

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 5 mg plėvele dengtos tabletės
XELJANZ 10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje 5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra tofacitinibo citrato, atitinkančio 5 mg tofacitinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 59,44 mg laktozės.

XELJANZ 10 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje 10 mg plėvele dengtoje tabletėje yra tofacitinibo citrato, atitinkančio 10 mg tofacitinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 118,88 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Tofacitinibo 5 mg plėvele dengtos tabletės

Balta apvali 7,9 mm skersmens tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje – „JKI 5“.

Tofacitinibo 10 mg plėvele dengtos tabletės

Mėlyna apvali 9,5 mm skersmens tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje – „JKI 10“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatooidinis artritas

Tofacitinibas kartu su metotreksatu (MTX) skiriamas suaugusiems pacientams vidutinio aktyvumo ir labai aktyviam reumatooidiniam artritui (RA) gydyti, jeigu atsakas į gydymą vienu ar daugiau ligos eigą modifikuojančių vaistų buvo nepakankamas arba kai pacientas pastarųjų vaistų netoleruoja. MTX netoleravimo atveju arba jeigu tolesnis gydymas MTX netinkamas, Tofacitinibas gali būti vartojamas vienas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Psoriazinis artritas

Tofacitinibas kartu su MTX skiriamas suaugusiems pacientams aktyviam psoriaziniam artritui (PsA) gydyti, jeigu atsakas į ankstesnį gydymą ligos eigą modifikuojančiu vaistu (LMV) buvo nepakankamas arba kai pacientas to vaisto netoleruoja (žr. 5.1 skyrių).

Opinis kolitas

Tofacitinibas skiriamas suaugusiems pacientams vidutinio aktyvumo arba labai aktyviam opiniam kolitui (OK) gydyti, jeigu atsakas į gydymą tradiciniais metodais arba biologine medžiaga buvo nepakankamas, pacientas nustojo į jį reaguoti arba jo netoleruoja (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi gydytojas specialistas, turintis būklių, kurioms esant skiriamas tofacitinibas, diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Reumatooidinis artritas ir psoriazinis artritas

Rekomenduojama dozė – po 5 mg du kartus per parą.

Dozės koregavimas

Vartojant kartu su MTX dozės koreguoti nereikia.

Opinis kolitas

Rekomenduojama dozė – po 10 mg per burną du kartus per parą įvadiniam 8 savaičių gydymui ir po 5 mg du kartus per parą palaikomajam gydymui.

Pacientams, kuriems iki 8 savaitės nenustatyta pakankama gydymo nauda, įvadinę 10 mg du kartus per parą dozę galima vartoti dar 8 papildomas savaites (iš viso 16 savaičių), paskui vartojant 5 mg du kartus per parą dozę palaikomajam gydymui. Visiems pacientams, kuriems 16 –ąją savaitę nenustatyta akivaizdžios gydymo naudos, tofacitinibo įvadinį gydymą reikia nutraukti.

Tam tikriems pacientams, pvz., kuriems ankstesnis gydymas tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) antagonistu buvo nesėkmingas, reikia apsvarstyti galimybę tęsti palaikomąjį gydymą 10 mg du kartus per parą doze, siekiant išlaikyti gydymo naudą (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, kurių atsakas į palaikomąjį gydymą tofacitinibu 5 mg du kartus per parą susilpnėja, gali būti naudinga vartoti padidintą iki 10 mg tofacitinibo dozę du kartus per parą.

Pacientams, reagavusiems į gydymą tofacitinibu, galima sumažinti kortikosteroidų dozę arba nutraukti gydymą jais, atsižvelgiant į standartinės priežiūros protokolą.

Kartotinis OK gydymas

Jeigu gydymas yra nutrauktas, gali būti apsvarstytas gydymo tofacitinibu atnaujinimas. Jeigu pacientas nustojo reaguoti į gydymą, gali būti apsvarstytas gydymo taikymas dar kartą 10 mg tofacitinibo doze, vartojama du kartus per parą. Klinikinių tyrimų metu gydymo nutraukimo periodas truko iki 1 metų. Veiksmingumą galima vėl pasiekti 8 savaites skiriant gydymą 10 mg doze du kartus per parą doze (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo sustabdymas ir nutraukimas

Jeigu pacientui išsivysto sunki infekcija, gydymą tofacitinibu reikia sustabdyti, kol infekcija nebus suvaldyta.

Jeigu reikia suvaldyti nuo dozės priklausomus laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčius, įskaitant limfopeniją, neutropeniją ir anemiją, gali reikėti sustabdyti vaisto vartojimą. Kaip atitinkamai aprašyta 1, 2 ir 3 lentelėse toliau, laikino vartojimo sustabdymo arba gydymo nutraukimo visam laikui

rekomendacijos pateiktos atsižvelgiant į laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių sunkumą (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama nepradėti vaisto vartojimo pacientams, kurių absoliutusias limfocitų skaičius (ALS) mažesnis nei 750 ląstelių/mm³.

1 lentelė: Mažas absoliutusias limfocitų skaičius

Mažas absoliutusias limfocitų skaičius (ALS) (žr. 4.4 skyrių)	
Laboratorinė vertė (ląstelių/mm³)	Rekomendacijos
ALS lygus 750 arba didesnis	Dozės nekeisti.
ALS 500–750	Jeigu ši vertė nuolat išlieka nurodytame diapazone (atliekant planinius tyrimus 2 kartus paeiliui nustatomos vertės šiame intervale), vartojimą reikia tęsti mažesne doze arba sustabdyti, kol ALS bus didesnis nei 750. Pacientams, vartojantiems tofacitinibo 10 mg du kartus per parą, dozę reikia sumažinti iki tofacitinibo 5 mg du kartus per parą. Pacientams, vartojantiems tofacitinibo 5 mg du kartus per parą, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti. Kai ALS bus didesnis nei 750, gydymas turi būti atnaujintas, kai kliniškai tinkama.
ALS mažesnis nei 500	Jeigu tokia laboratorinio tyrimo vertė patvirtinama atlikus kartotinį tyrimą per 7 paras, vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Rekomenduojama nepradėti vaisto vartojimo pacientams, kurių absoliutusias neutrofilų skaičius (ANS) mažesnis nei 1 000 ląstelių/mm³.

2 lentelė: Mažas absoliutusias neutrofilų skaičius

Mažas absoliutusias neutrofilų skaičius (ANS) (žr. 4.4 skyrių)	
Laboratorinė vertė (ląstelių/mm³)	Rekomendacijos
ANS didesnis nei 1000	Dozės nekeisti.
ANS 500–1000	Jeigu ši vertė nuolat išlieka nurodytame diapazone (atliekant planinius tyrimus 2 kartus paeiliui nustatomos vertės šiame intervale), vartojimą reikia tęsti mažesne doze arba sustabdyti, kol ANS bus didesnis nei 1000. Pacientams, vartojantiems tofacitinibo 10 mg du kartus per parą, dozę reikia sumažinti iki tofacitinibo 5 mg du kartus per parą. Pacientams, vartojantiems tofacitinibo 5 mg du kartus per parą, vaisto vartojimą reikia nutraukti. Kai ANS bus didesnis nei 1000, gydymas turi būti atnaujintas, kai kliniškai tinkama.
ANS mažesnis nei 500	Jeigu tokia laboratorinio tyrimo vertė patvirtinama atlikus kartotinį tyrimą per 7 paras, vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Rekomenduojama nepradėti vaisto vartojimo pacientams, kurių hemoglobino kiekis mažesnis nei 9 g/dl.

