίμης σε ασθενείς:

- με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις,
- με ιστορικό σοβαρής ή ευκαιριακής λοίμωξης,
- οι οποίοι έχουν μείνει ή ταξιδεύει σε περιοχές με ενδημικές μυκητιάσεις,
- οι οποίοι έχουν υποκείμενες παθήσεις που μπορεί να τους προδιαθέσουν για λοίμωξη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εκδήλωση σημείων και συμπτωμάτων λοίμωξης κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με τοφασιτινίμη. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν ο ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη, μια ευκαιριακή λοίμωξη ή σηψαιμία. Ένας ασθενής που εκδηλώνει νέα λοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοφασιτινίμη θα πρέπει να υποβληθεί σε άμεσες και πλήρεις διαγνωστικές εξετάσεις, κατάλληλες για έναν ανοσοκατεσταλμένο ασθενή, θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Καθώς υπάρχει υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων στους ηλικιωμένους και στον διαβητικό πληθυσμό γενικά, η θεραπεία των ηλικιωμένων και των ασθενών με διαβήτη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο κίνδυνος λοίμωξης ενδέχεται να είναι υψηλότερος με την αύξηση των βαθμών της λεμφοπενίας και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο αριθμός των λεμφοκυττάρων κατά την αξιολόγηση του κινδύνου λοίμωξης του εκάστοτε ασθενούς. Τα κριτήρια διακοπής και παρακολούθησης για τη λεμφοπενία παρατίθενται στην παράγραφο 4.2.

Φυματίωση

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη χορήγησης της τοφασιτινίμπης σε ασθενείς:

- οι οποίοι έχουν εκτεθεί σε φυματίωση,
- οι οποίοι έχουν μείνει ή ταξιδεύει σε περιοχές με ενδημική φυματίωση.

Πριν από τη χορήγηση, και ανάλογα με τις ισχύουσες οδηγίες, κατά τη διάρκεια της χορήγησης της τοφασιτινίμπης, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να εξετάζονται για λανθάνουσα ή ενεργή λοίμωξη.

Οι ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση, που είχαν θετική δοκιμασία, θα πρέπει να λαμβάνουν τυπική αντιμυκοβακτηριακή θεραπεία, πριν από τη χορήγηση της τοφασιτινίμπης.

Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιφυματικής θεραπείας πριν από τη χορήγηση της τοφασιτινίμπης σε ασθενείς που είχαν αρνητική δοκιμασία για φυματίωση, αλλά που έχουν προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργούς φυματίωσης, και όπου δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί ένας επαρκής κύκλος θεραπείας ή σε αυτούς που έχουν αρνητική δοκιμασία, αλλά με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από φυματίωση. Συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ενός επαγγελματία υγείας με ειδικευση στη θεραπεία της φυματίωσης για να συμβάλει στη λήψη απόφασης σχετικά με το εάν η έναρξη αντιφυματικής θεραπείας είναι κατάλληλη για τον εκάστοτε ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων φυματίωσης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είχαν αρνητική δοκιμασία για λανθάνουσα λοίμωξη από φυματίωση πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Επανενεργοποίηση του ιού

Σε κλινικές μελέτες με την τοφασιτινίμπη παρατηρήθηκαν επανενεργοποίηση του ιού και περιπτώσεις επανενεργοποίησης του ιού έρπη (π.χ., έρπη ζωστήρας). Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την τοφασιτινίμπη, ο κίνδυνος εμφάνισης έρπη ζωστήρα φαίνεται να είναι αυξημένος σε:

- Ιάπωνες ή Κορεάτες ασθενείς.
- Ασθενείς με ALC μικρότερο από 1.000 κύτταρα/mm³ (βλ. παράγραφο 4.2).
- Ασθενείς με μακροχρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν λάβει προηγουμένως δύο ή περισσότερα βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs).
- Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Η επίδραση της τοφασιτινίμπης στην επανενεργοποίηση της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας είναι άγνωστη. Οι ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί στον έλεγχο για ηπατίτιδα Β ή C στη φάση της διαλογής αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με την τοφασιτινίμπη, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα, σύμφωνα με τις κλινικές οδηγίες.

Κακοήθεια και λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας με τοφασιτινίμπη θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας, εκτός από επιτυχώς θεραπευμένο μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος (NMSC) ή όταν εξετάζεται η συνέχιση της τοφασιτινίμπης σε ασθενείς που εκδηλώνουν κακοήθεια. Υπάρχει η πιθανότητα η τοφασιτινίμπη να επηρεάζει τις άμυνες του ξενιστή ενάντια σε κακοήθειες.

Έχουν παρατηρηθεί λεμφώματα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμπη. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ιδιαίτερα εκείνοι με υψηλή ενεργότητα νόσου, ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο (έως και αρκετές φορές) από τον γενικό πληθυσμό για την εκδήλωση λεμφώματος. Η επίδραση της τοφασιτινίμπης στην εκδήλωση του λεμφώματος είναι αβέβαιη.

Παρατηρήθηκαν άλλες κακοήθειες σε κλινικές μελέτες και στο περιβάλλον μετά την κυκλοφορία στην αγορά, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, του καρκίνου του πνεύμονα, του καρκίνου του μαστού, του μελανώματος, του καρκίνου του προστάτη και του καρκίνου του παγκρέατος.

Η επίδραση της τοφασιτινίμης στην εκδήλωση και την εξέλιξη των κακοηθειών δεν είναι γνωστή.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Έχουν αναφερθεί μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος (NMSC) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη. Ο κίνδυνος NMSC μπορεί να είναι υψηλότερος σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με 5 mg δύο φορές ημερησίως. Συνιστάται περιοδική εξέταση του δέρματος για ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του δέρματος (βλ. Πίνακα 6 στην παράγραφο 4.8).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Συνιστάται επίσης προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιας πνευμονοπάθειας, καθώς μπορεί να είναι περισσότερο επιρρεπείς σε λοιμώξεις. Έχουν αναφερθεί συμβάντα διάμεσης πνευμονοπάθειας (ορισμένα από τα οποία είχαν θανατηφόρα έκβαση), σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη σε κλινικές δοκιμές για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, και μετά την κυκλοφορία του στην αγορά, παρότι ο ρόλος της αναστολής της κινάσης Janus (JAK) σε αυτά τα συμβάντα δεν είναι γνωστός. Οι Ασιάτες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, είναι γνωστό ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο διάμεσης πνευμονοπάθειας, συνεπώς η θεραπεία αυτών των ασθενών πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Διατρήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα

Έχουν αναφερθεί συμβάντα διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα σε κλινικές δοκιμές, παρότι ο ρόλος της αναστολής της κινάσης Janus σε αυτά τα συμβάντα δεν είναι γνωστός. Η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα (π.χ., ασθενείς με ιστορικό εκκολπωματίτιδας, ασθενείς με συνοδό χρήση κορτικοστεροειδών και/ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν νεοεμφανιζόμενα κοιλιακά σημεία και συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται αμέσως για την πρώιμη ταυτοποίηση διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα.

Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα διατρέχουν έναν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές διαταραχές. Οι παράγοντες κινδύνου (π.χ., υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με την τοφασιτινίμη θα πρέπει να αντιμετωπίζονται στο πλαίσιο του συνήθους προτύπου φροντίδας.

Ηπατικά ένζυμα

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε ορισμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8, δοκιμασίες ηπατικών ενζύμων). Θα πρέπει να ασκείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), ιδιαιτέρως όταν ξεκινάει σε συνδυασμό με δυναμικά ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως η μεθοτρεξάτη. Μετά την έναρξη, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των ηπατικών δοκιμασιών και η έγκαιρη διερεύνηση των αιτιών οποιωνδήποτε αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων παρατηρηθούν, για την αναγνώριση των πιθανών περιπτώσεων φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης. Επί υποψίας φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης, η χορήγηση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, μέχρι να αποκλειστεί αυτή η διάγνωση.

Υπερευαισθησία

Μετά την κυκλοφορία της τοφασιτινίμης στην αγορά, αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερευαισθησίας στο φάρμακο, που συνδέονται με τη χορήγησή του. Παρατηρήθηκαν αλλεργικές αντιδράσεις όπως αγγειοίδημα και κνίδωση και σημειώθηκαν σοβαρές αντιδράσεις. Σε περίπτωση σοβαρής αλλεργικής ή αναφυλακτικής αντίδρασης, η χρήση της τοφασιτινίμης πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Εργαστηριακές παράμετροι

Λεμφοκύτταρα

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση λεμφοπενίας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Αριθμοί λεμφοκυττάρων μικρότεροι από 750 κύτταρα/mm³, συσχετίστηκαν με μία αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων. Δεν συνιστάται η έναρξη ή η συνέχιση της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων μικρότερο από 750 κύτταρα/mm³. Τα λεμφοκύτταρα θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη της θεραπείας και κάθε 3 μήνες από αυτό το σημείο και έπειτα. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις βάσει των αριθμών των λεμφοκυττάρων, βλ. παράγραφο 4.2.

Ουδετερόφιλα

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση ουδετεροπενίας (κάτω από 2.000 κύτταρα/mm³) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με ANC μικρότερο από 1.000 κύτταρα/mm³. Ο ANC θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη και μετά από 4 έως 8 εβδομάδες θεραπείας, καθώς και κάθε 3 μήνες από αυτό το σημείο και έπειτα. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις βάσει του ANC, βλ. παράγραφο 4.2.

Αιμοσφαιρίνη

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με μειώσεις των επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης μικρότερη από 9 g/dL. Η αιμοσφαιρίνη θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη και μετά από 4 έως 8 εβδομάδες θεραπείας, καθώς και κάθε 3 μήνες από αυτό το σημείο και έπειτα. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις βάσει του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης, βλ. παράγραφο 4.2.

Παρακολούθηση λιπιδίων

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξήσεις των παραμέτρων των λιπιδίων, όπως η ολική χοληστερόλη, η χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) και η χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL). Οι μέγιστες επιδράσεις γενικά παρατηρήθηκαν εντός 6 εβδομάδων. Η αξιολόγηση των παραμέτρων των λιπιδίων θα πρέπει να πραγματοποιείται μετά από 8 εβδομάδες, έπειτα από την έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη. Η διαχείριση των ασθενών θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της υπερλιπιδαιμίας. Οι αυξήσεις στην ολική και την LDL χοληστερόλη που συσχετίστηκαν με τη θεραπεία με τοφασιτινίμη ενδέχεται να μειωθούν στα επίπεδα που είχαν πριν από τη θεραπεία, με τη θεραπεία με στατίνες.

Εμβολιασμοί

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη, συνιστάται η πραγματοποίηση όλων των απαραίτητων ανοσοποιήσεων σε όλους τους ασθενείς, σε συμφωνία με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Συνιστάται να μη χορηγούνται εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών ταυτόχρονα με την τοφασιτινίμη. Η απόφαση της χρήσης εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς πριν από τη θεραπεία με την τοφασιτινίμη, θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τυχόν προϋπάρχουσα ανοσοκαταστολή σε κάθε ασθενή.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμβολιασμού προφύλαξης για τον έρπη ζωστήρα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με μακροχρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν λάβει προηγουμένως δύο ή περισσότερα βιολογικά, DMARDs. Εάν χορηγηθεί εμβόλιο έρπη ζωστήρα από ζώντες ιούς, θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς με

γνωστό ιστορικό ανεμευλογιάς ή σε όσους είναι οροθετικοί για τον ιό του έρπη ζωστήρα (VZV). Εάν το ιστορικό της ανεμευλογιάς θεωρείται αμφίβολο ή αναξιόπιστο, συνιστάται ο έλεγχος των αντισωμάτων έναντι του ιού του έρπη ζωστήρα (VZV).

Ο εμβολιασμός με εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον 2 εβδομάδες, αλλά κατά προτίμηση 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της χορήγησης της τοφασιτινίμης ή σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού αναφορικά με ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη δευτεροπαθή μετάδοση λοίμωξης από εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών σε ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη.

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

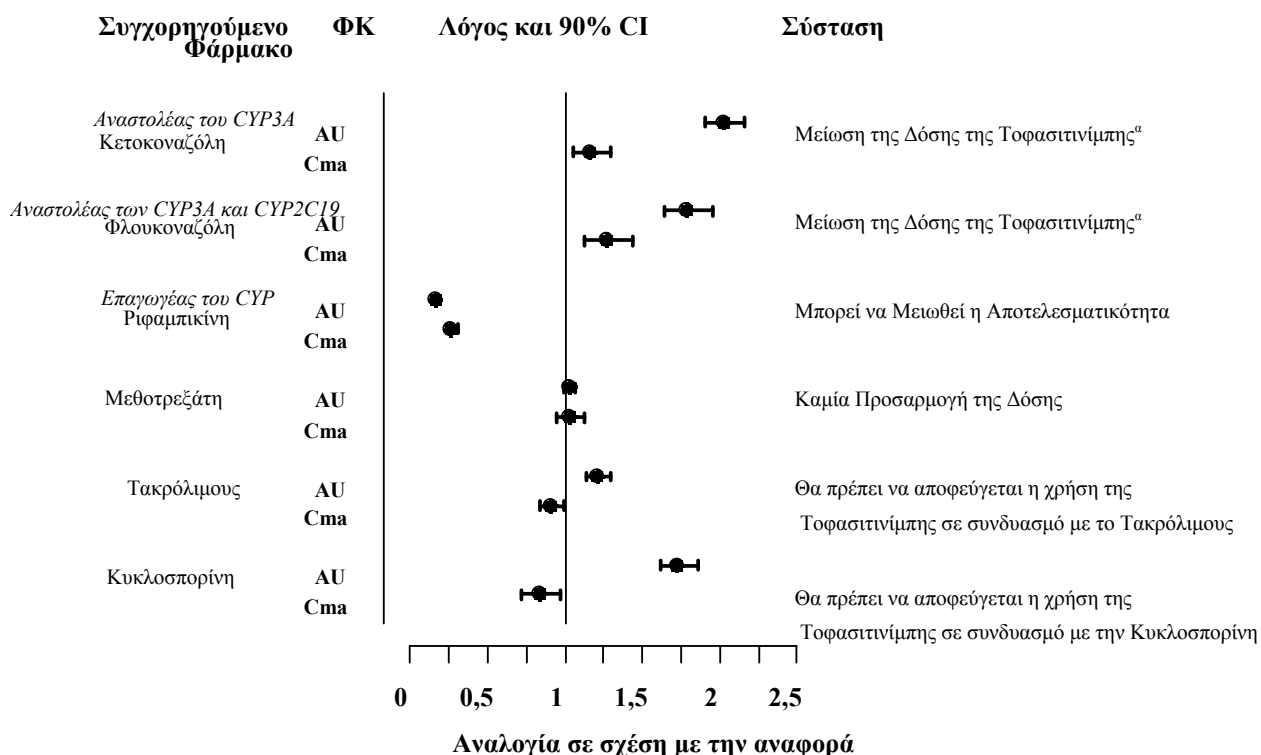
Ενδεχόμενο επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική (ΦΚ) της τοφασιτινίμης

Καθώς η τοφασιτινίμη μεταβολίζεται από το CYP3A4, η αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν το CYP3A4 είναι πιθανή. Η έκθεση στην τοφασιτινίμη αυξάνεται κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη), ή όταν η χορήγηση ενός ή περισσότερων συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων προκαλεί τόσο μέτρια αναστολή του CYP3A4 όσο και ισχυρή αναστολή του CYP2C19 (π.χ., φλουκοναζόλη), (βλ. παράγραφο 4.2).

Η έκθεση στην τοφασιτινίμη μειώνεται κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP (π.χ., ριφαμπικίνη). Οι αναστολείς του CYP2C19 ως μονοθεραπεία, ή της P-γλυκοπρωτεΐνης είναι απίθανο να αλλάξουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της τοφασιτινίμης.

Η συγχορήγηση με κετοконаζόλη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4), φλουκοναζόλη (μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και ισχυρός αναστολέας του CYP2C19), τακρόλιμους (ήπιος αναστολέας του CYP3A4) και κυκλοσπορίνη (μέτριος αναστολέας του CYP3A4) αύξησε την AUC της τοφασιτινίμης, ενώ η ριφαμπικίνη (ισχυρός επαγωγέας του CYP) μείωσε την AUC της τοφασιτινίμης. Η συγχορήγηση της τοφασιτινίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP (π.χ., τη ριφαμπικίνη) ενδέχεται να προκαλέσει απώλεια ή μείωση της κλινικής ανταπόκρισης (βλ. Σχήμα 1). Η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 με την τοφασιτινίμη δεν συνιστάται. Η συγχορήγηση με κετοконаζόλη και φλουκοναζόλη αύξησε τη C_{max} της τοφασιτινίμης, ενώ με τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη και ριφαμπικίνη μείωσε τη C_{max} της τοφασιτινίμης. Η ταυτόχρονη χορήγηση με μεθοτρεξάτη 15-25 mg μία φορά την εβδομάδα δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της τοφασιτινίμης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. Σχήμα 1).

Σχήμα 1. Επίδραση Άλλων Φαρμακευτικών Προϊόντων στη Φαρμακοκινητική της Τοφαστινίμης



Σημείωση: Η ομάδα αναφοράς είναι η χορήγηση τοφαστινίμης ως μονοθεραπεία.

^a Η δόση της τοφαστινίμης θα πρέπει να μειώνεται σε 5 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν 10 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση της τοφαστινίμης θα πρέπει να μειώνεται σε 5 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν 5 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Ενδεχόμενο επίδρασης της τοφαστινίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η συγχορήγηση της τοφαστινίμης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική των αντισυλληπτικών από του στόματος, λεβονοργεστρέλη και αιθινυλοιστραδιόλη, σε υγιείς γυναίκες εθελόντριες.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η συγχορήγηση της τοφαστινίμης με μεθοτρεξάτη 15-25 mg μία φορά την εβδομάδα μείωσε την AUC και τη C_{max} της μεθοτρεξάτης κατά 10% και 13%, αντίστοιχα. Ο βαθμός της μείωσης της έκθεσης στη μεθοτρεξάτη δεν επιβάλλει τροποποιήσεις στην εξατομικευμένη δοσολογία της μεθοτρεξάτης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για τη χρήση της τοφαστινίμης σε εγκύους. Η τοφαστινίμη έχει καταδειχθεί ότι είναι τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια και ότι επιδρά στον τοκετό και την περι/μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, η χρήση της τοφαστινίμης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την τοφασιτινίμη και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τοφασιτινίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η τοφασιτινίμη απεκκρίθηκε στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, η χρήση της τοφασιτινίμης κατά τη διάρκεια του θηλασμού αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για τη δυνητική επίδραση αναφορικά με τη γονιμότητα στον άνθρωπο. Η τοφασιτινίμη μείωσε τη γονιμότητα των θηλυκών, αλλά όχι τη γονιμότητα των αρσενικών αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τοφασιτινίμη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4). Οι πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν με την τοφασιτινίμη ήταν η πνευμονία, η κυτταρίτιδα, ο έρπης ζωστήρας, η ουρολοίμωξη, η εκκολπωματίτιδα και η σκληροκοιτίτιδα. Μεταξύ των ευκαιριακών λοιμώξεων, αναφέρθηκαν φυματίωση και άλλες λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, από κρυπτόκοκκο, ιστοπλάσμωση, καντιντίαση του οισοφάγου, έρπης ζωστήρας σε πολλά δερμοτόμια, λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό και ιό BK, καθώς και λιστερίωση με την τοφασιτινίμη. Ορισμένοι ασθενείς έχουν παρουσιάσει διάχυτη αντί για εντοπισμένη νόσο. Μπορεί επίσης να παρουσιαστούν άλλες σοβαρές λοιμώξεις που δεν αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες (π.χ., κοκκιδιοειδομυκητίαση).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές ήταν η κεφαλαλγία, οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, η ρινοφαρυγγίτιδα, η διάρροια, η ναυτία και η υπέρταση (βλ. Πίνακα 6, Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου με βάση τις διάρκειες όλων των μελετών).

Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών των διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο ή με μεθοτρεξάτη μελετών, ήταν 3,8% για ασθενείς που έλαβαν τοφασιτινίμη. Οι πιο συχνές λοιμώξεις που είχαν ως αποτέλεσμα διακοπή της θεραπείας, ήταν ο έρπης ζωστήρας και η πνευμονία.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με την τοφασιτινίμη, ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με την τοφασιτινίμη.

Ελκώδης κολίτιδα

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως στις μελέτες επαγωγής ήταν κεφαλαλγία, ρινοφαρυγγίτιδα, ναυτία και αρθραλγία.

Στις μελέτες επαγωγής και συντήρησης, στις ομάδες θεραπείας με τοφασιτινίμη και εικονικό φάρμακο, οι πιο συχνές κατηγορίες σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν διαταραχές του γαστρεντερικού και λοιμώξεις, ενώ η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η επιδείνωση της ελκώδους κολίτιδας.

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας της τοφασιτινίμης στην ένδειξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα προέρχονται από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και ελκώδη κολίτιδα και παρουσιάζονται ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) και κατηγορία συχνότητας και ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες <1/10.000 | Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|--|--|--|--|---|---|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Πνευμονία Γρίπη Έρπης ζωστήρας Ουρολοίμωξη Κολπίτιδα Βρογχίτιδα ΡΙνοφαρυγγίτιδα Φαρυγγίτιδα | Φυματίωση Εκκολπωματίτιδα Πυελονεφρίτιδα Κυτταρίτιδα Απλός έρπης Ιογενής γαστρεντερίτιδα Ιογενής λοίμωξη | Σηψαιμία Σηψαιμία από ουρολοίμωξη Διάχυτη φυματίωση Νεκρωτική περιτονίτιδα Βακτηριαμία Βακτηριαμία από σταφυλόκοκκο Πνευμονία από <i>Pneumocystis jirovecii</i> Πνευμονία από πνευμονιόκοκκο Βακτηριακή πνευμονία Εγκεφαλίτιδα Άτυπη μυκοβακτηριακή λοίμωξη Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό Βακτηριακή αρθρίτιδα | Φυματίωση του κεντρικού νευρικού συστήματος Μηνιγγίτιδα από κρυπτόκοκκο Λοίμωξη από σύμπλεγμα από <i>μυκοβακτηρίδιο avium</i> | |
| Νεοπλασματικά καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) | | Μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος | | | |

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες <1/10.000 | Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθού ν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|--|--|--|---|------------------------------|--|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Αναιμία | Λευκοπενία Λεμφοπενία Ουδετεροπενία | | | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | | | | Υπερευαισθησία στο φάρμακο* Αγγειοίδημα* Κνίδωση* |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | | Δυσλιπιδαιμία Υπερλιπιδαιμία Αφυδάτωση | | | |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | | Αϋπνία | | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Κεφαλαλγία | Παραισθησία | | | |
| Αγγειακές διαταραχές | Υπέρταση | | | | |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Βήχας | Δύσπνοια Συμφορήση κόλπων του προσώπου | | | |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Κοιλιακό άλγος Έμετος Διάρροια Ναυτία Γαστρίτιδα Δυσπεψία | | | | |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | | Ηπατική στεάτωση | | | |

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες <1/10.000 | Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθού ν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|--|--|---|---|------------------------------|--|
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Εξάνθημα | Ερύθημα Κνησμός | | | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Αρθραλγία | Μυοσκελετικός πόνος Διόγκωση άρθρωσης Τενοντίτιδα | | | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Πυρεξία Οίδημα, περιφερικό Κόπωση | | | | |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα Αυξημένες τρανσαμινάσες Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας Αυξημένη γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Αυξημένη χοληστερόλη αίματος Αυξημένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη Αυξημένο σωματικό βάρος | | | |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών | | Διάταση συνδέσμου Διάστρεμμα μυός | | | |

*Αυθόρμητη αναφορά δεδομένων

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Συνολικές λοιμώξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες Φάσης 3, τα ποσοστά λοιμώξεων στο διάστημα 0 – 3 μηνών, στις ομάδες μονοθεραπείας με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (συνολικά 616 ασθενείς) και 10 mg δύο φορές ημερησίως (συνολικά 642 ασθενείς) ήταν 16,2% (100 ασθενείς) και 17,9% (115 ασθενείς), αντίστοιχα, συγκριτικά με 18,9% (23 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (συνολικά 122 ασθενείς). Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες Φάσης 3 με λήψη DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, τα ποσοστά λοιμώξεων στο διάστημα 0 – 3 μηνών, στις ομάδες θεραπείας με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (συνολικά 973 ασθενείς) και 10 mg δύο φορές ημερησίως (συνολικά 969 ασθενείς) συν DMARDs ήταν 21,3% (207 ασθενείς) και 21,8% (211 ασθενείς), αντίστοιχα, συγκριτικά με 18,4% (103 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν DMARDs (συνολικά 559 ασθενείς).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες λοιμώξεις ήταν η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και η ρινοφαρυγγίτιδα (3,7% και 3,2%, αντίστοιχα).

Η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων με την τοφασιτινίμη στον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας σε όλες τις εκθέσεις (σύνολο 4.867 ασθενείς) ήταν 46,1 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη (43,8 και 47,2 ασθενείς με συμβάντα για τη δόση των 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα). Για τους ασθενείς (συνολικά 1.750) που έλαβαν μονοθεραπεία, η επίπτωση ήταν 48,9 και 41,9 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τη δόση των 5 mg και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Για τους ασθενείς (συνολικά 3.117) που έλαβαν DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, η επίπτωση ήταν 41,0 και 50,3 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τη δόση των 5 mg και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Ελκώδης κολίτιδα

Στις τυχαιοποιημένες μελέτες επαγωγής, Φάσης 2/3, διάρκειας 8 εβδομάδων, τα ποσοστά των ασθενών με λοιμώξεις ήταν 21,1% (198 ασθενείς) στην ομάδα τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως συγκριτικά με 15,2% (43 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Στην τυχαιοποιημένη μελέτη συντήρησης Φάσης 3, διάρκειας 52 εβδομάδων, το ποσοστό των ασθενών με λοιμώξεις ήταν 35,9% (71 ασθενείς) στην ομάδα τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και 39,8% (78 ασθενείς) στην ομάδα 10 mg δύο φορές ημερησίως, συγκριτικά με 24,2% (48 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Σε ολόκληρη την εμπειρία θεραπείας με την τοφασιτινίμη, η πιο συχνά αναφερόμενη λοίμωξη ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα, που εμφανίστηκε στο 18,2% των ασθενών (211 ασθενείς).

Σε ολόκληρη την εμπειρία θεραπείας με την τοφασιτινίμη, το συνολικό ποσοστό εμφάνισης λοιμώξεων ήταν 60,3 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη (αφορούσαν το 49,4% των ασθενών; συνολικά 572 ασθενείς).

Σοβαρές λοιμώξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες διάρκειας 6 μηνών και 24 μηνών, η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων στην ομάδα μονοθεραπείας με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ήταν 1,7 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη. Στην ομάδα μονοθεραπείας με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, η επίπτωση ήταν 1,6 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, 0 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τον πληθυσμό του εικονικού φαρμάκου και 1,9 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για την ομάδα της μεθοτρεξάτης.

Σε μελέτες διάρκειας 6, 12 ή 24 μηνών, η επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων στις ομάδες τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και 10 mg δύο φορές ημερησίως συν DMARDs ήταν 3,6

και 3,4 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,7 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν DMARD.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας σε όλες τις εκθέσεις, τα συνολικά ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων ήταν 2,4 και 3,0 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τις ομάδες τοφασιτινίμπης των 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Στις πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις συγκαταλέγονταν η πνευμονία, ο έρπης ζωστήρας, η ουρολοίμωξη, η κυτταρίτιδα, η γαστρεντερίτιδα και η εκκολπωματίτιδα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ευκαιριακών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Ελκώδης κολίτιδα

Τα ποσοστά εμφάνισης και οι τύποι των σοβαρών λοιμώξεων στις κλινικές μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα ήταν γενικά παρόμοια με αυτά που είχαν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα στις ομάδες μονοθεραπείας με τοφασιτινίμπη.

Σοβαρές λοιμώξεις σε ηλικιωμένους

Από τους 4.271 ασθενείς που εντάχθηκαν στις μελέτες I-VI (βλ. παράγραφο 5.1) για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, συνολικά 608 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν 65 ετών και άνω, συμπεριλαμβανομένων 85 ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω. Η συχνότητα σοβαρής λοίμωξης μεταξύ των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμπη ήταν υψηλότερη από ό,τι σε ασθενείς κάτω των 65 ετών (4,8 ανά 100 ασθενο-έτη έναντι 2,4 ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα).

Καθώς υπάρχει υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων στον πληθυσμό των ηλικιωμένων γενικά, η θεραπεία των ηλικιωμένων ασθενών πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Επανενεργοποίηση του ιού

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοφασιτινίμπη, οι οποίοι είναι Ιάπωνες ή Κορεάτες ή ασθενείς με μακροχρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν λάβει προηγουμένως δύο ή περισσότερα βιολογικά, DMARDs ή ασθενείς με ALC μικρότερο από 1.000 κύτταρα/mm³, ή ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με 10 mg δύο φορές ημερησίως μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για έρπη ζωστήρα (βλ παράγραφο 4.4).

Εργαστηριακές εξετάσεις

Λεμφοκύτταρα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρουσιάστηκαν επιβεβαιωμένες μειώσεις του ALC κάτω από 500 κύτταρα/mm³ στο 0,3% των ασθενών και για τον ALC μεταξύ 500 και 750 κύτταρα/mm³ στο 1,9% των ασθενών, για τις δόσεις των 5 mg δύο φορές ημερησίως και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, συνδυαστικά.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρουσιάστηκαν επιβεβαιωμένες μειώσεις του ALC κάτω από 500 κύτταρα/mm³ στο 1,3% των ασθενών και για τον ALC μεταξύ 500 και 750 κύτταρα/mm³ στο 8,4% των ασθενών, για τις δόσεις των 5 mg δύο φορές ημερησίως και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, συνδυαστικά.

Επιβεβαιωμένοι ALC μικρότεροι από 750 κύτταρα/mm³ συσχετίστηκαν με αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις κλινικές μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα, οι αλλαγές στον ALC που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με τοφασιτινίμπη ήταν παρόμοιες με τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Ουδετερόφιλα

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρουσιάστηκαν επιβεβαιωμένες μειώσεις του ANC κάτω από 1.000 κύτταρα/mm³ στο 0,08% των ασθενών για τις δόσεις των 5 mg

δύο φορές ημερησίως και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, συνδυαστικά. Δεν παρατηρήθηκαν επιβεβαιωμένες μειώσεις στον ANC κάτω από 500 κύτταρα/mm³ σε καμία ομάδα θεραπείας. Δεν υπήρξε καμία σαφής σχέση μεταξύ της ουδετεροπενίας και της εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας με ρευματοειδή αρθρίτιδα, το μοτίβο και η επίπτωση των επιβεβαιωμένων μειώσεων του ANC παρέμειναν σύμφωνα με αυτά που παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις κλινικές μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα, οι αλλαγές στον ANC που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με τοφασιτινίμη ήταν παρόμοιες με τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Δοκιμασίες ηπατικών ενζύμων

Όχι συχνά, παρατηρήθηκαν επιβεβαιωμένες αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα μεγαλύτερες από 3 φορές υψηλότερες από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (3 x ULN) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε αυτούς τους ασθενείς που παρουσίασαν αύξηση των ηπατικών ενζύμων, η τροποποίηση του σχήματος θεραπείας, όπως η μείωση της δόσης του συγχωρηγούμενου τροποποιητικού της νόσου αντιρρευματικού φαρμάκου (DMARD), η διακοπή της τοφασιτινίμης ή η μείωση της δόσης της τοφασιτινίμης, οδήγησε σε μείωση των ηπατικών ενζύμων ή επάνοδο τους στα φυσιολογικά επίπεδα.

Στο ελεγχόμενο τμήμα της μελέτης μονοθεραπείας Φάσης 3 για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (0 – 3 μήνες) (μελέτη I, βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 1,65%, 0,41% και 0% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Σε αυτήν τη μελέτη, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 1,65%, 0,41% και 0% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Στη μελέτη μονοθεραπείας Φάσης 3 για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (0 – 24 μήνες) (μελέτη VI, βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 7,1%, 3,0% και 3,0% των ασθενών που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Σε αυτήν τη μελέτη, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 3,3%, 1,6% και 1,5% των ασθενών που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Στο ελεγχόμενο τμήμα των μελετών Φάσης 3 για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου (0 – 3 μήνες) (μελέτες II-V, βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 0,9%, 1,24% και 1,14% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 0,72%, 0,5% και 0,31% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Στις μελέτες μακροχρόνιας επέκτασης για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, σε μονοθεραπεία, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3x ULN στο 1,1% και στο 1,4% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3x ULN σε <1,0% και στις δύο ομάδες 5 mg και 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως.

Στις μελέτες μακροχρόνιας επέκτασης για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3x ULN στο 1,8% και στο 1,6% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3x ULN σε <1,0% και στις δύο ομάδες 5 mg και 10 mg τοφασιτινίμη δύο φορές ημερησίως.

Στις κλινικές μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα, οι αλλαγές στις δοκιμασίες ηπατικών ενζύμων που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με τοφασιτινίμη ήταν παρόμοιες με τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Λιπίδια

Οι αυξήσεις στις παραμέτρους των λιπιδίων (ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια) αξιολογήθηκαν αρχικά στον 1 μήνα μετά την έναρξη της τοφασιτινίμης στις ελεγχόμενες, διπλά τυφλές, κλινικές δοκιμές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις σε αυτό το χρονικό σημείο και παρέμειναν σταθερές από αυτό το σημείο και έπειτα.

Οι αλλαγές στις παραμέτρους των λιπιδίων, από την έναρξη έως τη λήξη της μελέτης (6 – 24 μήνες), στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, συνοψίζονται παρακάτω:

- Η μέση LDL χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 15% στο σκέλος τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και κατά 20% στο σκέλος τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως κατά τον Μήνα 12, ενώ αυξήθηκε κατά 16% στο σκέλος τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και κατά 19% στο σκέλος τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως κατά τον Μήνα 24.
- Η μέση HDL χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 17% στο σκέλος τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και κατά 18% στο σκέλος τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως κατά τον Μήνα 12, ενώ αυξήθηκε κατά 19% στο σκέλος τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και κατά 20% στο σκέλος τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως κατά τον Μήνα 24.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με τοφασιτινίμη, τα επίπεδα των λιπιδίων επέστρεψαν στις τιμές της έναρξης.

Οι μέσοι λόγοι LDL χοληστερόλης/HDL χοληστερόλη και Απολιποπρωτεΐνης Β (ApoB)/ApoA1 παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητοι στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη.

Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι αυξήσεις στην LDL χοληστερόλη και στην ApoB μειώθηκαν στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία ως ανταπόκριση στη θεραπεία με στατίνη.

Στους πληθυσμούς μακροχρόνιας ασφάλειας για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι αυξήσεις στις παραμέτρους των λιπιδίων παρέμειναν σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Στις κλινικές μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα, οι αλλαγές στα λιπίδια που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με τοφασιτινίμη ήταν παρόμοιες με τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με τοφασιτινίμη. Η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα για έως και μια μεμονωμένη δόση των 100 mg σε υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι περισσότερο από το 95% της χορηγούμενης δόσης αναμένεται να αποβληθεί εντός 24 ωρών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτικές κατηγορίες: Ανοσοκατασταλτικά, Εκλεκτικά Ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA29

Μηχανισμός δράσης

Η τοφασιτινίμη είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός αναστολέας της οικογένειας JAK. Σε ενζυμικούς προσδιορισμούς, η τοφασιτινίμη αναστέλλει τις JAK1, JAK2, JAK3 και, σε μικρότερο βαθμό, την TyK2. Αντίθετα, η τοφασιτινίμη έχει υψηλότερο βαθμό εκλεκτικότητας έναντι άλλων κινασών στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Σε ανθρώπινα κύτταρα, η τοφασιτινίμη αναστέλλει, κατά προτίμηση, τη σηματοδότηση από ετεροδιμερείς υποδοχείς κυτοκινών που συσχετίζονται με την JAK3 ή/και την JAK1, με λειτουργική εκλεκτικότητα έναντι υποδοχέων κυτοκινών που εκτελούν σηματοδότηση μέσω ζευγών JAK2. Η αναστολή των JAK1 και JAK3 από την τοφασιτινίμη εξασθενεί τη σηματοδότηση των ιντερλευκινών (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) και των ιντερφερονών τύπου I και τύπου II, γεγονός που προκαλεί τροποποίηση της ανοσολογικής και φλεγμονώδους απόκρισης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η θεραπεία με τοφασιτινίμη για έως και 6 μήνες συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των κυκλοφορούντων CD16/56+ κυττάρων φυσικών φονέων (NK), με τις εκτιμώμενες μέγιστες μειώσεις να εμφανίζονται περίπου 8-10 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτές οι αλλαγές υποχωρούσαν γενικά εντός 2-6 εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στους αριθμούς των B κυττάρων. Οι αλλαγές στον αριθμό των κυκλοφορούντων T-λεμφοκυττάρων και των υποκατηγοριών των T-λεμφοκυττάρων (CD3+, CD4+ και CD8+) ήταν μικρές και ασυνεπείς.

Μετά από μακροχρόνια θεραπεία (διάμεση διάρκεια θεραπείας με τοφασιτινίμη 5 ετών περίπου), οι αριθμοί των CD4+ και CD8+ παρουσίασαν διάμεσες μειώσεις 28% και 27%, αντίστοιχα, σε σχέση με την έναρξη. Σε αντίθεση με την παρατηρηθείσα μείωση μετά από βραχυχρόνια χορήγηση δόσης, οι αριθμοί των CD16/56+ κυττάρων φυσικών φονέων παρουσίασαν διάμεση αύξηση 73% σε σχέση με την έναρξη. Οι αριθμοί των CD19+ B κυττάρων δεν παρουσίασαν καμία περαιτέρω αύξηση μετά τη μακροχρόνια θεραπεία με τοφασιτινίμη. Όλες αυτές οι αλλαγές στις υποκατηγορίες των λεμφοκυττάρων επανήλθαν προς την τιμή που είχαν κατά την έναρξη, μετά την προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Δεν εντοπίστηκε καμία ένδειξη συσχέτισης μεταξύ των σοβαρών ή ευκαιριακών λοιμώξεων ή του έρπη ζωστήρα και των αριθμών των υποκατηγοριών των λεμφοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.2 για την παρακολούθηση του απόλυτου αριθμού των λεμφοκυττάρων).

Οι αλλαγές στα επίπεδα των ολικών IgG, IgM και IgA στον ορό σε διάστημα χορήγησης δόσης τοφασιτινίμης διάρκειας 6 μηνών σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν μικρές, όχι δοσοεξαρτώμενες και παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με το εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας απουσία συστηματικής χυμικής καταστολής.

Μετά τη θεραπεία με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) στον ορό και διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια χορήγησης της δόσης. Οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στη CRP κατά τη θεραπεία με την τοφασιτινίμη δεν αντιστράφηκαν πλήρως 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της, υποδεικνύοντας μεγαλύτερη διάρκεια φαρμακοδυναμικής δράσης συγκριτικά με τον χρόνο ημίσειας ζωής.

Μελέτες εμβολίων

Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ξεκίνησαν να λαμβάνουν τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο, ο αριθμός των ατόμων που παρουσίασαν ανταπόκριση στο αντιγριππικό εμβόλιο ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες: τοφασιτινίμη (57%) και εικονικό φάρμακο (62%). Για το πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του

πνευμονιόκοκκου, ο αριθμός των ατόμων που παρουσίασαν ανταπόκριση ήταν ο εξής: 32% σε ασθενείς που λάμβαναν τόσο τοφασιτινίμη όσο και μεθοτρεξάτη, 62% σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με τοφασιτινίμη, 62% σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη και 77% για το εικονικό φάρμακο. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, παρόμοια αποτελέσματα λήφθηκαν σε μια ξεχωριστή μελέτη με το εμβόλιο της γρίπης και το πολυσακχαριδικό εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου σε ασθενείς που λάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Πραγματοποιήθηκε μια ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν θεραπεία υποβάθρου με μεθοτρεξάτη, οι οποίοι ανοσοποιήθηκαν με εμβόλιο ζωντανού εξασθενημένου ιού (Zostavax®) 2 έως 3 εβδομάδες πριν από την έναρξη θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκαν ενδείξεις χυμικής και διαμεσολαβούμενης από κύτταρα απόκρισης στον ιό του έρπητα ζωστήρα (VZV) στις 6 εβδομάδες, τόσο στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη όσο και στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Αυτές οι αποκρίσεις ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές ηλικίας 50 ετών και άνω. Ένας ασθενής χωρίς προηγούμενο ιστορικό λοίμωξης από ανεμευλογιά και χωρίς αντισώματα κατά του ιού της ανεμευλογιάς κατά την έναρξη, παρουσίασε διασπορά του στελέχους του εμβολίου της ανεμευλογιάς, 16 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Η τοφασιτινίμη διακόπηκε και ο ασθενής ανάρρωσε μετά από θεραπεία με τυπικές δόσεις αντιϊκής φαρμακευτικής αγωγής. Μετέπειτα, αυτός ο ασθενής παρουσίασε ισχυρή, παρότι καθυστερημένη, χυμική και κυτταρική απόκριση στο εμβόλιο (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τοφασιτινίμης αξιολογήθηκαν σε 6 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες, πολυκεντρικές μελέτες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, η οποία είχε διαγνωστεί σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology, ACR). Ο πίνακας 7 παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον σχεδιασμό και τα πληθυσμιακά χαρακτηριστικά των αντίστοιχων μελετών.

Πίνακας 7: Κλινικές Δοκιμές Φάσης 3 των δόσεων Τοφαστινίμης 5 και 10 mg Δύο Φορές Ημερησίως, σε Ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα (ΡΑ)

| Μελέτες | Μελέτη I (ORAL Solo) | Μελέτη II (ORAL Sync) | Μελέτη III (ORAL Standard) | Μελέτη IV (ORAL Scan) | Μελέτη V (ORAL Step) | Μελέτη VI (ORAL Start) | Μελέτη VII (ORAL Strategy) |
|---|--|---|---|---|--|---|--|
| Πληθυσμός | DMARD-IR | DMARD-IR | MTX-IR | MTX-IR | TNFi-IR | Χωρίς προηγούμενη λήψη MTX ^a | MTX-IR |
| Φάρμακο ελέγχου | Εικονικό φάρμακο | Εικονικό φάρμακο | Εικονικό φάρμακο | Εικονικό φάρμακο | Εικονικό φάρμακο | Μεθοτρεξάτη | MTX, ADA |
| Θεραπεία υποβάθρου | Καμία | csDMARD | MTX | MTX | MTX | Καμία ^b | 3 παράλληλα σκέλη: <ul style="list-style-type: none"> • Μονοθεραπεία με τοφαστινίμη • Τοφαστινίμη +MTX • ADA+MTX |
| Βασικά χαρακτηριστικά | Μονοθεραπεία | Διάφορα csDMARD | Δραστικό φάρμακο ελέγχου (ADA) | Ακτινογραφία | TNFi-IR | Μονοθεραπεία, Δραστικό συγκριτικό φάρμακο (μεθοτρεξάτη), ακτινογραφία | Τοφαστινίμη με και χωρίς MTX σε σύγκριση με ADA με MTX |
| Αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία | 610 | 792 | 717 | 797 | 399 | 956 | 1,146 |
| Συνολική διάρκεια της μελέτης | 6 μήνες | 1 έτος | 1 έτος | 2 έτη | 6 μήνες | 2 έτη | 1 έτος |
| Συνοδά κύρια τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ^γ | Μήνας 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(TKE) < 2,6 | Μήνας 6: ACR20 DAS28-4(TKE) < 2,6 Μήνας 3: HAQ-DI | Μήνας 6: ACR20 DAS28-4(TKE) < 2,6 Μήνας 3: HAQ-DI | Μήνας 6: ACR20 mTSS DAS28-4(TKE) < 2,6 Μήνας 3: HAQ-DI | Μήνας 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(TKE) < 2,6 | Μήνας 6: mTSS ACR70 | Μήνας 6: ACR50 |

| Μελέτες | Μελέτη I (ORAL Solo) | Μελέτη II (ORAL Sync) | Μελέτη III (ORAL Standard) | Μελέτη IV (ORAL Scan) | Μελέτη V (ORAL Step) | Μελέτη VI (ORAL Start) | Μελέτη VII (ORAL Strategy) |
|--|----------------------------|---|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Χρόνος υποχρεωτικής μετάβασης από εικονικό φάρμακο σε θεραπεία διάσωσης με τοφασιτινίμη, σε δόση 5 ή 10 mg δύο φορές ημερησίως | Μήνας 3 | Μήνας 6 (οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και είχαν βελτίωση < 20% στον αριθμό διογκωμένων και ευαίσθητων αρθρώσεων μετέβησαν σε θεραπεία με τοφασιτινίμη κατά τον Μήνα 3) | | | Μήνας 3 | ΔΕ | ΔΕ |

^a ≤ 3 εβδομαδιαίες δόσεις (χωρίς προηγούμενη λήψη μεθοτρεξάτης).

^b Επιτρέπονταν τα ανθελονοσιακά.

^γ Συνοδά κύρια τελικά σημεία ήταν τα εξής: μέση μεταβολή της mTSS από την έναρξη, ποσοστό ασθενών που πέτυχαν αποκρίσεις ACR20 ή ACR70, μέση μεταβολή του HAQ-DI από την έναρξη, ποσοστό ασθενών που πέτυχαν DAS28-4(TKE) < 2,6 (ύφεση).

mTSS=τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp, ACR20(70)=βελτίωση κατά ≥ 20% (≥ 70%) βάσει του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας, DAS28=Βαθμολογία Ενεργότητας της Νόσου σε 28 αρθρώσεις, TKE=Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών, HAQ-DI=Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας, DMARD=τροποποιητικό της νόσου, αντιρευματικό φάρμακο, IR=άτομο που παρουσίασε ανεπαρκή ανταπόκριση, csDMARD=συμβατικό, συνθετικό DMARD, TNFi=αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων, ΔΕ=δεν εφαρμόζεται, ADA=αδαλιμουμάμη, MTX=μεθοτρεξάτη.

Κλινική ανταπόκριση

Ανταπόκριση ACR

Τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη και πέτυχαν ανταποκρίσεις ACR20, ACR50 και ACR70 στις Μελέτες ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start και ORAL Strategy παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είτε με 5 είτε με 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως είχαν στατιστικά σημαντικά ποσοστά ανταπόκρισης ACR20, ACR50 και ACR70 κατά τον Μήνα 3 και τον Μήνα 6 σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (ή σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μεθοτρεξάτη στη μελέτη ORAL Start).

Στην πορεία της μελέτης ORAL Strategy, οι ανταποκρίσεις με 5 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως + MTX ήταν αριθμητικά παρόμοιες συγκριτικά με 40 mg αδαλιμουμάμης + MTX, επιπλέον και στα δύο σχήματα οι ανταποκρίσεις ήταν αριθμητικά μεγαλύτερες σε σχέση με την ανταπόκριση με 5 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως.

Η επίδραση της θεραπείας ήταν παρόμοια στους ασθενείς, ανεξάρτητα από την κατάσταση του ρευματοειδούς παράγοντα, την ηλικία, το φύλο, τη φυλή ή την κατάσταση της νόσου. Ο χρόνος έως την έναρξη ήταν ταχύς (ακόμη και από την εβδομάδα 2 στις μελέτες ORAL Solo, ORAL Sync και ORAL Step) και ο βαθμός της ανταπόκρισης συνέχισε να βελτιώνεται με τη διάρκεια της θεραπείας. Όπως ισχύει για τη συνολική ανταπόκριση ACR σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 5 mg ή 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως, καθεμία από τις συνιστώσες της ανταπόκρισης ACR βελτιώθηκε σταθερά συγκριτικά με την έναρξη, συμπεριλαμβανομένων των εξής: αριθμός ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, γενική αξιολόγηση από τον ασθενή και τον ιατρό,

βαθμολογίες δείκτη αναπηρίας, εκτίμηση του πόνου και CRP συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο συν μεθοτρεξάτη ή άλλα DMARDs σε όλες τις μελέτες.

Πίνακας 8: Ποσοστό (%) Ασθενών με Ανταπόκριση ACR

| ORAL Solo: Άτομα Με ανεπαρκή ανταπόκριση σε DMARD | | | | | |
|--|---------------|--|---|--------------------------|--|
| Καταληκτικό σημείο | Χρόνος | Εικονικό φάρμακο N = 122 | Μονοθεραπεία με 5 mg Τοφασιτινίμης Δύο Φορές Ημερησίως N = 241 | | Μονοθεραπεία με 10 mg Τοφασιτινίμης Δύο Φορές Ημερησίως N = 243 |
| ACR20 | Μήνας 3 | 26 | 60*** | | 65*** |
| | Μήνας 6 | ΔΕ | 69 | | 71 |
| ACR50 | Μήνας 3 | 12 | 31*** | | 37*** |
| | Μήνας 6 | ΔΕ | 42 | | 47 |
| ACR70 | Μήνας 3 | 6 | 15* | | 20*** |
| | Μήνας 6 | ΔΕ | 22 | | 29 |
| ORAL Sync: Άτομα Με Ανεπαρκή Ανταπόκριση σε DMARD | | | | | |
| Καταληκτικό σημείο | Χρόνος | Εικονικό φάρμακο + DMARD(s) N = 158 | 5 mg Τοφασιτινίμης Δύο φορές Ημερησίως + DMARD(s) N = 312 | | 10 mg Τοφασιτινίμης Δύο Φορές Ημερησίως + DMARD(s) N = 315 |
| ACR20 | Μήνας 3 | 27 | 56*** | | 63*** |
| | Μήνας 6 | 31 | 53*** | | 57*** |
| | Μήνας 12 | ΔΕ | 51 | | 56 |
| ACR50 | Μήνας 3 | 9 | 27*** | | 33*** |
| | Μήνας 6 | 13 | 34*** | | 36*** |
| | Μήνας 12 | ΔΕ | 33 | | 42 |
| ACR70 | Μήνας 3 | 2 | 8** | | 14*** |
| | Μήνας 6 | 3 | 13*** | | 16*** |
| | Μήνας 12 | ΔΕ | 19 | | 25 |
| ORAL Standard: Άτομα Με Ανεπαρκή Ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη | | | | | |
| Καταληκτικό σημείο | Χρόνος | Εικονικό φάρμακο N = 105 | Τοφασιτινίμη Δύο Φορές Ημερησίως + Μεθοτρεξάτη | | Αδαλιμουμάμπη 40 mg QOW + Μεθοτρεξάτη N = 199 |
| ACR20 | | | 5 mg N = 19 8 | 10 mg N = 197 | |
| | Μήνας 3 | 26 | 59*** | 57*** | 56*** |
| | Μήνας 6 | 28 | 51*** | 51*** | 46** |
| ACR50 | Μήνας 12 | ΔΕ | 48 | 49 | 48 |
| | Μήνας 3 | 7 | 33*** | 27*** | 24*** |
| | Μήνας 6 | 12 | 36*** | 34*** | 27** |
| ACR70 | Μήνας 12 | ΔΕ | 36 | 36 | 33 |
| | Μήνας 3 | 2 | 12** | 15*** | 9* |
| | Μήνας 6 | 2 | 19*** | 21*** | 9* |
| | Μήνας 12 | ΔΕ | 22 | 23 | 17 |

| ORAL Scan: Άτομα Με Ανεπαρκή Ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη | | | | |
|--|---------------|---|---|--|
| Καταληκτικό σημείο | Χρόνος | Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη N = 156 | 5 mg Τοφαστινίμπης Δύο Φορές Ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N = 316 | 10 mg Τοφαστινίμπης Δύο Φορές Ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N = 309 |
| ACR20 | Μήνας 3 | 27 | 55*** | 66*** |
| | Μήνας 6 | 25 | 50*** | 62*** |
| | Μήνας 12 | ΔΕ | 47 | 55 |
| | Μήνας 24 | ΔΕ | 40 | 50 |
| ACR50 | Μήνας 3 | 8 | 28*** | 36*** |
| | Μήνας 6 | 8 | 32*** | 44*** |
| | Μήνας 12 | ΔΕ | 32 | 39 |
| | Μήνας 24 | ΔΕ | 28 | 40 |
| ACR70 | Μήνας 3 | 3 | 10** | 17*** |
| | Μήνας 6 | 1 | 14*** | 22*** |
| | Μήνας 12 | ΔΕ | 18 | 27 |
| | Μήνας 24 | ΔΕ | 17 | 26 |
| ORAL Step: Άτομα Με Ανεπαρκή Ανταπόκριση σε αναστολέα του TNF | | | | |
| Καταληκτικό σημείο | Χρόνος | Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη N = 132 | 5 mg Τοφαστινίμπης Δύο Φορές Ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N = 133 | 10 mg Τοφαστινίμπης Δύο Φορές Ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N = 134 |
| ACR20 | Μήνας 3 | 24 | 41* | 48*** |
| | Μήνας 6 | ΔΕ | 51 | 54 |
| ACR50 | Μήνας 3 | 8 | 26*** | 28*** |
| | Μήνας 6 | ΔΕ | 37 | 30 |
| ACR70 | Μήνας 3 | 2 | 14*** | 10* |
| | Μήνας 6 | ΔΕ | 16 | 16 |
| ORAL Start: Χωρίς προηγούμενη λήψη Μεθοτρεξάτης | | | | |
| Καταληκτικό σημείο | Χρόνος | Μεθοτρεξάτη N = 184 | Μονοθεραπεία με 5 mg Τοφαστινίμπης Δύο φορές Ημερησίως N = 370 | Μονοθεραπεία με 10 mg Τοφαστινίμπης Δύο φορές Ημερησίως N = 394 |
| ACR20 | Μήνας 3 | 52 | 69*** | 77*** |
| | Μήνας 6 | 51 | 71*** | 75*** |
| | Μήνας 12 | 51 | 67** | 71*** |
| | Μήνας 24 | 42 | 63*** | 64*** |
| ACR50 | Μήνας 3 | 20 | 40*** | 49*** |
| | Μήνας 6 | 27 | 46*** | 56*** |
| | Μήνας 12 | 33 | 49** | 55*** |
| | Μήνας 24 | 28 | 48*** | 49*** |
| ACR70 | Μήνας 3 | 5 | 20*** | 26*** |
| | Μήνας 6 | 12 | 25*** | 37*** |
| | Μήνας 12 | 15 | 28** | 38*** |
| | Μήνας 24 | 15 | 34*** | 37*** |

| ORAL Strategy: Άτομα Με Ανεπαρκή Ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη | | | | |
|--|---------------|--|--|--|
| Καταληκτικό σημείο | Χρόνος | 5 mg Τοφασιτινίμπης Δύο Φορές Ημερησίως N=384 | 5 mg Τοφασιτινίμπης Δύο Φορές Ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N=376 | Αδαλιμουμάμπη + Μεθοτρεξάτη N=386 |
| ACR20 | Μήνας 3 | 62.50 | 70.48† | 69.17 |
| | Μήνας 6 | 62.84 | 73.14† | 70.98 |
| | Μήνας 12 | 61.72 | 70.21† | 67.62 |
| ACR50 | Μήνας 3 | 31.51 | 40.96† | 37.31 |
| | Μήνας 6 | 38.28 | 46.01† | 43.78 |
| | Μήνας 12 | 39.31 | 47.61† | 45.85 |
| ACR70 | Μήνας 3 | 13.54 | 19.41† | 14.51 |
| | Μήνας 6 | 18.23 | 25.00† | 20.73 |
| | Μήνας 12 | 21.09 | 28.99† | 25.91 |

*p<0,05,

**p<0,001,

***p < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου (έναντι Μεθοτρεξάτης για την ORAL Start),

†p<0,05 – 5 mg τοφασιτινίμπης + MTX έναντι 5 mg τοφασιτινίμπης για την ORAL Strategy, (φυσιολογικές τιμές p χωρίς προσαρμογή πολλαπλών συγκρίσεων)

QOW=κάθε δύο εβδομάδες, N=αριθμός ατόμων που αναλύθηκαν, ACR20/50/70=βελτίωση κατά ≥ 20, 50, 70% βάσει του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας, ΔΕ=δεν εφαρμόζεται. MTX=μεθοτρεξάτη

Ανταπόκριση DAS28-4(TKE)

Οι ασθενείς στις μελέτες Φάσης 3 είχαν μέση Βαθμολογία Δραστηριότητας Νόσου (DAS28-4[TKE]) 6,1 - 6,7 κατά την έναρξη. Παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις της DAS28-4(TKE) από την έναρξη (μέση βελτίωση) της τάξης του 1,8 – 2,0 και 1,9 – 2,2 στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δόσεις 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (0,7 – 1,1) κατά τον μήνα 3. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν κλινική ύφεση DAS28 (DAS28-4(TKE) < 2,6) στην ORAL Step, την ORAL Sync και την ORAL Standard παρουσιάζεται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Αριθμός (%) Ατόμων που Πέτυχαν Ύφεση DAS28-4(TKE) < 2,6 τους Μήνες 3 και 6

| | Χρονικό σημείο | N | % |
|--|----------------|-----|-------|
| ORAL Step: Άτομα Με Ανεπαρκή Ανταπόκριση σε αναστολέα του TNF | | | |
| 5 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη | Μήνας 3 | 133 | 6 |
| 10 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη | Μήνας 3 | 134 | 8* |
| Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη | Μήνας 3 | 132 | 2 |
| ORAL Sync: Άτομα Με Ανεπαρκή Ανταπόκριση σε DMARD | | | |
| 5 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως | Μήνας 6 | 312 | 8* |
| 10 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως | Μήνας 6 | 315 | 11*** |
| Εικονικό φάρμακο | Μήνας 6 | 158 | 3 |
| ORAL Standard: Άτομα Με Ανεπαρκή Ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη | | | |
| 5 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη | Μήνας 6 | 198 | 6* |
| 10 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη | Μήνας 6 | 197 | 11*** |
| Αδαλιμουμάμπη 40 mg SC QOW + Μεθοτρεξάτη | Μήνας 6 | 199 | 6* |
| Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη | Μήνας 6 | 105 | 1 |

*p < 0,05, ***p < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου, SC= υποδόρια, QOW= κάθε δύο εβδομάδες, N= αριθμός ατόμων που αναλύθηκαν, DAS28= Κλίμακα Ενεργότητας της Νόσου σε 28 αρθρώσεις, TKE=Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών.

Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη μελέτη ORAL Scan και ORAL Start, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων αξιολογήθηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε με τη μέση μεταβολή από την έναρξη στην mTSS και στις συνιστώσες της, τη βαθμολογία διάβρωσης και τη βαθμολογία στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος (Joint Space Narrowing, JSN), κατά τους μήνες 6 και 12.

Στη μελέτη ORAL Scan, η τοφασιτινίμπη σε δόση 10 mg δύο φορές ημερησίως συν μεθοτρεξάτη υποβάθρου προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν μεθοτρεξάτη κατά τους μήνες 6 και 12. Όταν χορηγήθηκε σε δόση 5 mg δύο φορές ημερησίως, η τοφασιτινίμπη συν μεθοτρεξάτη παρουσίασε παρόμοιες επιδράσεις στη μέση εξέλιξη της δομικής βλάβης (όχι στατιστικά σημαντικές). Η ανάλυση των βαθμολογιών διάβρωσης και JSN ήταν σύμφωνη με τα συνολικά αποτελέσματα.

Στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν μεθοτρεξάτη, το 78% των ασθενών δεν παρουσίασε καθόλου ακτινολογική εξέλιξη (μεταβολή της βαθμολογίας mTSS μικρότερη από ή ίση με 0,5) κατά τον μήνα 6 συγκριτικά με το 89% και το 87% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 5 ή 10 mg τοφασιτινίμπης (συν μεθοτρεξάτη) δύο φορές ημερησίως αντίστοιχα (που ήταν και στις δύο δόσεις σημαντική σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου συν μεθοτρεξάτη).

Στη μελέτη ORAL Start, η μονοθεραπεία με τοφασιτινίμπη προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης συγκριτικά με τη μεθοτρεξάτη κατά τους μήνες 6 και 12, όπως εμφανίζεται στον Πίνακα 10, η οποία επίσης διατηρήθηκε κατά τον μήνα 24. Οι αναλύσεις των βαθμολογιών διάβρωσης και JSN ήταν σύμφωνες με τα συνολικά αποτελέσματα.

Στην ομάδα της μεθοτρεξάτης, το 70% των ασθενών δεν παρουσίασαν καθόλου ακτινολογική εξέλιξη κατά τον μήνα 6 συγκριτικά με το 83% και το 90% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 5 ή 10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως αντίστοιχα, που ήταν και στις δύο δόσεις σημαντική σε σχέση με την ομάδα της μεθοτρεξάτης.

Πίνακας 10: Ακτινολογικές Μεταβολές κατά τους Μήνες 6 και 12

| ORAL Scan: Άτομα Με Ανεπαρκή Ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη | | | | | |
|--|---|--|--|---|---|
| | Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη N=139 Μέση τιμή (SD) ^α | 5 mg Τοφασιτινίμπης Δύο φορές Ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N=277 Μέση Τιμή (SD) ^α | 5 mg Τοφασιτινίμπης Δύο φορές Ημερησίως + Μεθοτρεξάτη Μέση Διαφορά από το Εικονικό φάρμακο ^β (CI) | 10 mg Τοφασιτινίμπης Δύο φορές Ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N=290 Μέση τιμή (SD) ^α | 10 mg Τοφασιτινίμπης Δύο φορές Ημερησίως + Μεθοτρεξάτη Μέση Διαφορά από το Εικονικό φάρμακο ^β (CI) |
| mTSS ^γ Αρχική τιμή | 33 (42) | 31 (48) | - | 37 (54) | - |
| Μήνας 6 | 0,5 (2,0) | 0,1 (1,7) | -0,3 (-0,7, 0,0) | 0,1 (2,0) | -0,4 (-0,8, 0,0) |
| Μήνας 12 | 1,0 (3,9) | 0,3 (3,0) | -0,6 (-1,3, 0,0) | 0,1 (2,9) | -0,9 (-1,5, -0,2) |
| ORAL Start: Χωρίς προηγούμενη λήψη Μεθοτρεξάτης | | | | | |
| | Μεθοτρεξάτη N=168 Μέση Τιμή (SD) ^α | 5 mg Τοφασιτινίμπης Δύο φορές Ημερησίως N=344 Μέση Τιμή (SD) ^α | 5 mg Τοφασιτινίμπης Δύο φορές Ημερησίως Μέση Διαφορά από την Μεθοτρεξάτη ^δ (CI) | 10 mg Τοφασιτινίμπης Δύο φορές Ημερησίως N=368 Μέση Τιμή (SD) ^α | 10 mg Τοφασιτινίμπης Δύο φορές Ημερησίως Μέση Διαφορά από την Μεθοτρεξάτη ^δ (CI) |
| mTSS ^γ Αρχική τιμή | 16 (29) | 20 (41) | - | 19 (39) | - |
| Μήνας 6 | 0,9 (2,7) | 0,2 (2,3) | -0,7 (-1,0, -0,3) | 0,0 (1,2) | -0,8 (-1,2, -0,4) |
| Μήνας 12 | 1,3 (3,7) | 0,4 (3,0) | -0,9 (-1,4, -0,4) | 0,0 (1,5) | -1,3 (-1,8, -0,8) |

^α SD = Τυπική Απόκλιση

^β Διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών ελαχίστων τετραγώνων της τοφασιτινίμπης μείον του εικονικού φαρμάκου (95% CI = 95% διάστημα εμπιστοσύνης)

^γ Τα δεδομένα για τον μήνα 6 και τον μήνα 12 είναι η μέση μεταβολή από την έναρξη

^δ Διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών ελαχίστων τετραγώνων της τοφασιτινίμπης μείον της μεθοτρεξάτης (95% CI = 95% διάστημα εμπιστοσύνης)

Ανταπόκριση της σωματικής λειτουργίας και εκβάσεις που σχετίζονται με την υγεία

Η τοφασιτινίμπη, μεμονωμένο ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, έχει παρουσιάσει βελτιώσεις στη σωματική λειτουργία, όπως μετράται από τον δείκτη HAQ-DI. Οι ασθενείς που λάμβαναν 5 ή 10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως, παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη σωματική λειτουργία σε σχέση με την έναρξη, συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο κατά τον μήνα 3 (Μελέτες ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard και ORAL Step) και τον μήνα 6 (Μελέτες ORAL Sync και ORAL Standard). Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με 5 ή 10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη σωματική λειτουργία συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο ήδη από την εβδομάδα 2, στις μελέτες ORAL Solo και ORAL Sync. Οι μεταβολές από την έναρξη του δείκτη HAQ-DI στις μελέτες ORAL Standard, ORAL Step και ORAL Sync παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11: Μέση Μεταβολή LS από την Έναρξη στον Δείκτη HAQ-DI στον Μήνα 3

| | Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη | 5 mg Τοφασιτινίμης Δύο φορές Ημερησίως + Μεθοτρεξάτη | 10 mg Τοφασιτινίμης Δύο φορές Ημερησίως + Μεθοτρεξάτη | 40 mg Αδαλιμουμάμπης QOW + Μεθοτρεξάτη |
|--|---------------------------------------|---|--|---|
| ORAL Standard: Άτομα Με Ανεπαρκή Ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη | | | | |
| | N=96 | N=185 | N=183 | N=188 |
| | -0,24 | -0,54*** | -0,61*** | -0,50*** |
| ORAL Step: Άτομα Με Ανεπαρκή Ανταπόκριση σε αναστολέα του TNF | | | | |
| | N=118 | N=117 | N=125 | ΔΕ |
| | -0,18 | -0,43*** | -0,46*** | ΔΕ |
| Εικονικό φάρμακο + DMARD(s) | | 5 mg Τοφασιτινίμης Δύο φορές Ημερησίως + DMARD(s) | 10 mg Τοφασιτινίμης Δύο φορές Ημερησίως + DMARD(s) | |
| ORAL Sync: Άτομα Με Ανεπαρκή Ανταπόκριση σε DMARD | | | | |
| | N=147 | N=292 | N=292 | ΔΕ |
| | -0,21 | -0,46*** | -0,56*** | ΔΕ |

*** $p < 0,0001$, τοφασιτινίμη έναντι εικονικού φαρμάκου + Μεθοτρεξάτη, LS = ελάχιστα τετράγωνα, N = αριθμός ασθενών, QOW = κάθε δύο εβδομάδες, ΔΕ = δεν εφαρμόζεται, HAQ-DI = Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας

Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία αξιολογήθηκε από τη Σύντομη Φόρμα Έρευνας Υγείας (SF-36). Οι ασθενείς που έλαβαν είτε 5 είτε 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως, παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση σε σχέση με την έναρξη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στους 8 τομείς, καθώς επίσης και στις βαθμολογίες της Σύνοψης της Σωματικής Συνιστώσας και της Σύνοψης της Νοητικής Συνιστώσας κατά τον μήνα 3 στις μελέτες ORAL Solo, ORAL Scan και ORAL Step. Στη μελέτη ORAL Scan, οι μέσες βελτιώσεις στη φόρμα SF-36 διατηρήθηκαν έως 12 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη.

Η βελτίωση όσον αφορά την κόπωση αξιολογήθηκε από την Κλίμακα Λειτουργικής Αξιολόγησης Ανταπόκρισης στη Θεραπεία Χρόνιας Νόσου - Κόπωση (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F) κατά τον μήνα 3, σε όλες τις μελέτες. Οι ασθενείς που λάμβαναν 5 ή 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως, παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη, όσον αφορά την κόπωση, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και στις 5 μελέτες. Στις μελέτες ORAL Standard και ORAL Scan, οι μέσες βελτιώσεις της κλίμακας FACIT-F διατηρήθηκαν έως και 12 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη.

Η βελτίωση στον ύπνο αξιολογήθηκε με χρήση των Sleep Problems Index I and II summary scales του εργαλείου ιατρικής έκβασης μελέτης ύπνου (Medical Outcomes Study Sleep, MOS-Sleep) κατά τον Μήνα 3 σε όλες τις μελέτες. Οι ασθενείς που λάμβαναν 5 ή 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη και στις δύο κλίμακες, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στις μελέτες ORAL Sync, ORAL Standard και ORAL Scan. Στις μελέτες ORAL Standard και ORAL Scan, οι μέσες βελτιώσεις και στις δύο κλίμακες διατηρήθηκαν έως 12 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη.

Διάρκεια των κλινικών ανταποκρίσεων

Η διάρκεια της επίδρασης αξιολογήθηκε βάσει των ποσοστών ανταπόκρισης ACR20, ACR50, ACR70 σε μελέτες διάρκειας έως και δύο ετών. Οι αλλαγές στον μέσο δείκτη HAQ-DI και στη DAS28-4 (TKE) διατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες θεραπείας με τοφασιτινίμη, έως τη λήξη των μελετών.

Ενδείξεις διατήρησης της αποτελεσματικότητας με τη θεραπεία με τοφασιτινίμη για έως και 7 έτη παρέχονται επίσης από τα δεδομένα μίας εξελισσόμενης και μίας ολοκληρωμένης μελέτης ανοικτής επισήμανσης, μακροχρόνιας παρακολούθησης.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τοφασιτινίμης αξιολογήθηκαν σε 2 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα (≥ 3 διογκωμένες και ≥ 3 ευαίσθητες αρθρώσεις). Οι ασθενείς ήταν απαραίτητο να έχουν ενεργή κατά πλάκας ψωρίαση κατά την επίσκεψη διαλογής. Και για τις δύο μελέτες, τα κύρια τελικά σημεία ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης ACR20 και η μεταβολή του HAQ-DI από την έναρξη, κατά τον μήνα 3.

Η μελέτη PsA-I (OPAL BROADEN) αξιολόγησε 422 ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγούμενη ανεπαρκή ανταπόκριση (λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας ή μη ανεκτικότητας) σε ένα csDMARD (μεθοτρεξάτη για το 92,7% των ασθενών). Το 32,7% των ασθενών σε αυτήν τη μελέτη είχε προηγούμενη ανεπαρκή ανταπόκριση σε > 1 csDMARD ή σε 1 csDMARD και ένα στοχευμένο συνθετικό DMARD (tsDMARD). Στη μελέτη OPAL BROADEN, δεν επιτρεπόταν η προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του TNF. Όλοι οι ασθενείς ήταν απαραίτητο να λάβουν 1 συγχρηγούμενο csDMARD. Το 83,9% των ασθενών έλαβε παράλληλα μεθοτρεξάτη, το 9,5% των ασθενών έλαβε ταυτόχρονα σουλφασαλαζίνη και το 5,7% των ασθενών έλαβε ταυτόχρονα λεφλουνομίδη. Η διάμεση διάρκεια της νόσου της ψωριασικής αρθρίτιδας ήταν 3,8 έτη. Κατά την έναρξη, το 79,9% και το 56,2% των ασθενών είχαν ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη τοφασιτινίμης έλαβαν 5 mg δύο φορές ημερησίως ή τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως για 12 μήνες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου μετέβησαν, με τυφλοποιημένο τρόπο, κατά τον μήνα 3 σε θεραπεία είτε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως είτε τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και έλαβαν θεραπεία μέχρι τον μήνα 12. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη αδαλιμουμάμης (σκελός ελέγχου με δραστικό φάρμακο) έλαβαν 40 mg υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες για 12 μήνες.

Η μελέτη PsA-II (OPAL BEYOND) αξιολόγησε 394 ασθενείς οι οποίοι είχαν διακόψει έναν αναστολέα του TNF λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας ή μη ανεκτικότητας. Το 36,0% είχε παρουσιάσει προηγούμενη ανεπαρκή ανταπόκριση σε > 1 βιολογικό DMARD. Όλοι οι ασθενείς ήταν απαραίτητο να λάβουν 1 συγχρηγούμενο csDMARD. Το 71,6% των ασθενών έλαβε παράλληλα μεθοτρεξάτη, το 15,7% των ασθενών έλαβε ταυτόχρονα σουλφασαλαζίνη και το 8,6% των ασθενών έλαβε ταυτόχρονα λεφλουνομίδη. Η διάμεση διάρκεια της νόσου της ψωριασικής αρθρίτιδας ήταν 7,5 έτη. Κατά την έναρξη, το 80,7% και το 49,2% των ασθενών είχαν ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη τοφασιτινίμης έλαβαν 5 mg δύο φορές ημερησίως ή τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως για 6 μήνες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου μετέβησαν, με τυφλοποιημένο τρόπο, κατά τον μήνα 3 στη θεραπεία είτε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως είτε τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και έλαβαν θεραπεία μέχρι τον μήνα 6.

Σημεία και συμπτώματα

Η θεραπεία με την τοφασιτινίμη είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές βελτιώσεις σε ορισμένα σημεία και συμπτώματα της ψωριασικής αρθρίτιδας, όπως αξιολογήθηκε από τα κριτήρια ανταπόκρισης ACR20, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά τον μήνα 3. Τα αποτελέσματα που αφορούν την αποτελεσματικότητα για τα σημαντικά τελικά σημεία που αξιολογήθηκαν εμφανίζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12: Ποσοστό (%) Ασθενών με Ψωριασική Αρθρίτιδα Που Πέτυχε Κλινική Ανταπόκριση και Μέση Μεταβολή από την Έναρξη στις Μελέτες OPAL BROADEN και OPAL BEYOND

| | Άτομα που Παρουσίασαν Ανεπαρκή Ανταπόκριση σε Συμβατικό Συνθετικό DMARD ^α (δεν είχαν λάβει θεραπεία με TNFi) | | | Άτομα που Παρουσίασαν Ανεπαρκή Ανταπόκριση σε TNFi ^β | |
|---------------------|---|---------------------------------------|---------------------------|---|---------------------------------------|
| | OPAL BROADEN | | | OPAL BEYOND ^γ | |
| Ομάδα Θεραπείας | Εικονικό φάρμακο | Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως | Αδαλιμουμάμη 40 mg SC q2W | Εικονικό φάρμακο | Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως |
| N | 105 | 107 | 106 | 131 | 131 |
| ACR20 | | | | | |
| Μήνας 3 | 33% | 50% ^{δ,*} | 52% [*] | 24% | 50% ^{δ,***} |
| Μήνας 6 | ΔΕ | 59% | 64% | ΔΕ | 60% |
| Μήνας 12 | ΔΕ | 68% | 60% | - | - |
| ACR50 | | | | | |
| Μήνας 3 | 10% | 28% ^{ε,**} | 33% ^{***} | 15% | 30% ^{ε,*} |
| Μήνας 6 | ΔΕ | 38% | 42% | ΔΕ | 38% |
| Μήνας 12 | ΔΕ | 45% | 41% | - | - |
| ACR70 | | | | | |
| Μήνας 3 | 5% | 17% ^{ε,*} | 19% [*] | 10% | 17% |
| Μήνας 6 | ΔΕ | 18% | 30% | ΔΕ | 21% |
| Μήνας 12 | ΔΕ | 23% | 29% | - | - |
| ΔLEI ^{στ} | | | | | |
| Μήνας 3 | -0,4 | -0,8 | -1,1 [*] | -0,5 | -1,3 [*] |
| Μήνας 6 | ΔΕ | -1,3 | -1,3 | ΔΕ | -1,5 |
| Μήνας 12 | ΔΕ | -1,7 | -1,6 | - | - |
| ΔDSS ^{στ} | | | | | |
| Μήνας 3 | -2,0 | -3,5 | -4,0 | -1,9 | -5,2 [*] |
| Μήνας 6 | ΔΕ | -5,2 | -5,4 | ΔΕ | -6,0 |
| Μήνας 12 | ΔΕ | -7,4 | -6,1 | - | - |
| PASI75 ^ς | | | | | |
| Μήνας 3 | 15% | 43% ^{δ,***} | 39% ^{**} | 14% | 21% |
| Μήνας 6 | ΔΕ | 46% | 55% | ΔΕ | 34% |
| Μήνας 12 | ΔΕ | 56% | 56% | - | - |

* Ονομαστικό $p \leq 0,05$, ** ονομαστικό $p < 0,001$, *** ονομαστικό $p < 0,0001$ για τη δραστηκή θεραπεία έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά τον μήνα 3.