3 lentelė: Maža hemoglobino vertė

Maža hemoglobino vertė (žr. 4.4 skyrių)	
Laboratorinė vertė (g/dl)	Rekomendacijos
2 g/dl arba mažesnis sumažėjimas ir 9,0 g/dl arba didesnė hemoglobino vertė	Dozės nekeisti.
Didesnis nei 2 g/dl sumažėjimas arba mažesnė nei 8,0 g/dl hemoglobino vertė (patvirtinta kartotiniu tyrimu)	Sustabdyti vartojimą, kol atsistatys normali hemoglobino vertė.

Vaistinių preparatų sąveika

Pacientams, kartu vartojantiems stiprių citochromo P450 (CYP) 3A4 inhibitorių (pvz., ketokonazolo), ir pacientams, kartu vartojantiems 1 arba kelis vaistinius preparatus, kurie vidutiniškai slopina CYP3A4 ir stipriai slopina CYP2C19 (pvz., flukonazolo), bendrąją tofacitinibo paros dozę reikia sumažinti per pusę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius), kaip nurodyta toliau:

- Pacientams, vartojantiems 5 mg du kartus per parą, tofacitinibo dozė turi būti sumažinta iki 5 mg vieną kartą per parą.
- Pacientams, vartojantiems 10 mg du kartus per parą, tofacitinibo dozė turi būti sumažinta iki 5 mg du kartus per parą.

Ypatingos populiacijos*Senyvi pacientai*

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia. Duomenys apie 75 metų ir vyresnius pacientus yra nedaug.

Kepenų funkcijos sutrikimas**4 lentelė. Dozės koregavimas esant sutrikusiai kepenų funkcijai**

Kepenų funkcijos sutrikimas	Klasifikavimas	Dozės koregavimas
Lengvas	A pagal <i>Child Pugh</i>	Dozės koreguoti nereikia.
Vidutinis	B pagal <i>Child Pugh</i>	Dozė turi būti sumažinta iki 5 mg vieną kartą per parą, jeigu nurodyta dozė esant normaliai kepenų funkcijai yra 5 mg du kartus per parą. Dozė turi būti sumažinta iki 5 mg du kartus per parą, jeigu nurodyta dozė esant normaliai kepenų funkcijai yra 10 mg du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių).
Sunkus	C pagal <i>Child Pugh</i>	Tofacitinibo negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

5 lentelė. Dozės koregavimas esant sutrikusiai inkstų funkcijai

Inkstų funkcijos sutrikimas	Kreatinino klirensas	Dozės koregavimas
Lengvas	50–80 ml/min	Dozės koreguoti nereikia.
Vidutinis	30–49 ml/min	Dozės koreguoti nereikia.
Sunkus	<30 ml/min	Dozė turi būti sumažinta iki 5 mg vieną kartą per parą, jeigu nurodyta dozė esant normaliai inkstų funkcijai yra 5 mg du kartus per parą. Dozė turi būti sumažinta iki 5 mg du kartus per parą, jeigu nurodyta dozė esant normaliai inkstų funkcijai yra 10 mg du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių).. Sunkų inkstų funkcijos sutrikimą turintys pacientai turi vartoti sumažintą dozę net ir po hemodializės (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Tofacitinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 metų iki mažiau kaip 18 metų dar neištirti.

Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tofacitinibas vartojamas per burną valgio metu arba nevalgius.

Jeigu pacientai turi rijimo sutrikimų, tofacitinibo tabletes galima susmulkinti ir vartoti užgeriant vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Aktyvi tuberkuliozė (TBC), sunkios infekcijos, pvz., sepsis arba oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).
- Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Derinimas su kitomis terapijomis

Tofacitinibo poveikis netirtas jį skiriant kartu su biologiniais vaistais, kaip antai TNF antagonistais, interleukino (IL) 1R antagonistais, IL 6R antagonistais, monokloniniais antikūnais prieš CD20, IL 17 antagonistais, IL 12 / IL 23 antagonistais, antiintegrinais, selektyviaisiais kostimuliacijos modulatoriais ir stipriais imunosupresantais, pavyzdžiui, azatioprinu, 6-merkaptopurinu, ciklosporinu ir takrolimuzu. Tokio vartojimo reikia vengti, nes gali padidėti imuniteto slopinimas bei infekcijų rizika.

RA klinikiniuose tyrimuose nepageidaujamas poveikis dažniau pasireiškė vartojant tofacitinibą kartu su MTX nei vien tik tofacitinibą.

Tofacitinibo klinikiniuose tyrimuose tofacitinibo vartojimas kartu su fosfodiesterazės 4 inhibitoriais netirtas.

Sunkios infekcijos

Gauta pranešimų apie sunkias ir kartais mirtinas bakterines, mikobakterines, invazines grybelines, virusines ar kitų oportunistinių patogenų sukeltas infekcijas, pasireiškusias pacientams, vartojantiems tofacitinibo. Oportunistinių infekcijų pasireiškimo rizika didesnė Azijos geografinėse srityse (žr. 4.8 skyrių). Reumatoidiniu artritu sergantys kortikosteroidus vartojantys pacientai gali būti imlesni infekcijai.

Gydymo tofacitinibu negalima pradėti pacientams, sergantiems aktyviomis infekcijomis, įskaitant lokalizuotas infekcijas.

Reikia apsvarstyti gydymo riziką ir naudą prieš pradėdant skirti tofacitinibo pacientams,

- kuriems yra pasikartojančių infekcijų;
- anksčiau sirgusiems sunkia arba oportunistine infekcija;
- gyvenusiems endeminėse mikozių srityse arba jose keliavusiems;
- turintiems gretutinių ligų, dėl kurių gali būti padidėjęs jų imlumas infekcijoms.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nesivysto infekcijų požymių ir simptomų gydymo tofacitinibu metu ir po jo. Jeigu pacientui išsivysto sunki infekcija, oportunistinė infekcija arba sepsis, gydymą reikia sustabdyti. Jeigu vartojančiam tofacitinibą pacientui išsivysto nauja infekcija, jam reikia nedelsiant atlikti išsamius diagnostikos tyrimus, reikiamus pacientams, kurių imunitetas sutrikęs, ir pradėti tinkamą antimikrobinę terapiją. Tokius pacientus taip pat reikia atidžiai stebėti.

Senyviems pacientams ir diabetu sergantiems pacientams paprastai infekcijų pasireiškia dažniau, todėl senyvus ir diabetu sergančius pacientus šiuo vaistu reikia gydyti atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

Infekcijų rizikos pasireiškimo mastas gali būti didesnis ir tiesiogiai proporcingas limfopenijos laipsniui, todėl vertinant infekcijų riziką konkrečiam pacientui reikia atsižvelgti į limfocitų skaičių. Vartojimo nutraukimo ir būklės stebėjimo dėl limfopenijos kriterijai aptarti 4.2 skyriuje.

Tuberkuliozė

Reikia apsvarstyti gydymo riziką ir naudą prieš pradėdant skirti tofacitinibo pacientams,

- turėjusiems klinikinį kontaktą su tuberkulioze (TBC);
- gyvenusiems endeminėse TBC srityse arba jose keliavusiems.

Pacientus reikia įvertinti ir ištirti dėl latentinės arba aktyvios formos infekcijos prieš pradėdant skirti tofacitinibo ir, laikantis atitinkamo protokolo, vaisto vartojimo metu.

Latentinę TBC turinčius pacientus, kurių tyrimo rezultatas teigiamas, prieš skiriant tofacitinibo reikia gydyti taikant standartinę antimikobakterinę terapiją.

Poreikį skirti gydymą nuo tuberkuliozės prieš paskiriant tofacitinibo taip pat reikia apsvarstyti pacientams, kurių TBC tyrimo rezultatas neigiamas, tačiau kurie anksčiau sirgo latentine arba aktyvia TBC, ir kai negalima patvirtinti, kad jie buvo tinkamai gydyti; arba pacientams, kurių tyrimo rezultatas neigiamas, tačiau kuriems yra TBC infekcijos rizikos veiksniai. Siekiant nuspręsti, ar konkrečiam pacientui reikia pradėti skirti gydymą nuo tuberkuliozės, rekomenduojama pasitarti su sveikatos priežiūros specialistu, turinčiu TBC gydymo patirties. Pacientus, įskaitant tuos, kurių latentinės TBC tyrimas prieš pradėdant gydymą buvo neigiamas, reikia atidžiai stebėti, ar nesivysto TBC infekcijos požymių ir simptomų.

Kartotinis virusų suaktyvėjimas

Atliekant tofacitinibo klinikinius tyrimus pastebėta virusų ir pūslelinės viruso (pvz., *herpes zoster*) kartotinio suaktyvėjimo atvejų. Atrodo, kad juostinės pūslelinės pasireiškimo rizika didesnė šiems tofacitinibu gydytiems pacientams:

- japonams arba korėjiečiams;
- pacientams, kurių ALS mažesnis kaip 1 000 ląstelių/mm³ (žr. 4.2 skyrių);
- ilgą laiką RA sergantiems pacientams, anksčiau vartojusiems du ar daugiau biologinių ligos eigą modifikuojančių vaistų (LMV);
- pacientams, gydytiems 10 mg du kartus per parą doze.

Tofacitinibovartojimo įtaka pakartotiniam lėtinio virusinio hepatito suaktyvėjimui nežinoma.

Pacientai, kuriems atrenkamojo tyrimo dėl hepatito B arba C rezultatas buvo teigiamas, nebuvo įtraukiami į klinikinius tyrimus. Prieš skiriant gydymą tofacitinibu reikia atlikti atrenkamąjį tyrimą dėl virusinio hepatito pagal klinikinį protokolą.

Piktybiniai dariniai ir limfoproliferacinis sutrikimas

Reikia apsvarstyti gydymo tofacitinibu riziką ir naudą prieš pradėdant gydyti pacientus, kuriems yra ar anksčiau buvo nustatyta piktybinių darinių (išskyrus sėkmingai gydytą nemelanominį odos vėžį (NMOV), arba sprendžiant dėl tolesnio tofacitinibo vartojimo pacientams, kuriems išsivystė piktybinis darinys. Gali būti, kad tofacitinibas neigiamai veikia organizmo gynybos prieš piktybinius darinius mechanizmus.

Pastebėta, kad tofacitinibu gydytiems pacientams išsivystė limfomų. RA (ypač labai aktyvios formos) sergantiems pacientams limfomos išsivystymo rizika gali būti didesnė (iki keleto kartų) nei bendrojoje populiacijoje. Tofacitinibo poveikis limfomos vystymuisi tiksliai nežinomas.

Klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu pastebėta ir kitokių piktybinių darinių, įskaitant (bet neapsiribojant tik šiais) plaučių vėžį, krūties vėžį, melanomą, priešinės liaukos (prostatos) vėžį ir kasos vėžį.

Tofacitinibo poveikis piktybinių darinių vystymuisi ir ligos eigai nežinomas.

Nemelanominis odos vėžys

Pranešta apie tofacitinibu gydytiems pacientams išsivysčiusį NMOV. NMOV rizika pacientams, gydytiems 10 mg du kartus per parą doze, gali būti didesnė nei pacientams, gydytiems 5 mg du kartus per parą doze. Pacientams, kuriems odos vėžio rizika yra padidėjusi, rekomenduojama periodiškai tirti odą (žr. 6 lentelę 4.8 skyriuje).

Intersticinė plaučių liga

Rekomenduojama atsargiai vaisto skirti ir pacientams, anksčiau sirgusiems lėtine plaučių liga, nes jie gali būti imlesni infekcijoms. RA klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu pranešta apie tofacitinibo vartojusiems pacientams pasireiškusias intersticinės plaučių ligos atvejus (kai kurie jų baigėsi mirtimi), nors Janus kinazės (JAK) slopinimo vaidmuo šiems reiškiniams nežinomas. Žinoma, kad RA sergantiems azijiečiams kyla didesnė intersticinės plaučių ligos rizika, todėl gydyti šiuos pacientus reikia atsargiai.

Virškinimo trakto perforacijos

Atliekant klinikinius tyrimus gauta pranešimų apie virškinimo trakto perforacijas, tačiau JAK slopinimo vaidmuo šiems reiškiniams nežinomas. Tofacitinibo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems gali kilti didesnė virškinimo trakto perforacijų rizika (pvz., pacientams, sirgusiems divertikulitu; pacientams, kartu vartojantiems kortikosteroidų ir (arba) nesteroidinių vaistų nuo uždegimo). Pacientus, kuriems pasireiškia naujų su pilvo sutrikimais susijusių požymių ir simptomų, reikia nedelsiant ištirti, siekiant anksti identifikuoti virškinimo trakto perforaciją.

Širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizika

RA ir PsA sergantiems pacientams kyla didesnė širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizika. Tofacitinibu gydytiems pacientams reikia koreguoti rizikos veiksnius (pvz., hipertenziją, hiperlipidemiją), atsižvelgiant į įprastinę klinikinę praktiką.

Kepenų fermentai

Gydymas tofacitinibu susietas su tam tikriems pacientams padidėjusiu kepenų fermentų suaktyvėjimo dažniu (žr. poskyrį „Kepenų fermentų tyrimai“ 4.8 skyriuje). Reikia atsargiai apsvarstyti gydymo tofacitinibu paskyrimą pacientams, kuriems padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas, ypač jeigu gydymas pradamas kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais pažeisti kepenis, pvz., MTX. Pradėjus gydymą reikia reguliariai stebėti kepenų funkcijos rodiklius ir rekomenduojama nedelsiant iširti bet kokio kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo priežastis, siekiant nustatyti galimus medikamentinės kepenų pažeidimo atvejus. Įtarus medikamentinę kepenų pažeidimą reikia sustabdyti tofacitinibo skyrimą, kol bus atmesta ši diagnozė.

Padidėjęs jautrumas

Vaistui patekus į rinką, buvo gauta pranešimų apie padidėjusį jautrumą vaistui pacientams, vartojusiems tofacitinibą. Alerginės reakcijos pasireiškė angioneurozine edema ir dilgėline; pasireiškė ir sunkių reakcijų. Įvykus bet kokiai sunkiai alerginei ar anafilaksinei reakcijai, tofacitinibo vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas.

Laboratorinių tyrimų rodmenys

Limfocitai

Gydymas tofacitinibu buvo susietas su padidėjusiu limfopenijos dažniu, lyginant su placebo poveikiu. Mažesnis kaip 750 ląstelių/mm³ limfocitų skaičius susietas su padidėjusia sunkių infekcijų rizika. Nerekomenduojama pradėti arba tęsti gydymo tofacitinibu pacientams, kuriems patvirtintas limfocitų skaičius yra mažesnis nei 750 ląstelių/mm³. Limfocitų skaičių reikia nustatyti prieš pradėdant gydymą ir paskui stebėti kas 3 mėnesius. Apie rekomenduojamus dozės keitimus atsižvelgiant į limfocitų skaičių žr. 4.2 skyriuje.