Συντμήσεις: BSA=εμβαδόν επιφάνειας σώματος, ΔLEI=μεταβολή του δείκτη ενθεσιτίδας Leeds από την έναρξη, ΔDSS=μεταβολή της βαθμολογίας βαρύτητας δακτυλιτίδας από την έναρξη, ACR20/50/70=βελτίωση κατά $\geq 20\%$, 50% , 70% βάσει του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας, csDMARD=συμβατικό, συνθετικό τροποποιητικό της νόσου, αντιρρευματικό φάρμακο, N=αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία, ΔΕ=δεν εφαρμόζεται, καθώς δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο μετά τον Μήνα 3, λόγω της μετάβασης από εικονικό φάρμακο σε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, SC q2w=υποδόρια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες, TNFi=αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων, PASI=δείκτης έκτασης και βαρύτητας της ψωρίασης, PASI75= $\geq 75\%$ βελτίωση του δείκτη PASI.

^α Ανεπαρκής ανταπόκριση σε τουλάχιστον 1 csDMARD λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας και/ή μη ανεκτικότητας.

^β Ανεπαρκής ανταπόκριση σε τουλάχιστον 1 TNFi λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας και/ή μη ανεκτικότητας.

^γ Η μελέτη OPAL BEYOND είχε διάρκεια 6 μηνών.

^δ Πέτυχαν στατιστική σημαντικότητα γενικά σε $p \leq 0,05$, σύμφωνα με την προκαθορισμένη διαδικασία ιεραρχικής μεθόδου εξέτασης (step-down).

^ε Πέτυχαν στατιστική σημαντικότητα εντός της οικογένειας ACR (ACR50 και ACR70) σε $p \leq 0,05$, σύμφωνα με την προκαθορισμένη διαδικασία ιεραρχικής μεθόδου εξέτασης (step-down).

^{στ} Για ασθενείς με βαθμολογία έναρξης > 0 .

^ς Για ασθενείς με BSA $\geq 3\%$ και PASI > 0 κατά την έναρξη.

Τόσο οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με αναστολέα TNF όσο και οι ασθενείς που είχαν παρουσιάσει ανεπαρκή ανταπόκριση σε αναστολέα TNF και έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (BID) είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR20, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, τον μήνα 3. Κατά την εξέταση της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, της δραστηριότητας της νόσου κατά την έναρξη και του υποτύπου της ψωριασικής αρθρίτιδας δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην ανταπόκριση στην τοφασιτινίμη. Ο αριθμός των ασθενών με βαριά παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα με εκτεταμένη καταστροφή οστού και χόνδρου (arthritis mutilans) ή συμμετοχή του αξονικού σκελετού ήταν πολύ μικρός για να επιτρέψει ουσιαστική αξιολόγηση. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά ποσοστά ανταπόκρισης ACR20 με την τοφασιτινίμη 5 mg BID και στις δύο μελέτες ακόμη και από την εβδομάδα 2 (πρώτη αξιολόγηση μετά την έναρξη) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη OPAL BROADEN, επιτεύχθηκε ανταπόκριση της ελάχιστης δραστηριότητας της νόσου (Minimal Disease Activity, MDA) κατά 26,2%, 25,5% και 6,7% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg BID, αδαλιμουμάμη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (διαφορά θεραπείας με τοφασιτινίμη 5 mg BID από το εικονικό φάρμακο 19,5% [95% CI: 9,9, 29,1]) κατά τον μήνα 3. Στη μελέτη OPAL BEYOND, MDA επιτεύχθηκε από το 22,9% και 14,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg BID και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Ωστόσο, η τοφασιτινίμη 5 mg BID δεν πέτυχε ονομαστική στατιστική σημαντικότητα (διαφορά της θεραπείας από το εικονικό φάρμακο 8,4% [95% CI: -1,0, 17,8] κατά τον μήνα 3).

Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη μελέτη OPAL BROADEN, η εξέλιξη της δομικής βλάβης των αρθρώσεων αξιολογήθηκε ακτινογραφικά χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη κατά τον van der Heijde Συνολική Βαθμολογία Sharp (mTSS) και το ποσοστό των ασθενών με ακτινολογική εξέλιξη (αύξηση της mTSS από την έναρξη μεγαλύτερη από 0,5) αξιολογήθηκε κατά τον μήνα 12. Κατά τον μήνα 12, 96% και 98% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και αδαλιμουμάμη 40 mg υποδόρια κάθε 2 εβδομάδες, αντίστοιχα, δεν είχαν ακτινολογική εξέλιξη (αύξηση της mTSS από την έναρξη χαμηλότερη από ή ίση με 0,5).

Σωματική λειτουργία και ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Η βελτίωση της σωματικής λειτουργίας μετρήθηκε από τον δείκτη HAQ-DI. Οι ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση ($p \leq 0,05$) από την έναρξη στη σωματική λειτουργία, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κατά τον μήνα 3 (βλ. Πίνακα 13).

Πίνακας 13: Μεταβολή από την Έναρξη στον δείκτη HAQ-DI στις Μελέτες για την Ψωριασική Αρθρίτιδα OPAL BROADEN και OPAL BEYOND

| Ομάδα θεραπείας | Μέση Μεταβολή των Ελαχίστων Τετραγώνων από την Έναρξη στον δΔείκτη HAQ-DI | | | | |
|--------------------|---|--|-------------------------------|---|--|
| | Άτομα που Παρουσίασαν Ανεπαρκή Ανταπόκριση ^α σε Συμβατικό Συνθετικό DMARD (δεν είχαν λάβει θεραπεία με TNFi) | | | Άτομα που TNFi Παρουσίασαν Ανεπαρκή Ανταπόκριση στο TNFi ^β | |
| | OPAL BROADEN | | | OPAL BEYOND | |
| | Εικονικό φάρμακο | Τοφασιτινίμη5 mg δύο φορές ημερησίως | Αδαλιμουμάμπη 40 mg SC q2W | Εικονικό φάρμακο | Τοφασιτινίμη5 mg δύο φορές ημερησίως |
| N | 104 | 107 | 106 | 131 | 129 |
| Μήνας 3 | -0,18 | -0,35 ^{γ,*} | -0,38 [*] | -0,14 | -0,39 ^{γ,***} |
| Μήνας 6 | ΔΕ | -0,45 | -0,43 | ΔΕ | -0,44 |
| Μήνας 12 | ΔΕ | -0,54 | -0,45 | ΔΕ | ΔΕ |

* Ονομαστικό $p \leq 0,05$, *** Ονομαστικό $p < 0,0001$ για τη δραστική θεραπεία έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά τον μήνα 3.

Συντμήσεις: DMARD=τροποποιητικό της νόσου, αντιρρευματικό φάρμακο, HAQ-DI=Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας, N=συνολικός αριθμός ασθενών στη στατιστική ανάλυση, SC q2w=υποδόρια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες, TNFi=αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων.

^α Ανεπαρκής ανταπόκριση σε τουλάχιστον ένα συμβατικό, συνθετικό DMARD (csDMARD) λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας και/ή μη ανεκτικότητας.

^β Ανεπαρκής ανταπόκριση σε τουλάχιστον έναν αναστολέα TNF (TNFi) λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας και/ή μη ανεκτικότητας.

^γ Πέτυχαν στατιστική σημασία γενικά σε $p \leq 0,05$, σύμφωνα με την προκαθορισμένη διαδικασία ιεραρχικής μεθόδου εξέτασης (step-down).

Το ποσοστό ανταπόκρισης HAQ-DI (ανταπόκριση ορίζεται ως μείωση από την έναρξη $\geq 0,35$) κατά τον μήνα 3 στις μελέτες OPAL BROADEN και OPAL BEYOND ήταν 53% και 50%, αντίστοιχα σε ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, 31% και 28%, αντίστοιχα σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και 53% σε ασθενείς που λάμβαναν αδαλιμουμάμπη 40 mg υποδόρια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες (μόνο μελέτη OPAL BROADEN).

Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία αξιολογήθηκε με τη φόρμα SF-36v2, η κόπωση αξιολογήθηκε από τον δείκτη FACIT-F. Οι ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στον τομέα της σωματικής λειτουργίας της SF-36v2, στη βαθμολογία της σύνοψης της σωματικής συνιστώσας της SF-36v2 και στις βαθμολογίες της κλίμακας FACIT-F κατά τον μήνα 3 στις μελέτες OPAL BROADEN και OPAL BEYOND (ονομαστικό $p \leq 0,05$). Οι βελτιώσεις από την έναρξη στην SF-36v2 και την κλίμακα FACIT-F διατηρήθηκαν έως τον μήνα 6 (OPAL BROADEN και OPAL BEYOND) και τον μήνα 12 (OPAL BROADEN).

Οι ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση στον πόνο λόγω αρθρίτιδας (όπως μετράται σε οπτική αναλογική κλίμακα 0-100) από την έναρξη κατά την εβδομάδα 2 (πρώτη αξιολόγηση μετά την έναρξη) έως τον μήνα 3, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, στις μελέτες OPAL BROADEN και OPAL BEYOND (ονομαστικό $p \leq 0,05$).

Ελκώδης κολίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τοφασιτινίμης για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ενεργή ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12 με υποβαθμολογία ενδοσκόπησης ≥ 2 και υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό ≥ 1) αξιολογήθηκαν σε 3 πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες: 2 πανομοιότυπες μελέτες επαγωγής (OCTAVE Induction 1 και OCTAVE Induction 2) ακολουθούμενες από 1 μελέτη συντήρησης (OCTAVE Sustain). Οι ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν αποτύχει σε τουλάχιστον 1 συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών, ανοσοτροποποιητικών ή/και αναστολέα του TNF. Οι ταυτόχρονες σταθερές δόσεις αμινοσαλικυλικών

και κορτικοστεροειδών από του στόματος (πρεδνιζόνη ή ισοδύναμη ημερήσια δόση έως και 25 mg) επιτρέπονταν, με απαραίτητη τη σταδιακή μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών, μέχρι τη διακοπή τους, εντός 15 εβδομάδων από την ένταξη στη μελέτη συντήρησης. Η τοφασιτινίμηχορηγήθηκε ως μονοθεραπεία (δηλαδή χωρίς ταυτόχρονη χρήση βιολογικών φαρμάκων και ανοσοκατασταλτικών) για ελκώδη κολίτιδα.

Ο Πίνακας 14 παρέχει πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τον σχεδιασμό και τα πληθυσμιακά χαρακτηριστικά των αντίστοιχων μελετών.

Πίνακας 14: Κλινικές Μελέτες Φάσης 3 της Τοφασιτινίμης 5 και 10 mg Δύο Φορές Ημερησίως, σε Ασθενείς με UC

| | OCTAVE Induction 1 | OCTAVE Induction 2 | OCTAVE Sustain |
|---|--|--|---|
| Ομάδες θεραπείας (Αναλογία τυχαιοποίησης) | Τοφασιτινίμη 10 mg Δύο Φορές Ημερησίως Εικονικό φάρμακο (4:1) | Τοφασιτινίμη 10 mg Δύο Φορές Ημερησίως Εικονικό φάρμακο (4:1) | Τοφασιτινίμη 5 mg Δύο Φορές Ημερησίως Τοφασιτινίμη 10 mg Δύο Φορές Ημερησίως Εικονικό φάρμακο (1:1:1) |
| Αριθμός ασθενών που εντάχθηκαν | 598 | 541 | 593 |
| Διάρκεια της μελέτης | 8 εβδομάδες | 8 εβδομάδες | 52 εβδομάδες |
| Κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας | Ύφεση | Ύφεση | Ύφεση |
| Βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας | Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου | Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου | Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου Διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή μεταξύ των ασθενών που βρίσκονταν σε ύφεση κατά την έναρξη |
| Προηγούμενη αποτυχία TNFi | 51,3% | 52,1% | 44,7% |
| Προηγούμενη αποτυχία κορτικοστεροειδών | 74,9% | 71,3% | 75,0% |
| Προηγούμενη αποτυχία ανοσοκατασταλτικών | 74,1% | 69,5% | 69,6% |
| Χρήση κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη | 45,5% | 46,8% | 50,3% |

Συντομογραφίες: TNFi=αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων, UC=ελκώδης κολίτιδα.

Επιπλέον, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τοφασιτινίμης αξιολογήθηκαν σε μια ανοικτή μελέτη μακροχρόνιας επέκτασης (OCTAVE Open). Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν 1 από τις μελέτες επαγωγής (OCTAVE Induction 1 ή OCTAVE Induction 2), αλλά δεν είχαν επιτύχει κλινική ανταπόκριση, ή οι ασθενείς οι οποίοι ολοκλήρωσαν ή αποχώρησαν πρόωρα λόγω αποτυχίας της θεραπείας στη μελέτη συντήρησης (OCTAVE Sustain) ήταν κατάλληλοι για τη μελέτη OCTAVE Open. Οι ασθενείς από τη μελέτη OCTAVE Induction 1 ή OCTAVE Induction 2 οι οποίοι δεν πέτυχαν κλινική ανταπόκριση μετά από 8 εβδομάδες στη μελέτη OCTAVE Open θα διέκοπταν τη συμμετοχή τους στη μελέτη OCTAVE Open. Επίσης, ήταν απαραίτητη η σταδιακή μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών κατά την ένταξη στη μελέτη OCTAVE Open.

Δεδομένα αποτελεσματικότητας επαγωγής (OCTAVE Induction 1 και OCTAVE Induction 2)

Το κύριο τελικό σημείο των μελετών OCTAVE Induction 1 και OCTAVE Induction 2 ήταν το ποσοστό των ασθενών σε ύφεση κατά την εβδομάδα 8, ενώ το βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου την εβδομάδα 8. Ως ύφεση ορίστηκε η κλινική ύφεση (συνολική βαθμολογία Mayo ≤ 2 χωρίς επιμέρους υποβαθμολογία > 1) και υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό 0. Ως βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε η υποβαθμολογία ενδοσκόπησης 0 ή 1.

Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως πέτυχε ύφεση, βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου και κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 8 σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στις δύο μελέτες, όπως φαίνεται στον Πίνακα 15.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας που βασίστηκαν στις γνωματεύσεις των ενδοσκοπήσεων στα κέντρα της μελέτης ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα που βασίστηκαν στις κεντρικές γνωματεύσεις των ενδοσκοπήσεων.

Πίνακας 15: Ποσοστό Ασθενών που Πληρούσαν τα Τελικά Σημεία Αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 8 (Μελέτη OCTAVE Induction 1 και OCTAVE Induction 2)

| | Μελέτη OCTAVE Induction 1 | | | |
|--|----------------------------------|--|--------------------------------|--|
| | Κεντρική γνωμάτευση ενδοσκόπησης | | Τοπική γνωμάτευση ενδοσκόπησης | |
| Τελικό σημείο | Εικονικό φάρμακο | Τοφασιτινίμη 10 mg Δύο Φορές Ημερησίως | Εικονικό φάρμακο | Τοφασιτινίμη 10 mg Δύο Φορές Ημερησίως |
| | N = 122 | N = 476 | N = 122 | N = 476 |
| Ύφεση ^α | 8,2% | 18,5% [‡] | 11,5% | 24,8% [‡] |
| Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ^β | 15,6% | 31,3% [†] | 23,0% | 42,4%* |
| Κανονικοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ^γ | 1,6% | 6,7% [‡] | 2,5% | 10,9% [‡] |
| Κλινική ανταπόκριση ^δ | 32,8% | 59,9%* | 34,4% | 60,7%* |
| | Μελέτη OCTAVE Induction 2 | | | |
| | Κεντρική γνωμάτευση ενδοσκόπησης | | Τοπική γνωμάτευση ενδοσκόπησης | |
| Τελικό σημείο | Εικονικό φάρμακο | Τοφασιτινίμη 10 mg Δύο Φορές Ημερησίως | Εικονικό φάρμακο | Τοφασιτινίμη 10 mg Δύο Φορές Ημερησίως |
| | N = 112 | N = 429 | N = 112 | N = 429 |
| Ύφεση ^α | 3,6% | 16,6% [†] | 5,4% | 20,7% [†] |
| Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ^β | 11,6% | 28,4% [†] | 15,2% | 36,4%* |
| Κανονικοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ^γ | 1,8% | 7,0% [‡] | 0,0% | 9,1% [‡] |
| Κλινική ανταπόκριση ^δ | 28,6% | 55,0%* | 29,5% | 58,0%* |

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

N=αριθμός ασθενών στην ομάδα ανάλυσης.

^α Κύριο τελικό σημείο: Ως ύφεση ορίστηκε η κλινική ύφεση (βαθμολογία Mayo ≤ 2 χωρίς επιμέρους υποβαθμολογία > 1) και υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό 0.

- ^β. Βασικό δευτερεύον τελικό σημείο: Ως βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε η υποβαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo 0 (φυσιολογικός βλεννογόνος ή μη ενεργή νόσος) ή 1 (ερύθημα, μοτίβο μειωμένης αγγείωσης).
- ^γ. Ως κανονικοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε η υποβαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo 0.
- ^δ. Ως κλινική ανταπόκριση ορίστηκε μια μείωση από την έναρξη στη βαθμολογία Mayo κατά ≥ 3 βαθμούς και $\geq 30\%$, με συννοδό μείωση στην υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό κατά ≥ 1 βαθμό ή απόλυτη υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό 0 ή 1.

Και στις δύο υποομάδες ασθενών, με ή χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων TNF, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως πέτυχε ύφεση και βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου κατά την εβδομάδα 8 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Αυτή η διαφορά της θεραπείας ήταν σύμφωνη μεταξύ των 2 υποομάδων (Πίνακας 16).