Neutrofilai

Gydymas tofacitinibu buvo susietas su padidėjusiu neutropenijos (mažiau nei 2000 ląstelių/mm³) dažniu, lyginant su placebo poveikiu. Nerekomenduojama pradėti gydymo tofacitinibu pacientams, kuriems ANS mažesnis nei 1000 ląstelių/mm³. ANS reikia nustatyti prieš pradėdant gydymą, po 4-8 gydymo savaitių ir paskui stebėti kas 3 mėnesius. Apie rekomenduojamus dozės keitimus atsižvelgiant į ANS žr. 4.2 skyriuje.

Hemoglobinas

Gydymas tofacitinibu susietas su hemoglobino koncentracijos sumažėjimu. Nerekomenduojama pradėti gydymo tofacitinibu pacientams, kurių hemoglobino koncentracija mažesnė nei 9 g/dl. Hemoglobino koncentraciją reikia nustatyti prieš pradėdant gydymą, po 4-8 gydymo savaitių ir paskui stebėti kas 3 mėnesius. Apie rekomenduojamus dozės keitimus atsižvelgiant į hemoglobino koncentraciją žr. 4.2 skyriuje.

Lipidų stebėjimas

Gydymas tofacitinibu buvo susietas su padidėjusiais lipidų rodmenimis, pvz., bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio ir didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio koncentracija. Didžiausias poveikis dažniausiai stebėtas per 6 savaites. Lipidų rodmenis reikia nustatyti praėjus 8 savaitėms po gydymo tofacitinibu pradžios. Pacientus reikia gydyti pagal klinikinį hiperlipidemijos valdymo protokolą. Vartojant tofacitinibo padidėjusį bendrojo ir MTL cholesterolio kiekį galima sumažinti iki prieš gydymą buvusių verčių paskyrus statinų.

Skiepijimas

Prieš pradėdant gydymą tofacitinibu visus pacientus patartina paskiepyti visomis vakcinomis pagal galiojantį rekomenduojamų skiepų planą. Patartina neskiepyti gyvosiomis vakcinomis tofacitinibo vartojimo metu. Sprendimą dėl skiepavimo gyvosiomis vakcinomis prieš pradėdant gydymą tofacitinibu reikia priimti atsižvelgiant į konkretaus paciento turimą imunosupresiją.

Profilaktinių skiepų nuo juostinės pūslelinės reikalingumą reikia apsvarstyti atsižvelgiant į skiepavimo gaires. Ypatinę dėmesį reikia skirti ilgą laiką RA sergantiems pacientams, anksčiau vartojusiems du ar daugiau biologinių LMV. Jeigu skiriama gyvoji vakcina nuo juostinės pūslelinės, ją galima skirti tik pacientams, persirgusiems vėjaraupiais, arba tiems, kurių serologinis *varicella zoster* viruso (VZV) tyrimo rezultatas teigiamas. Jeigu abejojama arba tiksliai nežinoma, ar pacientas sirgęs vėjaraupiais, patartina atlikti antikūnų prieš VZV tyrimą.

Skiepyti gyvosiomis vakcinomis galima likus ne mažiau kaip 2 savaitėms (pageidautina – 4 savaitėms) prieš pradėdant skirti tofacitinibą arba vadovaujantis galiojančiomis skiepavimo gairėmis, susijusiomis su imunitetą moduluojančių vaistinių preparatų vartojimu. Duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą dėl skiepavimo gyvosiomis vakcinomis tofacitinibą vartojantiems pacientams nėra.

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

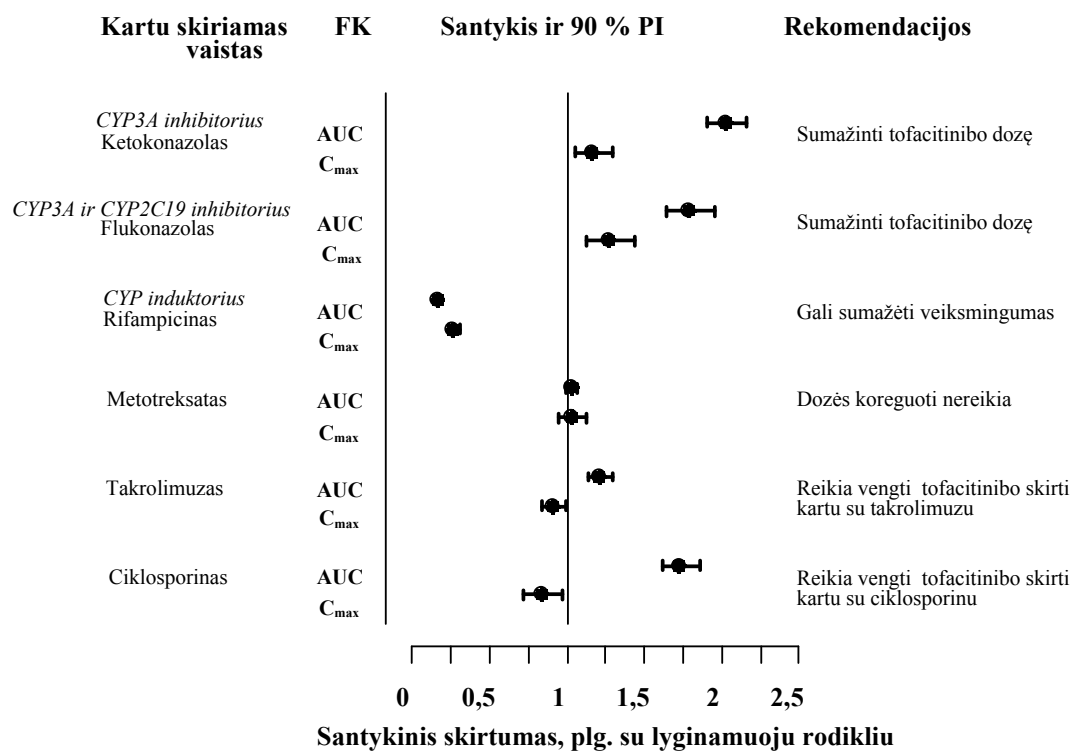
Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis tofacitinibo farmakokinetikai (FK)

Kadangi tofacitinibas metabolizuojamas veikiant CYP3A4, galima sąveika kartu vartojant vaistinius preparatus, slopinančius arba skatinančius CYP3A4. tofacitinibo ekspozicija padidėja jo skiriant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu) arba su vienu arba keliais vaistiniais preparatais, kurie, vartojami kartu, vidutiniškai slopina CYP3A4 ir stipriai slopina CYP2C19 (pvz., flukonazolu) (žr. 4.2 skyrių).

Tofacitinibo ekspozicija sumažėjo jo skiriant kartu su stipriais CYP induktoriais (pvz., rifampicinu). Mažai tikėtina, kad tofacitinibo farmakokinetiką (FK) reikšmingai veiktų vien tik CYP2C19 arba P glikoproteino inhibitoriai.

Skiriant kartu su ketokonazolu (stipriu CYP3A4 inhibitoriumi), flukonazolu (vidutiniu CYP3A4 ir stipriu CYP2C19 inhibitoriumi), takrolimuzu (silpnu CYP3A4 inhibitoriumi) ir ciklosporinu (vidutiniu CYP3A4 inhibitoriumi) padidėjo tofacitinibo AUC, o nuo rifampicino (stipraus CYP induktoriaus) tofacitinibo AUC sumažėjo. Tofacitinibo skiriant kartu su stipriais CYP induktoriais (pvz., rifampicinu) gali išnykti arba sumažėti klinikinis atsakas (žr. 1 pav.). Nerekomenduojama stiprių CYP3A4 induktorių skirti kartu su tofacitinibu. Vartojant kartu su ketokonazolu ir flukonazolu tofacitinibo C_{max} padidėjo, o vartojant kartu su takrolimuzu, ciklosporinu ir rifampicinu – tofacitinibo C_{max} sumažėjo. RA sergantiems pacientams vaisto vartojant kartu su MTX 15–25 mg doze vieną kartą per savaitę, poveikio tofacitinibo FK nenustatyta (žr. 1 pav.).