Πίνακας 16. Ποσοστό Ασθενών που Πληρούν τα Κύρια και Βασικά Δευτερεύοντα Τελικά Σημεία Αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 8 ανά Υποομάδες Θεραπείας με Αναστολείς του TNF (Μελέτη OCTAVE Induction 1 και OCTAVE Induction 2, Κεντρική Γνωμάτευση Ενδοσκόπησης)

| Μελέτη OCTAVE Induction 1 | | |
|--|-------------------------------------|---|
| Τελικό σημείο | Εικονικό φάρμακο N = 122 | Τοφασιτινίμη 10 mg Δύο Φορές Ημερησίως N = 476 |
| Ύφεση^α | | |
| Με προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF | 1,6% (1/64) | 11,1% (27/243) |
| Χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF ^β | 15,5% (9/58) | 26,2% (61/233) |
| Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου^γ | | |
| Με προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF | 6,3% (4/64) | 22,6% (55/243) |
| Χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF ^β | 25,9% (15/58) | 40,3% (94/233) |
| Μελέτη OCTAVE Induction 2 | | |
| Τελικό σημείο | Εικονικό φάρμακο N = 112 | Τοφασιτινίμη 10 mg Δύο Φορές Ημερησίως N = 429 |
| Ύφεση^α | | |
| Με προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF | 0,0% (0/60) | 11,7% (26/222) |
| Χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF ^β | 7,7% (4/52) | 21,7% (45/207) |
| Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου^γ | | |
| Με προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF | 6,7% (4/60) | 21,6% (48/222) |
| Χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF ^β | 17,3% (9/52) | 35,7% (74/207) |

TNF=παράγοντας νέκρωσης όγκων, N=αριθμός ασθενών στην ομάδα ανάλυσης.

^α. Ως ύφεση ορίστηκε η κλινική ύφεση (βαθμολογία Mayo ≤ 2 χωρίς επιμέρους υποβαθμολογία > 1) και υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό 0.

^β. Συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς του TNF

^γ. Ως βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε η υποβαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo 0 (φυσιολογικός βλεννογόνος ή μη ενεργή νόσος) ή 1 (ερύθημα, μοτίβο μειωμένης αγγείωσης).

Ακόμη και από την εβδομάδα 2, τη νωρίτερη προγραμματισμένη επίσκεψη της μελέτης, καθώς και σε κάθε επίσκεψη από αυτό το σημείο και έπειτα, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως και του εικονικού φαρμάκου στην αλλαγή από την

έναρξη στην αιμορραγία από το ορθό και στη συχνότητα των κενώσεων, καθώς και στη μερική βαθμολογία Mayo.

Συντήρηση (OCTAVE Sustain)

Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν 8 εβδομάδες σε 1 από τις μελέτες επαγωγής και πέτυχαν κλινική ανταπόκριση τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου στη μελέτη OCTAVE Sustain. 179 από τους 593 (30,2%) ασθενείς παρουσίασαν ύφεση κατά την έναρξη της μελέτης OCTAVE Sustain.

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης OCTAVE Sustain ήταν το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ύφεση κατά την εβδομάδα 52. Τα 2 βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης κατά την εβδομάδα 52 και το ποσοστό των ασθενών με διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή, τόσο στην εβδομάδα 24 όσο και στην εβδομάδα 52, μεταξύ των ασθενών που παρουσίαζαν ύφεση κατά την έναρξη της μελέτης OCTAVE Sustain.

Ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών, τόσο στην ομάδα θεραπείας με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως όσο και στην ομάδα θεραπείας με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, πέτυχε τα παρακάτω τελικά σημεία κατά την εβδομάδα 52, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο: ύφεση, βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου, κανονικοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου, διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης, ύφεση μεταξύ ασθενών με ύφεση κατά την έναρξη, καθώς και διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή, τόσο κατά την εβδομάδα 24 όσο και κατά την εβδομάδα 52, μεταξύ των ασθενών με ύφεση κατά την έναρξη, όπως φαίνεται στον Πίνακα 17.

Πίνακας 17: Ποσοστό Ασθενών που Πληρούν τα Τελικά Σημεία Αποτελεσματικότητας κατά την Εβδομάδα 52 (OCTAVE Sustain)

| Τελικό σημείο | Κεντρική Γνωμάτευση Ενδοσκόπησης | | | Τοπική Γνωμάτευση Ενδοσκόπησης | | |
|--|----------------------------------|---|--|--------------------------------|---|--|
| | Εικονικό φάρμακο N = 198 | Τοφασιτινίμη 5 mg Δύο Φορές Ημερησίως N = 198 | Τοφασιτινίμη 10 mg Δύο Φορές Ημερησίως N = 197 | Εικονικό φάρμακο N = 198 | Τοφασιτινίμη 5 mg Δύο Φορές Ημερησίως N = 198 | Τοφασιτινίμη 10 mg Δύο Φορές Ημερησίως N = 197 |
| Ύφεση ^α | 11,1% | 34,3%* | 40,6%* | 13,1% | 39,4%* | 47,7%* |
| Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ^β | 13,1% | 37,4%* | 45,7%* | 15,7% | 44,9%* | 53,8%* |
| Κανονικοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ^γ | 4,0% | 14,6%** | 16,8%* | 5,6% | 22,2%* | 29,4%* |
| Διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης ^δ | 20,2% | 51,5%* | 61,9%* | 20,7% | 51,0%* | 61,4%* |

| | Κεντρική Γνωμάτευση Ενδοσκόπησης | | | Τοπική Γνωμάτευση Ενδοσκόπησης | | |
|---|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------|
| Ύφεση μεταξύ ασθενών με ύφεση κατά την έναρξη ^{α, στ} | 10,2% | 46,2%* | 56,4%* | 11,9% | 50,8%* | 65,5%* |
| Διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή, τόσο κατά την εβδομάδα 2 4 όσο και κατά την εβδομάδα 5 2, μεταξύ των ασθενών με ύφεση κατά την έναρξη ^{ε, στ} | 5,1% | 35,4%* | 47,3%* | 11,9% | 47,7%* | 58,2%* |
| Ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ^{α, ζ} | 10,9% | 27,7% [†] | 27,6% [†] | 13,9% | 32,7% [†] | 31,0% [†] |

* p < 0,0001, **p < 0,001, †p < 0,05 για την τοφασιτινίμη έναντι του εικονικού φαρμάκου.

N=αριθμός ασθενών στην ομάδα ανάλυσης.

^α. Ως ύφεση ορίστηκε η κλινική ύφεση (βαθμολογία Mayo ≤ 2 χωρίς επιμέρους υποβαθμολογία > 1) και υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό 0.

^β. Ως βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε η υποβαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo 0 (φυσιολογικός βλεννογόνος ή μη ενεργή νόσος) ή 1 (ερύθημα, μοτίβο μειωμένης αγγείωσης).

^γ. Ως κανονικοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε η υποβαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo 0.

^δ. Ως διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης ορίστηκε η μείωση της βαθμολογίας Mayo κατά την έναρξη της μελέτης επαγωγής (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) κατά ≥ 3 βαθμούς και ≥ 30%, με συνοδό μείωση στην υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό κατά ≥ 1 βαθμό ή υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό 0 ή 1. Οι ασθενείς θα έπρεπε να παρουσιάζουν κλινική ανταπόκριση κατά την έναρξη της μελέτης συντήρησης OCTAVE Sustain.

^ε. Ως διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή ορίστηκε η παρουσία ύφεσης χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την επίσκεψη τόσο κατά την εβδομάδα 24 όσο και κατά την εβδομάδα 52.

^{στ}. N=59 για το εικονικό φάρμακο, N=65 για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, N=55 για την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως.

^ζ. N=101 για το εικονικό φάρμακο, N=101 για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, N=87 για την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Και στις δύο υποομάδες ασθενών, με ή χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων TNF, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε μετοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές

ημερησίως είτε με τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως πέτυχε τα παρακάτω τελικά σημεία κατά την εβδομάδα 52 της μελέτης OCTAVE Sustain, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο: ύφεση, βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ή διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή, τόσο κατά την εβδομάδα 24 όσο και κατά την εβδομάδα 52, μεταξύ των ασθενών με ύφεση κατά την έναρξη (Πίνακας 18). Αυτή η διαφορά της θεραπείας από το εικονικό φάρμακο ήταν σύμφωνη μεταξύ της τοφαστινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και της τοφαστινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως στην υποομάδα ασθενών χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων TNF. Στην υποομάδα ασθενών με προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων TNF, η παρατηρούμενη διαφορά της θεραπείας από το εικονικό φάρμακο ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη για την τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως συγκριτικά με την τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως κατά 9,7 έως 16,7 ποσοστιαίες μονάδες στο κύριο και στα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία.

Πίνακας 18: Ποσοστό Ασθενών που Πληρούν το Κύριο και τα Βασικά Δευτερεύοντα Τελικά Σημεία Αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 52 ανά Υποομάδα Θεραπείας με Αναστολείς του TNF (Μελέτη OCTAVE Sustain, Κεντρική Γνωμάτευση Ενδοσκόπησης)

| Τελικό σημείο | Εικονικό φάρμακο N = 198 | Τοφαστινίμη 5 mg Δύο Φορές Ημερησίως N = 198 | Τοφαστινίμη 10 mg Δύο Φορές Ημερησίως N = 197 |
|---|-----------------------------|---|---|
| Ύφεση^α | | | |
| Με προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF | 10/89 (11,2%) | 20/83 (24,1%) | 34/93 (36,6%) |
| Χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF ^β | 12/109 (11,0%) | 48/115 (41,7%) | 46/104 (44,2%) |
| Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου^γ | | | |
| Με προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF | 11/89 (12,4%) | 25/83 (30,1%) | 37/93 (39,8%) |
| Χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF ^β | 15/109 (13,8%) | 49/115 (42,6%) | 53/104 (51,0%) |
| Διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή, τόσο κατά την εβδομάδα 24 όσο και κατά την εβδομάδα 52, μεταξύ των ασθενών με ύφεση κατά την έναρξη^δ | | | |
| Με προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF | 1/21 (4,8%) | 4/18 (22,2%) | 7/18 (38,9%) |
| Χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF ^β | 2/38 (5,3%) | 19/47 (40,4%) | 19/37 (51,4%) |

TNF=παράγοντας νέκρωσης όγκων, N=αριθμός ασθενών στην ομάδα ανάλυσης.

^α. Ως ύφεση ορίστηκε η κλινική ύφεση (βαθμολογία Mayo \leq 2 χωρίς επιμέρους υποβαθμολογία $>$ 1) και υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό 0.

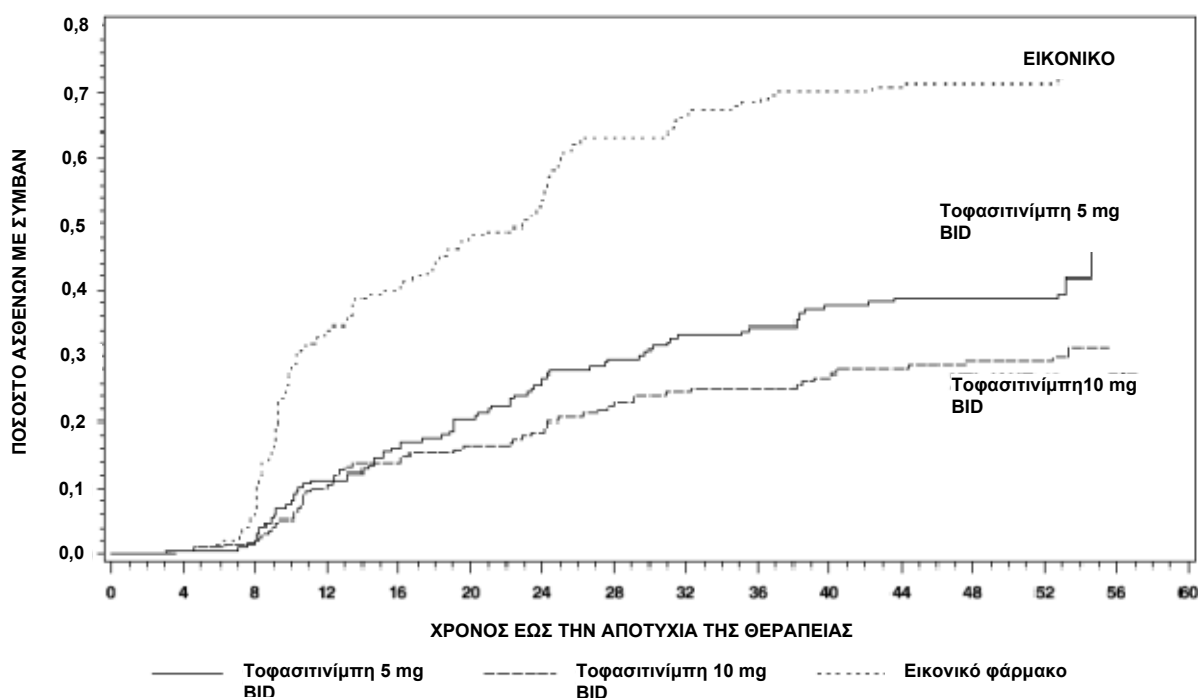
^β. Συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς του TNF.

^γ. Ως βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε η υποβαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo 0 (φυσιολογικός βλεννογόνος ή μη ενεργή νόσος) ή 1 (ερύθημα, μοτίβο μειωμένης αγγείωσης).

^δ. Ως διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή ορίστηκε η παρουσία ύφεσης χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την επίσκεψη τόσο κατά την εβδομάδα 24 όσο και κατά την εβδομάδα 52.

Το ποσοστό των ασθενών και στις δύο ομάδες τοφαστινίμης οι οποίοι παρουσίασαν αποτυχία στη θεραπεία ήταν χαμηλότερο συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε κάθε χρονικό σημείο, ακόμη και από την εβδομάδα 8, το πρώτο χρονικό σημείο στο οποίο αξιολογήθηκε η αποτυχία της θεραπείας, όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.

Σχήμα 2. Χρόνος έως την Αποτυχία της Θεραπείας στη Μελέτη Συντήρησης OCTAVE Sustain (Καμπύλες Kaplan-Meier)



$p < 0,0001$ για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου.
 $p < 0,0001$ για την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου.

BID=δύο φορές ημερησίως.

Ως αποτυχία της θεραπείας ορίστηκε η αύξηση της βαθμολογίας Mayo κατά ≥ 3 βαθμούς από την έναρξη της μελέτης συντήρησης, συνοδευόμενη από αύξηση της υποβαθμολογίας αιμορραγίας από το ορθό κατά ≥ 1 βαθμό και αύξηση της υποβαθμολογίας ενδοσκόπησης κατά ≥ 1 βαθμό, αποδίδοντας απόλυτη υποβαθμολογία ενδοσκόπησης ≥ 2 μετά από θεραπεία ελάχιστης διάρκειας 8 εβδομάδων στη μελέτη.

Εκβάσεις που σχετίζονται με την υγεία και την ποιότητα ζωής

Η τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασε μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στη βαθμολογία της σύννοψης της σωματικής συνιστώσας (physical component summary, PCS) και στη βαθμολογία της σύννοψης της νοητικής συνιστώσας (mental component summary, MCS), καθώς και συνολικά και στις 8 παραμέτρους του SF-36 στις μελέτες επαγωγής (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). Στη μελέτη συντήρησης (OCTAVE Sustain), η τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή η τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασε μεγαλύτερη διατήρηση της βελτίωσης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στις βαθμολογίες PCS και MCS, καθώς και συνολικά και στις 8 παραμέτρους του SF-36 την εβδομάδα 24 και την εβδομάδα 52.

Η τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασε μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο κατά την εβδομάδα 8 στη συνολική βαθμολογία, καθώς και στις βαθμολογίες και των 4 παραμέτρων του ερωτηματολογίου φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) (εντερικά συμπτώματα, συστηματική λειτουργία, συναισθηματική λειτουργία και κοινωνική λειτουργία) στις μελέτες επαγωγής (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). Στη μελέτη συντήρησης (OCTAVE Sustain), η τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή η τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασε μεγαλύτερη διατήρηση της βελτίωσης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στη συνολική βαθμολογία, καθώς και στις βαθμολογίες και των 4 παραμέτρων του ερωτηματολογίου IBDQ την εβδομάδα 24 και την εβδομάδα 52.

Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν επίσης στο ερωτηματολόγιο EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) και σε διάφορες παραμέτρους του ερωτηματολογίου παραγωγικότητας της εργασίας και διαταραχής των

δραστηριοτήτων (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI-UC) τόσο στις μελέτες συντήρησης όσο και στις μελέτες επαγωγής συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Ανοικτή μελέτη επέκτασης (OCTAVE Open)

Στους ασθενείς που δεν πέτυχαν κλινική ανταπόκριση σε μία από τις μελέτες επαγωγής (OCTAVE Induction 1 ή OCTAVE Induction 2) μετά από 8 εβδομάδες χορήγησης τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως επιτράπηκε η ένταξη σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης (OCTAVE Open). Μετά από επιπλέον 8 εβδομάδες χορήγησης τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως στη μελέτη OCTAVE Open, 53% (154/293) των ασθενών πέτυχε κλινική ανταπόκριση και 14% (42/293) των ασθενών πέτυχε ύφεση.

Στους ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση σε 1 από τις μελέτες επαγωγής (OCTAVE Induction 1 ή OCTAVE Induction 2) με την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, αλλά παρουσίασαν αποτυχία της θεραπείας μετά τη μείωση της δόσης τους σε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή μετά την προσωρινή διακοπή της θεραπείας στη μελέτη OCTAVE Sustain (δηλαδή σε όσους τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου), πραγματοποιήθηκε αύξηση της δόσης τους σε τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως στη μελέτη OCTAVE Open. Μετά από 8 εβδομάδες λήψης τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως στη μελέτη OCTAVE Open, ύφεση επιτεύχθηκε στο 35% (20/58) των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως στη μελέτη OCTAVE Sustain και στο 40% (40/99) των ασθενών που είχαν διακόψει προσωρινά τη δόση στη μελέτη OCTAVE Sustain. Κατά τον Μήνα 12 στη μελέτη OCTAVE Open, το 52% (25/48) και το 45% (37/83) αυτών των ασθενών πέτυχαν ύφεση, αντίστοιχα.

Επιπλέον, κατά τον μήνα 12 της μελέτης OCTAVE Open, το 74% (48/65) των ασθενών που πέτυχαν ύφεση κατά το τέλος της μελέτης OCTAVE Sustain κατά τη λήψη είτε τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως είτε τοφασιτινίμης Z 10 mg δύο φορές ημερησίως παρέμεινε σε ύφεση ενόσω λάμβανε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την τοφασιτινίμη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και στην ελκώδη κολίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της τοφασιτινίμης χαρακτηρίζεται από ταχεία απορρόφηση (οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 0,5 – 1 ώρας), ταχεία αποβολή (χρόνος ημίσειας ζωής ~3 ώρες) και δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της συστηματικής έκθεσης. Οι συγκεντρώσεις στη σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται σε 24-48 ώρες, με αμελητέα συσσώρευση μετά από χορήγηση δύο φορές ημερησίως.