1 pav. Kitų vaistinių preparatų poveikis tofacitinibo FK



Pastaba: lyginamoji grupė yra vien tik tofacitinibo vartojimas.

^a Pacientams, vartojantiems 10 mg du kartus per parą tofacitinibo dozę, ją reikia sumažinti iki 5 mg du kartus per parą. Pacientams, vartojantiems 5 mg du kartus per parą tofacitinibo dozę, ją reikia sumažinti iki 5 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

Galimas tofacitinibo poveikis kitų vaistinių preparatų FK

Sveikoms savanorėms tofacitinibo skiriant kartu su per burną vartojamais kontraceptikais levonorgestreliu ir etinilestradioliu, poveikio šių vaistų FK nenustatyta.

RA sergantiems pacientams tofacitinibo vartojant kartu su 15–25 mg MTX doze vieną kartą per savaitę, MTX AUC sumažėjo 10 %, o C_{max} – 13 %. Dėl nedidelio MTX ekspozicijos sumažėjimo masto konkrečiam pacientui skirtos MTX dozės keisti nereikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Tinkamų ir gerai kontroliuojamų tofacitinibo vartojimo nėštumo metu tyrimų neatlikta. Nustatyta, kad tofacitinibas sukelia teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams bei neigiamai veikia vaikavimąsi ir jauniklių perinatalinį bei postnatalinį vystymąsi (žr. 5.3 skyrių).

Laikantis atsargumo priemonių tofacitinibo negalima vartoti nėštumo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo tofacitinibu metu ir ne trumpiau kaip 4 savaites po paskutinės vaisto dozės vartojimo.

Žindymas

Nežinoma, ar tofacitinibas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Tofacitinibo išsiskyre į laktuojančių žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Laikantis atsargumo priemonių tofacitinibo negalima vartoti žindymo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Formalių galimo poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta. Tyrimuose su žiurkėmis tofacitinibas neigiamai veikė patelių vaisingumą, bet neveikė patinų vaisingumo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tofacitinibas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Reumatoidinis artritas

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo sunkios infekcijos (žr. 4.4 skyrių). Dažniausios sunkios infekcijos, apie kurias pranešta vartojant tofacitinibo, buvo pneumonija, celiulitas, juostinė pūslelinė (*herpes zoster*), šlapimo takų infekcija, divertikulitas ir apendicitas. Pranešta apie šias oportunistines infekcijas, pasireiškusias vartojant tofacitinibo: TBC ir kitas mikobakterijų sukeltas infekcijas, kriptokokų infekcijas, histoplazmozę, stemplės kandidozę, daugiadermatomę juostinę pūslelinę, citomegalovirusų infekcijas, BK virusų infekcijas ir listeriozę. Kai kurių pacientų liga buvo labiau išplitusi, ne lokalizuota. Gali pasireikšti ir kitų sunkių infekcijų, apie kurias nebuvo pranešta atliekant klinikinius tyrimus (pvz., kokcidioidomikozė).

Atliekant kontroliuojamus klinikinius tyrimus per pirmuosius 3 mėnesius dažniausiai pranešta apie šias nepageidaujamas reakcijas: galvos skausmą, viršutinių kvėpavimo takų infekcijas, nazofaringitą, viduriavimą, pykinimą ir hipertenziją (žr. 6 lentelę, kurioje nepageidaujamos reakcijos į vaistą [NRV] pateiktos pagal visų tyrimų trukmės duomenis).

Atliekant dvigubai koduotus placebo arba MTX kontroliuojamus tyrimus, per pirmuosius 3 mėnesius dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukė 3,8 % tofacitinibo vartojusių pacientų. Dažniausios infekcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, buvo juostinė pūslelinė ir pneumonija.

Psoriazinis artritas

Iš esmės, saugumo duomenys, nustatyti aktyviu PsA sergantiems pacientams, vartojusiems tofacitinibo, atitiko saugumo duomenis, nustatytus RA sergantiems pacientams, vartojusiems tofacitinibo.

Opinis kolitas

Įvadinio gydymo tyrimuose pacientams, vartojusiems tofacitinibo 10 mg du kartus per parą dozę, dažniausiai pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas, nazofaringitas, pykinimas ir artralgija.

Įvadinio ir palaikomojo gydymo tyrimuose tofacitinibo ir placebo gydymo grupėse dažniausiai pasireiškė virškinimo sutrikimų ir infekcijų kategorijų pavojingos nepageidaujamos reakcijos, o pati dažniausia pavojinga nepageidaujama reakcija buvo OK paūmėjimas.

Iš esmės, saugumo duomenys, nustatyti OK sergantiems tofacitinibo vartojusiems pacientams, atitiko saugumo duomenis, nustatytus skiriant tofacitinibo sergantiesiems RA.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau esančioje lentelėje pateiktos NRV pasireiškė RA, PsA ir OK sergančių pacientų klinikinių tyrimų metu ir išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnio kategorijas vartojant šiuos sutartinius terminus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$) arba dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktas mažėjančio sunkumo tvarka.

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą

Organų sistemų klasė	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$	Reti nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$	Labai reti $< 1/10000$	Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija Gripas Juostinė pūslelinė (<i>herpes zoster</i>) Šlapimo takų infekcija Sinusitas Bronchitas Nazofaringitas Faringitas	Tuberkuliozė Divertikulitas Pielonefritas Celiulitas Paprastoji pūslelinė (<i>herpes simplex</i>) Virusinis gastroenteritas Virusinė infekcija	Sepsis Urosepsis Diseminuota TBC Nekrozuojantis fascitas Bakteremija Stafilokokų sukelta bakteremija <i>Pneumocystis</i> <i>jirovecii</i> sukelta pneumonija Pneumokokų sukelta pneumonija Bakterinė pneumonija Encefalitas Atipinių mikobakterijų sukelta infekcija Citomegalovirusų sukelta infekcija Bakterinis artritas	Centrinės nervų sistemos tuberkuliozė Kriptokokų sukeltas meningitas <i>Mycobacterium</i> <i>avium</i> komplekso sukelta infekcija	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Nemelanominis odos vėžys			
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija	Leukopenija Limfopenija Neutropenija			
Imuninės sistemos sutrikimai					Padidėjęs jautrumas vaistui* Angioneurozi- nė edema* Dilgėlinė*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Dislipidemija Hiperlipidemija Dehidratacija			
Psichikos sutrikimai		Nemiga			
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Parestezija			

Organų sistemų klasė	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Reti nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$	Labai reti $< 1/10\ 000$	Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija				
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Dispneja (dusulys) Nosies ančių užgulimas			
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas Vėmimas Viduriavimas Pykinimas Gastritas Dispepsija				
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Kepenų steatozė			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas	Eritema Niežėjimas			
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Raumenų ir skeleto skausmas Sąnarių tinimas Tendinitas			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas Periferinė edema Nuovargis				
Tyrimai	Kreatino fosfokinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas Transaminazių aktyvumo padidėjimas Kepenų funkcijos tyrimo rezultatų pokyčiai Gama gliutamiltansfer azės aktyvumo padidėjimas Kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas Cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas Mažo tankio lipoproteinų kiekio padidėjimas Kūno svorio padidėjimas			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Raiščių patempimas Raumenų įplyšimas			

* Savanoriškų pranešimų duomenys

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Visos infekcijos

Reumatoidinis artritas

Kontroliuojamuose III fazės klinikiniuose tyrimuose per 0–3 gydymo mėnesius infekcijų rodikliai buvo tokie: vien tik tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje (iš viso 616 pacientų) infekcinėmis ligomis susirgo 16,2 % (100 pacientų), o po 10 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje (iš viso 642 pacientai) – 17,9 % (115 pacientų), palyginti su 18,9 % (23 pacientais) placebo grupėje (iš viso 122 pacientai). Kontroliuojamuose III fazės klinikiniuose tyrimuose, kai buvo skiriamas ir bazinis gydymas LMV, per 0–3 gydymo mėnesius infekcijų rodikliai buvo tokie: LMVplius tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje (iš viso 973 pacientai) infekcinėmis ligomis susirgo 21,3 % (207 pacientai), o po 10 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje (iš viso 969 pacientai) – 21,8 % (211 pacientų), palyginti su 18,4 % (103 pacientais) placebo grupėje (iš viso 559 pacientai).

Dažniausiai pranešimų gauta apie viršutinių kvėpavimo takų infekcijas (3,7 %) ir nazofaringitą (3,2 %).

Vartojant tofacitinibo ilgalaikiuose saugumo tyrimuose visų ekspozicijų populiacijoje (iš viso 4 867 pacientai) bendrasis infekcijų pasireiškimo dažnis buvo 46,1 pacientų, kuriems pasireiškė reiškinų, per 100 sutartinių pacientų metų (43,8 pacientų po 5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje ir 47,2 pacientų po 10 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje). Vien tofacitinibo vartojusių pacientų (iš viso 1,750) tarpe šie rodikliai po 5 mg du kartus per parą grupėje buvo 48,9; o po 10 mg du kartus per parą grupėje – 41,9 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų. Kartu su baziniu LMVpreparatą vartojusių pacientų (iš viso 3,117) tarpe rodikliai po 5 mg du kartus per parą grupėje buvo 41,0; o po 10 mg du kartus per parą grupėje – 50,3 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų.

Opinis kolitas

Atsitiktinių imčių 8 savaičių trukmės 2/3 fazės įvadinio gydymo tyrimuose pacientų, sergančių infekcijomis, proporcinė dalis tofacitinibo 10 mg du kartus per parą grupėje buvo 21,1 % (198 pacientai), palyginti su 15,2 % (43 pacientais) placebo grupėje. Atsitiktinių imčių 52 savaičių trukmės 3 fazės palaikomojo gydymo tyrime pacientų, sergančių infekcijomis, proporcinė dalis tofacitinibo 5 mg du kartus per parą grupėje buvo 35,9 % (71 pacientas), o 10 mg du kartus per parą grupėje – 39,8 % (78 pacientai), palyginti su 24,2 % (48 pacientais) placebo grupėje.

Remiantis visa gydymo tofacitinibu patirtimi, dažniausia infekcinė liga, apie kurią pranešta, buvo nazofaringitas, kuriuo sirgo 18,2 % pacientų (211 pacientų).

Remiantis visa gydymo tofacitinibu patirtimi, bendrasis pirminis sergamumas infekcinėmis ligomis siekė 60,3 atvejų per 100 sutartinių pacientų metų (sirgo 49,4 % pacientų, iš viso – 572 pacientai).

Sunkios infekcijos

Reumatoidinis artritas

6 mėnesių ir 24 mėnesių trukmės kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis po 5 mg du kartus per parą vien tofacitinibo vartojusiųjų grupėje buvo 1,7 pacientų, kuriems pasireiškė reiškinų, per 100 sutartinių pacientų metų. Po 0 mg du kartus per parą vien tofacitinibo vartojusiųjų grupėje šis rodiklis buvo 1,6 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų, placebo grupėje šis rodiklis buvo 0 įvykių per 100 sutartinių pacientų metų, o MTX grupėje – 1,9 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų.

6, 12 arba 24 mėnesių trukmės tyrimuose sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis LMV plus tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje buvo 3,6; o po 10 mg du kartus per parą grupėje –

3,4 pacientų, kuriems pasireiškė reiškiniai, per 100 sutartinių pacientų metų, palyginti su 1,7 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų placebo plius LMV grupėje.

Ilgalaikių saugumo tyrimų visų ekspozicijų populiacijoje bendrasis sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje buvo 2,4; o po 10 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje – 3,0 pacientų, kuriems pasireiškė reiškiniai, per 100 sutartinių pacientų metų. Dažniausios sunkios infekcijos buvo pneumonija, juostinė pūslelinė (*herpes zoster*), šlapimo takų infekcija, celiulitas, gastroenteritas ir divertikulitas. Gauta pranešimų apie oportunistinių infekcijų pasireiškimo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Opinis kolitas

Pirminio sergamumo sunkiomis infekcijomis rodikliai ir ligų rūšys OK klinikiniuose tyrimuose buvo panašūs, kaip ir pranešta atliekant RA klinikinius tofacitinibo monoterapijos tyrimus.

Sunkios infekcijos senyviems pacientams

Iš 4,271 paciento, dalyvavusio I–VI RA tyrimuose (žr. 5.1 skyrių), iš viso 608 RA sergantys pacientai buvo 65 metų amžiaus ir vyresni, įskaitant 85 pacientus, kurie buvo 75 metų amžiaus ir vyresni. Sunkių infekcijų dažnis tofacitinibu gydytų 65 metų ir vyresnių pacientų grupėje buvo didesnis nei jaunesnių kaip 65 metų amžiaus grupėje (atitinkamai 4,8 per 100 sutartinių pacientų metų, palyginti su 2,4 per 100 sutartinių pacientų metų). Kadangi paprastai senyviems žmonėms infekcijos pasireiškia dažniau, tokius pacientus reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Kartotinis virusų suaktyvėjimas

Padidintą juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) pasireiškimo riziką gali turėti tofacitinibo vartojantys japonai arba korėjiečiai; ilgą laiką RA sergantys pacientai, anksčiau vartoję du ar daugiau biologinių LMV, arba pacientai, kurių ALS yra mažesnis kaip 1 000 ląstelių/mm³, arba pacientai, vartoję 10 mg du kartus per parą (žr. 4.4 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Limfocitai

Kontroliuojamuose RA klinikiniuose tyrimuose patvirtintų ALS sumažėjimo iki vertės, mažesnės kaip 500 ląstelių/mm³, atvejų pasitaikė 0,3 % pacientų, o ALS tarp 500 ir 750 ląstelių/mm³ atvejų pasitaikė 1,9 % pacientų abejuose po 5 mg du kartus per parą ir po 10 mg du kartus per parą dozių grupėse.

Ilgalaikio saugumo RA tyrimų populiacijoje patvirtintų ALS sumažėjimo iki vertės, mažesnės kaip 500 ląstelių/mm³, atvejų pasitaikė 1,3 % pacientų, o ALS tarp 500 ir 750 ląstelių/mm³ atvejų pasitaikė 8,4 % pacientų abejuose po 5 mg du kartus per parą ir po 10 mg du kartus per parą dozių grupėse.

Patvirtinti mažesnio kaip 750 ląstelių/mm³ ALS atvejai susieti su padidėjusiu sunkių infekcijų pasireiškimo dažniu (žr. 4.4 skyrių).

ALS pokyčiai, stebėti OK klinikiniuose tyrimuose skiriant tofacitinibo, buvo panašūs į pokyčius, nustatytus RA klinikiniuose tyrimuose.