Απορρόφηση και κατανομή

Η τοφασιτινίμη απορροφάται καλά, με βιοδιαθεσιμότητα από στόματος 74%. Η συγχορήγηση της τοφασιτινίμης με γεύμα υψηλό σε λιπαρά δεν προκάλεσε μεταβολές στην AUC, ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 32%. Σε κλινικές δοκιμές, η τοφασιτινίμη χορηγήθηκε ασχέτως γευμάτων.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής είναι 87 L. Περίπου 40% της κυκλοφορούσας τοφασιτινίμης είναι δεσμευμένο σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Η τοφασιτινίμη δεσμεύεται κυρίως στην αλβουμίνη και δεν φαίνεται να δεσμεύεται στην $\alpha 1$ -όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η τοφασιτινίμη κατανέμεται ισότιμα μεταξύ των ερυθροκυττάρων και του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Οι μηχανισμοί κάθαρσης για την τοφασιτινίμη είναι περίπου κατά 70% ο ηπατικός μεταβολισμός και κατά 30% η νεφρική απέκκριση του μητρικού φαρμάκου. Ο μεταβολισμός της τοφασιτινίμης

διαμεσολαβείται κυρίως από το CYP3A4, με ελάσσονα συνεισφορά από το CYP2C19. Σε μια μελέτη ραδιοσήμανσης σε ανθρώπους, πάνω από το 65% της συνολικής κυκλοφορούσας ραδιενέργειας οφειλόταν στην αμετάβλητη δραστική ουσία, με το υπόλοιπο 35% να αποδίδεται σε 8 μεταβολίτες, σε καθέναν από τους οποίους οφειλόταν λιγότερο από το 8% της συνολικής ραδιενέργειας. Όλοι οι μεταβολίτες έχουν παρατηρηθεί σε ζωικά είδη και προβλέπεται να έχουν ισχύ χαμηλότερη κατά τουλάχιστον 10 φορές σε σχέση με την τοφασιτινίμη όσον αφορά την αναστολή των JAK1/3. Δεν εντοπίστηκε καμία ένδειξη στερεοτακτικής μετατροπής σε δείγματα ανθρώπων. Η φαρμακολογική δραστηριότητα της τοφασιτινίμης αποδίδεται στο μητρικό μόριο. Η τοφασιτινίμη δεν είναι ένας αναστολέας ή επαγωγέας των CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, και CYP3A4) και δεν είναι ένας αναστολέας των UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, και UGT2B7). *In vitro* η τοφασιτινίμη είναι ένα υπόστρωμα για την MDR1, αλλά όχι για την πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP), για τους OATP1B1/1B3, ή για τους OCT1/2, και δεν είναι ένας αναστολέας των MDR1 OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3, ή της MRP σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Φαρμακοκινητική σε ασθενείς

Η ενζυμική δραστηριότητα των ενζύμων CYP είναι μειωμένη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα λόγω της χρόνιας φλεγμονής. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η κάθαρση της τοφασιτινίμης από του στόματος δεν παρουσιάζει διακύμανση σε συνάρτηση με τον χρόνο, υποδεικνύοντας ότι η θεραπεία με την τοφασιτινίμη δεν επαναφέρει την ενζυμική δραστηριότητα του CYP στο φυσιολογικό επίπεδο.

Η πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπέδειξε ότι η συστηματική έκθεση (AUC) της τοφασιτινίμης στις ακραίες τιμές σωματικού βάρους (40 kg, 140 kg) ήταν παρόμοια (εντός 5%) με αυτή ενός ασθενούς βάρους 70 kg. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 80 ετών εκτιμήθηκε ότι έχουν λιγότερο από 5% υψηλότερη AUC σε σχέση με τη μέση ηλικία των 55 ετών. Οι γυναίκες εκτιμάται ότι έχουν 7% χαμηλότερη AUC σε σύγκριση με τους άντρες. Τα διαθέσιμα δεδομένα έχουν επίσης δείξει ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην AUC της τοφασιτινίμης μεταξύ Λευκών, Μαύρων και Ασιατών ασθενών. Παρατηρήθηκε μια σχεδόν γραμμική σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους και του όγκου κατανομής, προκαλώντας υψηλότερη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) και χαμηλότερη ελάχιστη συγκέντρωση (C_{min}) σε λεπτότερους ασθενείς. Ωστόσο, αυτή η διαφορά δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική. Η διακύμανση μεταξύ ατόμων (ποσοστιαίος συντελεστής μεταβλητότητας) στην AUC της τοφασιτινίμης εκτιμάται ότι είναι περίπου 27%.

Τα αποτελέσματα της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα ή με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα ήταν σύμφωνα με αυτά των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ήπιας (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 mL/min), μέτριας (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 mL/min) και σοβαρής μορφής (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία είχαν 37%, 43% και 123% υψηλότερη AUC, αντίστοιχα, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (end-stage renal disease, ESRD), η συνεισφορά της διύλισης στη συνολική κάθαρση της τοφασιτινίμης ήταν σχετικά μικρή. Μετά από μία μεμονωμένη δόση 10 mg, η μέση AUC σε ασθενείς με ESRD βάσει των συγκεντρώσεων που μετρώνται σε μέρα κατά την οποία δεν πραγματοποιήθηκε διύλιση ήταν περίπου 40% (90% διαστήματα εμπιστοσύνης: 1,5 – 95%) υψηλότερη συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε κλινικές δοκιμές, η τοφασιτινίμη δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης κατά την έναρξη (εκτιμάται από την εξίσωση Cockcroft-Gault) χαμηλότερες από 40 mL/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ήπια (Child Pugh A) και μέτρια (Child Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία είχαν 3% και 65% υψηλότερη AUC, αντίστοιχα, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε κλινικές δοκιμές, η τοφασιτινίμη δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία σοβαρής

μορφής (Child Pugh C) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4) ή σε ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί στον έλεγχο για ηπατίτιδα Β ή C κατά τη φάση της διαλογής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μη κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο ανοσοποιητικό και αιμοποιητικό σύστημα που αποδόθηκαν στις φαρμακολογικές ιδιότητες (αναστολή της JAK) της τοφαστινίμης. Παρατηρήθηκαν δευτερογενείς επιδράσεις λόγω της ανοσοκαταστολής, όπως βακτηριακές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις και λέμφωμα, σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Παρατηρήθηκε λέμφωμα σε 3 από τους 8 ενήλικους πιθήκους, σε επίπεδο τοφαστινίμης 6 ή 3 φορές υψηλότερο από το επίπεδο κλινικής έκθεσης (μη δεσμευμένη AUC σε ανθρώπους σε δόση 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως) και σε 0 από τους 14 νεαρούς πιθήκους σε επίπεδο 5 ή 2,5 φορές υψηλότερο από το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως. Η έκθεση σε πιθήκους στο επίπεδο που δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (no observed adverse effect level, NOAEL) για τα λεμφώματα ήταν περίπου ίση με 1 ή 0,5 φορά το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως. Στα άλλα ευρήματα, σε δόσεις που υπερβαίνουν τις εκθέσεις στον άνθρωπο, συμπεριλαμβάνονταν οι επιδράσεις στο ηπατικό και το γαστρεντερικό σύστημα.

Η τοφαστινίμη δεν είναι μεταλλαξιογόνος ή γονοτοξική με βάση τα αποτελέσματα μιας σειράς *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών για γονιδιακές μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Η πιθανή καρκινογόνος δράση της τοφαστινίμης αξιολογήθηκε με μελέτες καρκινογόνου δράσης σε διαγονιδιακά ποντίκια *gasH2* 6 μηνών και μελέτες καρκινογόνου δράσης σε αρουραίους 2 ετών. Η τοφαστινίμη δεν ήταν καρκινογόνος σε ποντίκια, σε εκθέσεις έως και 38 ή 19 φορές υψηλότερες από το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως. Παρατηρήθηκαν καλοήθεις όγκοι διάμεσων κυττάρων των όρχεων (Leydig) σε επίμυες: οι καλοήθεις όγκοι των κυττάρων Leydig σε αρουραίους δεν συσχετίστηκαν με κίνδυνο όγκων των κυττάρων Leydig σε ανθρώπους. Παρατηρήθηκαν ιβερνώματα (κακοήθεια του φαιού λιπώδους ιστού) σε θηλυκούς αρουραίους σε εκθέσεις υψηλότερες ή ίσες με 83 ή 41 φορές το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως. Παρατηρήθηκαν καλοήθη θυμώματα σε θηλυκούς αρουραίους σε επίπεδο 187 ή 94 φορές το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Η τοφαστινίμη καταδείχθηκε ότι είναι τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια, ενώ έχει επιδράσεις στη γονιμότητα θηλυκών αρουραίων (μειωμένο ποσοστό κήσεων, μειώσεις στους αριθμούς των ωρών σωματίων, στις θέσεις εμφύτευσης και στα βιώσιμα έμβρυα, καθώς και μια αύξηση στις πρώιμες παλίνδρομες κήσεις), τον τοκετό και την περι/μεταγεννητική ανάπτυξη. Η τοφαστινίμη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα, την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και στη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων σε άρρηνες. Η τοφαστινίμη απεκκρίθηκε στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν, σε συγκεντρώσεις περίπου διπλάσιες από αυτές στον ορό, από 1 έως 8 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
μονοϋδρική λακτόζη
νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη
στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

υπρομελλόζη 6cP (E464)
διοξείδιο τιτανίου (E171)

μονοϋδρική λακτόζη
πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
τριακετίνη (E1518)
FD&C Blue #2/Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμινίου (E132) (μόνο για την περιεκτικότητα των 10 mg)
FD&C Blue #1/Λάκα αργιλίου κυανού χρώματος FCF (E133) (μόνο για την περιεκτικότητα των 10 mg)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη και/ή συσκευασία κυψέλης (blister) για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

XELJANZ 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλες από HDPE με αποξηραντικό από οξείδιο του πυριτίου και πώματα ασφαλείας για παιδιά που περιέχουν 60 ή 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κυψέλες από φύλλο αλουμινίου/φύλλο αλουμινίου με επένδυση από PVC, που περιέχουν 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε κουτί περιέχει 56, 112 ή 182 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

XELJANZ 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλες από HDPE με αποξηραντικό από οξείδιο του πυριτίου και πώματα ασφαλείας για παιδιά που περιέχουν 60 ή 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κυψέλες από φύλλο αλουμινίου/φύλλο αλουμινίου με επένδυση από PVC που περιέχουν 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 56, 112 ή 182 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Μαρτίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από την κυκλοφορία του XELJANZ σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με τις εθνικές αρμόδιες αρχές, το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των Μέσων Επικοινωνίας, τις λεπτομέρειες διανομής και οποιεσδήποτε άλλες πτυχές του προγράμματος.

Ο βασικός στόχος του προγράμματος είναι να ευαισθητοποιήσει σχετικά με τους κινδύνους του προϊόντος, ειδικά αναφορικά με τις σοβαρές λοιμώξεις, τον έρπητα ζωστήρα, τη φυματίωση και άλλες

ευκαιριακές λοιμώξεις, την κακοήθεια, τις διατρήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα, τη διάμεση πνευμονοπάθεια και τις παθολογικές εργαστηριακές τιμές.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι, σε κάθε Κράτος Μέλος όπου το XELJANZ κυκλοφορεί, όλοι οι επαγγελματίες της υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές τους που αναμένεται να συνταγογραφήσουν ή να χρησιμοποιήσουν το XELJANZ αντίστοιχα, έχουν πρόσβαση σε/τους παρέχεται το ακόλουθο εκπαιδευτικό υλικό:

- Εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό
- Πληροφορίες για τον Ασθενή
- **Το εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό** θα πρέπει να περιέχει:
 - Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
 - Οδηγό για τους επαγγελματίες της υγείας
 - Λίστα Ελέγχου για τους συνταγογράφους ιατρούς
 - Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς
 - Αναφορά στον δικτυακό τόπο με το εκπαιδευτικό υλικό και την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς
- **Ο Οδηγός για τους επαγγελματίες της υγείας** θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
 - Σχετικές πληροφορίες για θέματα ασφαλείας, όπως έχουν διαφανεί από τα επιπρόσθετα Μέτρα Ελαχιστοποίησης Κινδύνου (π.χ. σοβαρότητα, βαρύτητα, συχνότητα, χρόνος μέχρι την εμφάνιση, αναστρεψιμότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως εφαρμόζεται)
 - Λεπτομέρειες για τον πληθυσμό σε υψηλότερο κίνδυνο για θέματα ασφαλείας, όπως έχει διαφανεί μέσω των επιπρόσθετων Μέτρων Ελαχιστοποίησης Κινδύνου (π.χ. αντενδείξεις, παράγοντες κινδύνου, αυξημένος κίνδυνος από αλληλεπιδράσεις με συγκεκριμένο φάρμακο)
 - Λεπτομέρειες σχετικά με το πώς να ελαχιστοποιηθούν θέματα ασφαλείας, όπως έχουν διαφανεί από τα επιπρόσθετα Μέτρα Ελαχιστοποίησης Κινδύνου μέσω κατάλληλης παρακολούθησης και διαχείρισης (π.χ. τι να κάνουν, τι να μην κάνουν και ποιος είναι πιο πιθανό να επηρεαστεί σύμφωνα με τα διαφορετικά σενάρια, όπως τότε να περιορίσουν ή να σταματήσουν τη συνταγογράφηση/λήψη, πώς να χορηγηθεί το φάρμακο, τότε να αυξηθεί/μειωθεί η δοσολογία σύμφωνα με τις εργαστηριακές μετρήσεις, σημεία και συμπτώματα)
 - Σημαντικό μήνυμα που πρέπει να μεταφέρουν στους ασθενείς, όταν τους συμβουλεύουν
 - Οδηγίες σχετικά με το πώς να χειριστούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Πληροφορίες σχετικά με τα μητρώα BSRBR, ARTIS, RABBIT και BIODABASER και για τα μητρώα για την ελκώδη κολίτιδα και τη σπουδαιότητα της συμβολής σε αυτά
- **Η Λίστα Ελέγχου για τους συνταγογράφοντες ιατρούς** θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Κατάλογο εξετάσεων που θα πρέπει να διεξαχθούν κατά τη διάρκεια του αρχικού ελέγχου του ασθενούς
 - Εμβολιασμός που πρέπει να ολοκληρωθεί πριν τη θεραπεία
 - Σχετικά συνοδά νοσήματα για τα οποία συνιστάται προσοχή, κατά τη χορήγηση του XELJANZ, και συνθήκες κατά τις οποίες το XELJANZ δεν θα πρέπει να χορηγείται
 - Κατάλογος συγχορηγούμενων φαρμάκων που δεν είναι συμβατά με τη θεραπεία με το XELJANZ
 - Την ανάγκη να συζητούν με τους ασθενείς τους κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση του XELJANZ, και ειδικά αναφορικά με τις λοιμώξεις, τον έρπητα ζωστήρα, τη φυματίωση και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις, την κακοήθεια, τις διατρήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα, τη διάμεση πνευμονοπάθεια και τις παθολογικές εργαστηριακές τιμές
 - Την ανάγκη να παρακολουθούν οποιαδήποτε σημεία και συμπτώματα και παθολογικές εργαστηριακές τιμές για πρόωμη αναγνώριση των ως άνω αναφερόμενων κινδύνων.

- **Η Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς** θα πρέπει να περιέχει τα παρακάτω βασικά μηνύματα:
 - Ένα μήνυμα προειδοποίησης για τους Επαγγελματίες της Υγείας που θεραπεύουν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή, και σε επείγουσες συνθήκες, κατά τις οποίες ο ασθενής χρησιμοποιεί XELJANZ
 - Ότι η θεραπεία με XELJANZ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος
 - Ότι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν τους επαγγελματίες της υγείας, εάν σχεδιάζουν να λάβουν οποιοδήποτε εμβόλιο ή να μείνουν έγκυες
 - Σημεία ή συμπτώματα των ακόλουθων θεμάτων ασφάλειας και για το πότε να αναζητήσουν συμβουλή από έναν Επαγγελματία της Υγείας: λοιμώξεις, επανενεργοποίηση του έρπητα ζωστήρα, μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, αύξηση τρανσαμινασών και ενδεχόμενο ηπατικής βλάβης που προκλήθηκε από το φάρμακο, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, διάμεση πνευμονοπάθεια, αυξημένη ανοσοκαταστολή όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βιολογικά φάρμακα και ανοσοκατασταλτικά συμπεριλαμβανομένων παραγόντων εξάλειψης των Β λεμφοκυττάρων, αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το XELJANZ χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, αυξημένη έκθεση στο XELJANZ όταν συγχορηγείται με αναστολείς CYP3A4 και CYP2C19, επιδράσεις στην κύηση και το έμβρυο, χρήση κατά το θηλασμό, επιδράσεις στην αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού και τη χρήση εμβολίων με ζώντες/εξασθενημένους ιούς
 - Στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφοντος ιατρού.

- **Ο κεντρικός δικτυακός τόπος** θα πρέπει να περιέχει:
 - Το εκπαιδευτικό υλικό σε ψηφιακή μορφή
 - Την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς σε ψηφιακή μορφή

- **Οι πληροφορίες για τον ασθενή** θα πρέπει να περιλαμβάνουν:
 - Το φύλλο οδηγιών χρήσης του ασθενούς
 - Την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) 5 MG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XELJANZ 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τοφασιτινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg τοφασιτινίμης (ως κιτρική τοφασιτινίμη).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
182 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1178/003 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/17/1178/004 182 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/17/1178/014 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

XELJANZ 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) ΓΙΑ ΤΑ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 5 ΜG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XELJANZ 5 mg δισκία
τοφαστινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG (ως λογότυπο του Κατόχου Αδείας Κυκλοφορίας)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ., Τρ., Τετ., Πέμ., Παρ., Σαβ., Κυρ.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ ΤΩΝ 5 ΜG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XELJANZ 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τοφασιτινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg τοφασιτινίμης (ως κιτρική τοφασιτινίμη).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1178/001 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/17/1178/002 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

XELJANZ 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) 10 MG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XELJANZ 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τοφαστινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg τοφαστινίμης (ως κιτρική τοφαστινίμη).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
182 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1178/007 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/17/1178/008 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/17/1178/009 182 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

XELJANZ 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) ΓΙΑ ΤΑ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 10 ΜG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XELJANZ 10 mg δισκία
τοφαστινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG (ως λογότυπο του Κατόχου Αδείας Κυκλοφορίας)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ., Τρ., Τετ., Πέμ., Παρ., Σαβ., Κυρ.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ ΤΩΝ 10 ΜG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XELJANZ 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τοφαστινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg τοφαστινίμπης (ως κιτρική τοφαστινίμπη).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1178/005 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/17/1178/006 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

XELJANZ 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή
XELJANZ 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
XELJANZ 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τοφασιτινίμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Εκτός από αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης, ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, η οποία περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια που χρειάζεται να γνωρίζετε, προτού σας χορηγηθεί το XELJANZ και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XELJANZ. Φυλάξτε αυτή την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το XELJANZ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το XELJANZ
3. Πώς να πάρετε το XELJANZ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το XELJANZ
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το XELJANZ και ποια είναι η χρήση του

Το XELJANZ είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία τοφασιτινίμη.

Το XELJANZ χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των παρακάτω φλεγμονωδών ασθενειών:

- ρευματοειδής αρθρίτιδα
- ψωριασική αρθρίτιδα
- ελκώδης κολίτιδα

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το XELJANZ χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, μια μακροχρόνια ασθένεια που προκαλεί κυρίως πόνο και πρήξιμο στις αρθρώσεις.

Το XELJANZ χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, όταν προηγούμενη θεραπεία για ρευματοειδή αρθρίτιδα, δεν ήταν επαρκής ή καλά ανεκτή. Το XELJANZ μπορεί επίσης να λαμβάνεται από μόνο του σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είναι ανεκτή ή δεν συνιστάται.

Το XELJANZ έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον πόνο και το πρήξιμο των αρθρώσεων και ότι βελτιώνει την ικανότητα πραγματοποίησης καθημερινών δραστηριοτήτων, όταν χορηγείται μόνο του, ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το XELJANZ χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας πάθησης που ονομάζεται ψωριασική αρθρίτιδα. Αυτή η πάθηση είναι μια φλεγμονώδης ασθένεια των αρθρώσεων που συχνά συνοδεύεται από ψωρίαση. Εάν έχετε ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα, θα λάβετε πρώτα ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας (από την οποία πάσχετε). Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν το φάρμακο δεν είναι ανεκτό, μπορεί να σας χορηγηθεί XELJANZ για τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της ενεργής ψωριασικής αρθρίτιδας και για τη βελτίωση της ικανότητας πραγματοποίησης των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Το XELJANZ χρησιμοποιείται μαζί με μεθοτρεξάτη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα.

Ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος του παχέος εντέρου. Το XELJANZ χρησιμοποιείται για τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της ελκώδους κολίτιδας, όταν δεν ανταποκριθήκατε αρκετά καλά ή παρουσιάσατε μη ανεκτικότητα σε προηγούμενη θεραπεία για την ελκώδη κολίτιδα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το XELJANZ

Μην πάρετε το XELJANZ:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τοφασιτινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση που έχετε μια σοβαρή λοίμωξη, όπως λοίμωξη στην κυκλοφορία του αίματος ή ενεργή φυματίωση
- σε περίπτωση που έχετε ενημερωθεί ότι έχετε σοβαρά προβλήματα στο συκώτι συμπεριλαμβανομένης της κίρρωσης (δημιουργίας ουλών στο συκώτι)
- σε περίπτωση που είστε έγκυος ή θηλάζετε

Εάν έχετε αμφιβολίες σχετικά με οποιαδήποτε από τις παραπάνω πληροφορίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το XELJANZ:

- εάν νομίζετε ότι έχετε λοίμωξη ή συμπτώματα λοίμωξης όπως πυρετό, εφίδρωση, ρίγη, πόνο στους μύες, βήχα, λαχάνιασμα, νέα παραγωγή φλέγματος ή αλλαγή στο φλέγμα, απώλεια σωματικού βάρους, ζεστό ή κόκκινο ή επώδυνο δέρμα ή πληγές στο σώμα σας, δυσκολία ή πόνο όταν καταπίνετε, διάρροια ή πόνο στο στομάχι, αίσθηση καψίματος όταν ουρείτε ή ουρείτε συχνότερα από ό,τι συνήθως, αίσθηση μεγάλης κούρασης
- εάν έχετε οποιαδήποτε κατάσταση που αυξάνει την πιθανότητα λοίμωξης (π.χ. διαβήτη, HIV/AIDS ή ασθενές ανοσοποιητικό σύστημα)
- εάν έχετε οποιονδήποτε τύπο λοίμωξης, λαμβάνετε θεραπεία για οποιαδήποτε λοίμωξη ή εάν έχετε λοιμώξεις που επανεμφανίζονται. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν δεν αισθάνεστε καλά. Το XELJANZ μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας να ανταποκριθεί σε λοιμώξεις και μπορεί να επιδεινώσει μια υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα να κολλήσετε μια νέα λοίμωξη
- εάν έχετε φυματίωση ή έχετε ιστορικό φυματίωσης ή έχετε έρθει σε στενή επαφή με κάποιον που έχει φυματίωση. Ο γιατρός σας θα σας κάνει εξέταση για φυματίωση πριν από την έναρξη του XELJANZ και μπορεί να σας ξανακάνει εξέταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας
- εάν έχετε οποιαδήποτε χρόνια πνευμονοπάθεια
- εάν έχετε προβλήματα στο συκώτι
- εάν έχετε ή είχατε ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C (ιοί που επηρεάζουν το συκώτι). Ο ιός μπορεί να ενεργοποιηθεί ενώ λαμβάνετε το XELJANZ. Ο γιατρός σας μπορεί να σας κάνει εξετάσεις αίματος για ηπατίτιδα προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία με XELJANZ και ενώ παίρνετε XELJANZ

- εάν είχατε κατά το παρελθόν οποιονδήποτε τύπο καρκίνου. Το XELJANZ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων καρκίνων. Έχουν αναφερθεί λεμφώματα και άλλοι καρκίνοι (όπως πνευμόνων, μαστού, μελάνωμα, προστάτη και παγκρέατος), σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το XELJANZ. Εάν εμφανίσετε καρκίνο ενώ παίρνετε το XELJANZ, ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν θα πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία με το XELJANZ
- εάν διατρέχετε υψηλό κίνδυνο να εμφανίσετε καρκίνο του δέρματος, ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να ελέγχετε τακτικά το δέρμα σας με εξετάσεις, ενώ παίρνετε το XELJANZ
- εάν είχατε εκκολπωματίτιδα (έναν τύπο φλεγμονής του παχέος εντέρου) ή έλκη στο στομάχι ή τα έντερα (βλ. παράγραφο 4)
- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα
- εάν σκοπεύετε να εμβολιαστείτε, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ορισμένοι τύποι εμβολίων δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της λήψης του XELJANZ. Προτού ξεκινήσετε το XELJANZ, θα πρέπει να έχετε πραγματοποιήσει όλους τους συνιστώμενους εμβολιασμούς. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα χρειαστεί να κάνετε εμβολιασμό για τον έρπη ζωστήρα.
- εάν έχετε καρδιολογικά προβλήματα, υψηλή αρτηριακή πίεση ή υψηλή χοληστερόλη

Πρόσθετες εξετάσεις παρακολούθησης

Ο γιατρός σας θα πρέπει να πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος προτού ξεκινήσετε να παίρνετε το XELJANZ και μετά από 4 έως 8 εβδομάδες θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες, για να διαπιστώσει εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων (ουδετερόφιλα ή λεμφοκύτταρα) ή χαμηλό αριθμό ερυθροκυττάρων (αναιμία).

Δεν θα πρέπει να πάρετε το XELJANZ εάν ο αριθμός των λευκοκυττάρων σας (ουδετερόφιλα ή λεμφοκύτταρα) ή των ερυθροκυττάρων σας είναι πολύ χαμηλός. Εάν χρειαστεί, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία με το XELJANZ, ώστε να μειώσει τον κίνδυνο λοίμωξης (λευκοκύτταρα) ή αναιμίας (ερυθροκύτταρα).

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να πραγματοποιήσει άλλες εξετάσεις, για παράδειγμα να ελέγξει τα επίπεδα της χοληστερόλης αίματος ή να παρακολουθήσει την υγεία του συκωτιού σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να μετρήσει τα επίπεδα χοληστερόλης 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της λήψης του XELJANZ. Ο γιατρός σας θα πρέπει να πραγματοποιεί εξετάσεις για το συκώτι κατά διαστήματα.

Ηλικιωμένοι

Υπάρχει υψηλότερο ποσοστό λοιμώξεων σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως μόλις παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα λοιμώξεων.

Ασιάτες ασθενείς

Υπάρχει υψηλότερο ποσοστό έρπη ζωστήρα σε Ιάπωνες και Κορεάτες ασθενείς. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε επώδυνη φουσκάλα στο δέρμα σας.

Μπορεί επίσης να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο για ορισμένα προβλήματα των πνευμόνων. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε δυσκολίες στην αναπνοή.

Παιδιά και έφηβοι

Το XELJANZ δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η ασφάλεια και τα οφέλη του XELJANZ σε παιδιά ή εφήβους δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και XELJANZ

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το XELJANZ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή μερικές φορές μόνο του, όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Γενικά, όταν το XELJANZ χορηγήθηκε μόνο του, παρατηρήθηκαν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Ορισμένα φάρμακα δεν θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το XELJANZ. Εάν ληφθούν μαζί με το XELJANZ, θα μπορούσαν να μεταβάλλουν το επίπεδο του XELJANZ στον οργανισμό σας και η

δόση του XELJANZ μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή. Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα (που λαμβάνονται από το στόμα) που περιέχουν οποιαδήποτε από τις παρακάτω δραστικές ουσίες:

- αντιβιοτικά, όπως η κλαριθρομυκίνη και η ριφαμπικίνη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- φλουκοναζόλη, κετοκοναζόλη, κλοτριμαζόλη, ιτρακοναζόλη και βορικοναζόλη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων

Το XELJANZ δεν συνιστάται για χρήση με φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων αυτών που αποκαλούνται βιολογικές (αντισώματα) θεραπείες, όπως αυτά που αναστέλλουν τον παράγοντα νέκρωσης όγκων, την ιντερλευκίνη-17, την ιντερλευκίνη-12/την ιντερλευκίνη-23, οι αντι-ιντεγκρίνες, καθώς και με ισχυρά χημικά ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων της αζαθειοπρίνης, της μερκαπτοπουρίνης, της κυκλοσπορίνης και του τακρόλιμους. Η λήψη XELJANZ μαζί με αυτά τα φάρμακα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης.

Σοβαρές λοιμώξεις ενδέχεται να παρουσιάζονται πιο συχνά στα άτομα που παίρνουν επίσης κορτικοστεροειδή (π.χ. πρεδνιζόνη).

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το XELJANZ και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Το XELJANZ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος, ενώ λαμβάνετε το XELJANZ.

Εάν παίρνετε XELJANZ και θηλάζετε, πρέπει να σταματήσετε τον θηλασμό, μέχρι να μιλήσετε με τον γιατρό σας σχετικά με τη διακοπή της θεραπείας με το XELJANZ.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το XELJANZ δεν έχει καμία ή έχει περιορισμένη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Το XELJANZ περιέχει λακτόζη

Το XELJANZ 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 59 mg λακτόζης σε κάθε δισκίο και το XELJANZ 10 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 119 mg λακτόζης σε κάθε δισκίο. Εάν ο γιατρός σας, σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το XELJANZ

Το φάρμακο αυτό παρέχεται σε εσάς και επιβλέπεται από κάποιον εξειδικευμένο γιατρό που γνωρίζει πώς να αντιμετωπίσει την πάθησή σας.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg δύο φορές την ημέρα.

Ψωριασική αρθρίτιδα

- Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg δύο φορές την ημέρα.

Ελκώδης κολίτιδα

- Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg δύο φορές την ημέρα για 8 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 5 mg δύο φορές την ημέρα.
- Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να παρατείνει την αρχική θεραπεία των 10 mg δύο φορές την ημέρα, κατά 8 εβδομάδες ακόμη (16 εβδομάδες συνολικά), ακολουθούμενη από 5 mg δύο φορές την ημέρα.
- Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει το XELJANZ, εάν το XELJANZ δεν έχει αποτελέσματα σε εσάς εντός 16 εβδομάδων.
- Για ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας (όπως αυτά που αποκλείουν τη δραστηριότητα του παράγοντα νέκρωσης όγκων στον οργανισμό) και αυτά τα φάρμακα δεν είχαν αποτέλεσμα, ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να συνεχίσει τη χορήγηση 10 mg δύο φορές την ημέρα. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν αυτό ισχύει για εσάς.
- Εάν η διατήρηση του XELJANZ στη δόση των 5 mg δύο φορές την ημέρα δεν είχε αποτέλεσμα για εσάς, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αυξήσει τη δόση σε 10 mg δύο φορές την ημέρα.
- Εάν η θεραπεία σας διακοπεί προσωρινά, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να τη ξεκινήσει ξανά.

Προσπαθήστε να παίρνετε το δισκίο σας την ίδια ώρα κάθε ημέρα (ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ).

Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση εάν έχετε προβλήματα στο συκώτι ή τους νεφρούς, ή εάν σας έχουν συνταγογραφηθεί ορισμένα άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να διακόψει τη θεραπεία προσωρινά ή μόνιμα, εάν οι εξετάσεις αίματος δείξουν χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ή ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Το XELJANZ προορίζεται για από στόματος χρήση. Μπορείτε να πάρετε το XELJANZ με ή χωρίς τροφή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση XELJANZ από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από το κανονικό, ενημερώστε **αμέσως** τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το XELJANZ

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε. Πάρτε το επόμενο δισκίο σας τη συνηθισμένη ώρα και συνεχίστε όπως και πριν.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το XELJANZ

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το XELJANZ χωρίς να το συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες μπορεί να είναι σοβαρές και να χρειαστούν ιατρική φροντίδα.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η λοίμωξη μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως έναν γιατρό.

Σημεία σοβαρών λοιμώξεων (συχνά) περιλαμβάνουν

- πυρετό και ρίγη
- βήχα
- φουσκάλες στο δέρμα
- πόνο στο στομάχι
- επίμονους πονοκεφάλους

Σημεία αλλεργικών αντιδράσεων (σπάνια) περιλαμβάνουν

- σφίξιμο στο στήθος
- συριγμό
- έντονη ζάλη ή τάση λιποθυμίας
- πρήξιμο των χειλιών, της γλώσσας ή του λάρυγγα
- φαγούρα ή δερματικό εξάνθημα

Σημεία των προβλημάτων στο στομάχι (όχι συχνά: έλκη ή τρύπες στο στομάχι ή τα έντερα σας) περιλαμβάνουν

- πυρετό
- πόνο στην περιοχή του στομαχιού ή στην κοιλιά
- αίμα στα κόπρανα
- ανεξήγητες μεταβολές στις συνήθειες του εντέρου

Τρύπες στο στομάχι ή στα έντερα παρουσιάζονται πιο συχνά στα άτομα που παίρνουν επίσης μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή κορτικοστεροειδή (π.χ. πρεδνιζόνη).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με το XELJANZ παρατίθενται παρακάτω.

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα): λοίμωξη του πνεύμονα (πνευμονία και βρογχίτιδα), έρπης ζωστήρας, λοιμώξεις της μύτης, του φάρυγγα ή της τραχείας (ρινοφαρυγγίτιδα), γρίπη, παραρρινοκολπίτιδα, λοίμωξη της ουροδόχου κύστης (κυστίτιδα), πονόλαιμος (φαρυγγίτιδα), αυξημένα μυϊκά ένζυμα στο αίμα (σημείο προβλημάτων στους μύες), πόνος στο στομάχι (που μπορεί να οφείλεται σε φλεγμονή του επιθηλίου του στομάχου), έμετος, διάρροια, τάση για έμετο (ναυτία), δυσπεψία, διάστρεμμα, χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία), πυρετός, κόπωση (κούραση), πρήξιμο των ποδιών και των χεριών, πονοκέφαλος, υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση), βήχας, εξάνθημα.

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα): φυματίωση, λοίμωξη του νεφρού, λοίμωξη του δέρματος, απλός έρπης ή επιχειλίδος έρπης (στοματικός έρπης), χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων, αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα (σημείο προβλημάτων στο συκώτι), αυξημένη κρεατινίνη αίματος (πιθανό σημείο προβλημάτων στους νεφρούς), αυξημένη χοληστερόλη, αύξηση σωματικού βάρους, αφυδάτωση, διάστρεμμα μυός, πόνος στους μύες και τις αρθρώσεις, τενοντίτιδα, διόγκωση άρθρωσης, μη φυσιολογική αισθητικότητα, κακός ύπνος, συμφόρηση κόλπων του προσώπου, λαχάνιασμα ή δυσκολία στην αναπνοή, ερυθρότητα δέρματος, φαγούρα, λιπώδες ήπαρ, επώδυνη φλεγμονή των μικρών θυλάκων του επιθηλίου του εντέρου σας (εκκολπωματίτιδα), ιογενείς λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις που επηρεάζουν το έντερο, ορισμένοι τύποι καρκίνων του δέρματος (μη μελανωματικοί τύποι).

Σπάνιες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα): λοίμωξη του αίματος (σηψαιμία), διάχυτη φυματίωση που αφορά τα οστά και άλλα όργανα, καθώς και άλλες ασυνήθιστες λοιμώξεις, λοιμώξεις των αρθρώσεων.

Πολύ σπάνιες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα): φυματίωση που αφορά τον εγκέφαλο και μηνιγγίτιδα του νωτιαίου μυελού.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το XELJANZ

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι τα δισκία παρουσιάζουν ορατά σημεία αλλοίωσης (για παράδειγμα έχουν σπάσει ή αποχρωματιστεί).

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το XELJANZ

XELJANZ 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

- Η δραστική ουσία είναι η τοφασιτινίμη.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 5 mg περιέχει 5 mg τοφασιτινίμης (ως κιτρική τοφασιτινίμη).
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 2), νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη, στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη 6_cP (E464), διοξείδιο τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 και τριακετίνη (E1518).

XELJANZ 10 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

- Η δραστική ουσία είναι η τοφασιτινίμη.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg περιέχει 10 mg τοφασιτινίμης (ως κιτρική τοφασιτινίμη).
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 2), νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη, στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη 6_cP (E464), διοξείδιο τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, τριακετίνη (E1518), FD&C Blue #2/Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμινίου (E132) και FD&C Blue #1/Λάκα αργιλίου κυανού χρώματος FCF (E133).

Εμφάνιση του XELJANZ και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το XELJANZ 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι λευκό και έχει στρογγυλή εμφάνιση.

Το XELJANZ 10 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι μπλε και έχει στρογγυλή εμφάνιση.

XELJANZ 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Τα δισκία παρέχονται σε κυψέλες (blisters) που περιέχουν 14 δισκία. Κάθε κουτί περιέχει 56, 112 ή 182 δισκία και κάθε φιάλη περιέχει 60 ή 180 δισκία.

XELJANZ 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Τα δισκία παρέχονται σε συσκευασίες κυψέλης που περιέχουν 14 δισκία. Κάθε κουτί περιέχει 56, 112 ή 182 δισκία και κάθε φιάλη περιέχει 60 ή 180 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.