Neutrofilai

Kontroliuojamuose RA klinikiniuose tyrimuose patvirtintų ANS sumažėjimo iki vertės, mažesnės kaip 1 000 ląstelių/mm³, atvejų pasitaikė 0,08 % pacientų abejuose po 5 mg du kartus per parą ir po 10 mg du kartus per parą dozių grupėse. Patvirtintų ANS sumažėjimo iki vertės, mažesnės kaip 500 ląstelių/mm³, atvejų nė vienoje grupėje nenustatyta. Aiškaus ryšio tarp neutropenijos ir sunkių infekcijų išsivystymo nenustatyta.

Ilgalaikio saugumo RA tyrimų populiacijoje patvirtintų ANS sumažėjimo atvejų pobūdis ir dažnis išliko panašus kaip kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose (žr. 4.4 skyrių).

ANS pokyčiai, stebėti OK klinikiniuose tyrimuose skiriant tofacitinibą, buvo panašūs į pokyčius, nustatytus RA klinikiniuose tyrimuose.

Kepenų fermentų tyrimai

RA sergantiems pacientams pasitaikė nedažnų kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo daugiau kaip 3 kartus nuo viršutinės normos ribos (3x VNR) patvirtintų atvejų. Tiems pacientams, kuriems padidėjo kepenų fermentų aktyvumas, buvo keičiamas gydymo režimas, pvz., sumažinta kartu vartojamų LMV dozė, sustabdomas tofacitinibo vartojimas arba sumažinama tofacitinibo dozė, ir dėl to kepenų fermentų aktyvumas sumažėjo arba pasiekė normą.

Kontroliuojamoje RA III fazės monoterapijos tyrimo dalyje (0–3 mėnesiai), (I tyrimas, žr. 5.1 skyrių), ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 1,65 %, 0,41 % ir 0 % pacientų, atitinkamai vartojančių placebo, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. Šiame tyrime AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 1,65 %, 0,41 % ir 0 % pacientų, atitinkamai vartojančių placebo, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą.

RA III fazės monoterapijos tyrime (0–24 mėnesiai), (VI tyrimas, žr. 5.1 skyrių), ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 7,1 %, 3,0 % ir 3,0 % pacientų, atitinkamai vartojančių MTX, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. Šiame tyrime AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 3,3 %, 1,6 % ir 1,5 % pacientų, atitinkamai vartojančių MTX, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą.

Kontroliuojamoje RA III fazės tyrimų su baziniu gydymu LMV dalyje (0–3 mėnesiai), (II–V tyrimai, žr. 5.1 skyrių), ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 0,9 %, 1,24 % ir 1,14 % pacientų, atitinkamai vartojančių placebo, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. Šiuose tyrimuose AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 0,72 %, 0,5 % ir 0,31 % pacientų, atitinkamai vartojančių placebo, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą.

Ilgalaikiuose tęstiniuose RA monoterapijos tyrimuose ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 1,1 % ir 1,4 % pacientų, atitinkamai vartojusių tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas <1,0 % pacientų abejose tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą grupėse.

Ilgalaikiuose tęstiniuose RA bazinio gydymo LMV tyrimuose ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 1,8 % ir 1,6 % pacientų, atitinkamai vartojusių tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas <1,0 % pacientų abejose tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą grupėse.

Kepenų fermentų testų pokyčiai, stebėti OK klinikiniuose tyrimuose skiriant tofacitinibo, buvo panašūs į pokyčius, nustatytus RA klinikiniuose tyrimuose.

Lipidai

Kontroliuojamuose dvigubai koduotuose RA klinikiniuose tyrimuose lipidų rodmenys (bendrasis cholesterolis, MTL cholesterolis, DTL cholesterolis, trigliceridai) pirmiausia buvo įvertinti praėjus 1 mėnesiui po gydymo tofacitinibu pradžios. Tuo laiku nustatytas rodmenų padidėjimas, kuris išliko stabilus ir toliau.

Lipidų rodmenų pokyčio nuo pirminio vertinimo iki tyrimo pabaigos (6–24 mėnesių) duomenų, gautų kontroliuojamuose RA tyrimuose, santrauka pateikta toliau:

- 12-ąjį mėnesį vidutinė MTL cholesterolio koncentracijos vertė padidėjo 15 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje ir 20 % – tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje, o 24-ąjį mėnesį ši vertė padidėjo 16 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje ir 19 % – tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje.
- 12-ąjį mėnesį vidutinė DTL cholesterolio vertė padidėjo 17 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje ir 18 % – tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje, o 24-ąjį mėnesį ši vertė padidėjo 19 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje ir 20 % – tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje.

Nutraukus gydymą tofacitinibu, lipidų vertės grįždavo į pirminio įvertinimo lygį.

Vidutinės MTL cholesterolio / DTL cholesterolio santykio vertės ir apolipoproteino B (ApoB) / ApoA1 santykio vertės tofacitinibu gydytiems pacientams iš esmės nepakito.

Kontroliuojamame RA klininiame tyrime padidėjusias MTL cholesterolio ir ApoB vertes pavyko sumažinti iki prieš gydymą buvusių verčių paskyrus gydymą statiniais.

Ilgalaikio saugumo RA tyrimų populiacijose lipidų rodmenų padidėjimas išliko panašus kaip nustatytasis kontroliuojamuose klininiuose tyrimuose.

Lipidų pokyčiai, stebėti OK klininiuose tyrimuose skiriant tofacitinibo, buvo panašūs į pokyčius, nustatytus RA klininiuose tyrimuose.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus rekomenduojama stebėti pacientą, ar nepasireiškė nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų. Specifinio priešnuodžio tofacitinibo perdozavimo atveju nėra. Reikia taikyti simptominių ir palaikomąjį gydymą.

Farmakokinetiniai duomenys skiriant vienkartinę iki 100 mg (įskaitytinai) dozes sveikiems savanoriams rodo, kad daugiau kaip 95 % suvartotos dozės turėtų išsiskirti per 24 valandas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinės grupės: imunosupresantai, selektyvieji imunosupresantai, ATC kodas: L04AA29

Veikimo mechanizmas

Tofacitinibas – tai stiprus selektyvusis JAK grupės kinazių inhibitorius. Atliekant imunofermentinius tyrimus nustatyta, kad tofacitinibas slopina JAK1, JAK2, JAK3 ir kiek silpniau – TyK2. Be to, tofacitinibas ypač selektyviai veikia kitų žmogaus genomo kinazių atžvilgiu. Žmogaus ląstelėse tofacitinibas daugiausia slopina heterodimerinių citokinų receptorių signalų perdavimą per JAK3 ir (arba) JAK1 ir pasižymi funkcinio selektyvumu prieš citokinų receptorių, perduodančius signalus JAK2 poromis. Slopindamas JAK1 ir JAK3 tofacitinibas silpnina interleukinų (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) ir I bei II tipo interferonų signalų perdavimo mechanizmus ir taip moduliuoja imuninį bei uždegiminį atsaką.

Farmakodinaminis poveikis

Iki 6 mėnesių trukmės gydymas tofacitinibu RA sergantiems pacientams susietas su nuo dozės priklausomu cirkuliuojančių CD16/56+ natūraliųjų kilerių (NK) ląstelių skaičiaus sumažėjimu, o maksimalus sumažėjimas apskaičiuotas maždaug po 8–10 savaičių nuo gydymo pradžios. Šie pokyčiai paprastai atsistatydavo per 2–6 savaites po gydymo nutraukimo. Gydymas tofacitinibu susietas su nuo dozės priklausomu B ląstelių skaičiaus padidėjimu. Cirkuliuojančių T limfocitų skaičiaus ir T limfocitų potipių (CD3+, CD4+ ir CD8+) pokyčiai buvo maži ir nenuoseklūs.

Po ilgalaikio gydymo (gydymo tofacitinibu trukmės mediana buvo maždaug 5 metai) CD4+ ir CD8+ ląstelių skaičiaus sumažėjimo mediana buvo atitinkamai 28 % ir 27 %, palyginti su pirminiu

vertinimu. Nors iš pradžių trumpai pavartojus vaisto pastebėtas CD16/56+ NK ląstelių skaičiaus sumažėjimas, vėliau šio skaičiaus padidėjimo, palyginti su pirminiu vertinimu, mediana buvo 73 %. Ilgą laiką vartojant tofacitinibo, CD19+ B ląstelių skaičius daugiau nedidėjo. Visi šie limfocitų potipių pakitimai grįžo į pirminio vertinimo lygį kuriam laikui nutraukus gydymą. Sunkių arba oportunistinių infekcijų arba juostinės pūslelinės pasireiškimo ryšio su limfocitų potipių skaičiumi įrodymų nerasta (apie absoliučiojo limfocitų skaičiaus stebėjimą žr. 4.2 skyriuje).

Bendroji IgG, IgM ir IgA koncentracija serume per 6 mėnesių trukmės tofacitinibo vartojimą RA sergantiems pacientams kito mažai ir nepriklausomai nuo dozės; panašus procesas nustatytas ir placebo grupėje, todėl tai rodo, kad vaistas neslopina sisteminio humoralinio imuniteto.

RA sergantiems pacientams vartojant tofacitinibo nustatytas staigus C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracijos serume sumažėjimas, išlikęs visą vaisto vartojimo laikotarpį. CRB koncentracijos pokytis, sukeltas gydymo tofacitinibu, iš dalies išliko 2 savaites po gydymo nutraukimo. Tai rodo, kad farmakodinaminis vaisto veikimas išlieka ilgiau nei jo pusėjimo trukmė.

Skiepijimo tyrimai

Kontroliuojamame klininiame tyrime su RA sergančiais pacientais, pradedančiais vartoti po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą arba placebo, asmenų, kuriems nustatytas atsakas į gripo vakciną, skaičius abeiose grupėse buvo panašus: tofacitinibo – 57 %, o placebo – 62 %. Asmenų, kuriems nustatytas atsakas į polisacharidinę pneumokokų vakciną, skaičius buvo toks: 32 % pacientų, vartojusių tofacitinibo ir MTX; 62 % vartojusių tik tofacitinibo; 62 % vartojusių tik MTX ir 77 % vartojusių placebo. Šių radinių klinikinė reikšmė nežinoma, tačiau panašūs rezultatai gauti ir atskirame skiepijimo gripo ir polisacharidinėmis pneumokokų vakcinomis tyrime su pacientais, ilgą laiką vartojančiais po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą.

Kontroliuojamas tyrimas atliktas su RA sergančiais pacientais, baziniam gydymui vartojančiais MTX ir paskiepytais gyvų susilpnintų virusų vakcina (Zostavax[®]) 2–3 savaites prieš pradedant 12 savaičių trukmės gydymo kursą po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą arba placebo. 6-ąją savaitę humoralinio ir ląstelinio atsako į VZV įrodymų nustatyta ir tofacitinibo, ir placebo grupėse. Šis atsakas buvo panašus į stebėtąjį sveikiems 50 metų amžiaus ir vyresniems savanoriams. Vieno paciento, kuris nebuvo sirgęs VZV infekcija ir kuriam nebuvo nustatyta antikūnų prieš VZV atliekant pirminį vertinimą, organizme per 16 parų po skiepijimo išplito vakcinoje naudota VZV padermė. Tofacitinibo vartojimas buvo nutrauktas ir pacientas pasveiko po gydymo standartinėmis antivirusinių vaistų dozėmis. Paskui tam pacientui nustatytas tvirtas, nors ir uždelstas, humoralinis ir ląstelinis atsakas į vakciną (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Reumatooidinis artritas

Tofacitinibo veiksmingumas ir saugumas vertinti atliekant 6 atsitiktinių imčių dvigubai koduotus kontroliuojamus daugiacentrius klinikinius tyrimus su vyresniais kaip 18 metų pacientais, kuriems aktyvus RA diagnozuotas pagal JAV Reumatologijos kolegijos (angl. *American College of Rheumatology*, ACR) kriterijus. 7 lentelėje pateikiama informacija apie atitinkamą tyrimo struktūrą ir populiacijos savybes.

7 lentelė. III fazės po 5 mg ir 10 mg tofacitinibo du kartus per parą dozių klinikiniai tyrimai su RA sergančiais pacientais

Tyrimai	I tyrimas („ORAL Solo“)	II tyrimas („ORAL Sync“)	III tyrimas („ORAL Standard“)	IV tyrimas („ORAL Scan“)	V tyrimas („ORAL Step“)	VI tyrimas („ORAL Start“)	VII tyrimas („ORAL Strategy“)
Populiacija	NA į LMV	NA į LMV	NA į MTX	NA į MTX	NA į TNFi	Negydyti MTX ^a	NA į MTX
Kontrolinė grupė	Placebas	Placebas	Placebas	Placebas	Placebas	MTX	MTX, ADA
Bazinis gydymas	Jokio ^b	įsLMV	MTX	MTX	MTX	Jokio ^b	3 lygiagrečios grupės: • tofacitinibo monoterapija • tofacitinibas + MTX • ADA + MTX
Pagrindinės ypatybės	Monoterapija	Įvairūs įsLMV	Veiklusis palyginamasis preparatas (ADA)	Rentgenograma	NA į TNFi	Monoterapija, veiklusis palyginamasis preparatas (MTX), rentgenograma	Tofacitinibas su MTX ir be jo, palyginti su gydymu ADA su MTX
Gydytų pacientų skaičius	610	792	717	797	399	956	1 146
Bendroji tyrimo trukmė	6 mėnesiai	1 metai	1 metai	2 metai	6 mėnesiai	2 metai	1 metai
Jungtinės pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys ^c	3 mėnuo: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ENG) <2,6	6 mėnuo: ACR20 DAS28-4(ENG) <2,6 3 mėnuo: HAQ-DI	6 mėnuo: ACR20 DAS28-4(ENG) <2,6 3 mėnuo: HAQ-DI	6 mėnuo: ACR20 mBŠR DAS28-4(ENG) <2,6 3 mėnuo: HAQ-DI	3 mėnuo: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ENG) <2,6	6 mėnuo: mBŠR ACR70	6 mėnuo: ACR50
Privalomojo placebo pakeitimo 5 mg arba 10 mg tofacitinibo doze du kartus per parą laikas	3 mėnuo	6 mėnuo (placebą vartojantys asmenys, kuriems sutinusių ir skausmingų sąnarių rodikliai pagerėjo <20 %, pradėjo vartoti tofacitinibo 3-įjį mėnesį)			3 mėnuo	NT	NT

^a. ≤3 dozių per savaitę (anksčiau nevartoję MTX).

^b. Buvo leidžiama vartoti vaistus nuo maliarijos.

^c. Jungtinės pagrindinės vertinamosios baigtys yra tokios: vidutinis mBŠR pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu; asmenų, pasiekusių ACR20 arba ACR70 atsaką, dalis procentais; vidutinis HAQ-DI pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu; asmenų, pasiekusių DAS28-4(ENG) <2,6 būklę (remisiją), dalis procentais. mBŠR = modifikuotas bendrasis Šarpo (*Sharp*) rodiklis; ACR20(70) = ≥20 % (≥70 %) pagerėjimas pagal JAV Reumatologijos kolegijos (angl. ACR) skalę; DAS28 = ligos aktyvumo rodiklis pagal 28 sąnarius (angl. *Disease*

Activity Score); ENG = eritrocitų nusėdimo greitis; HAQ-DI = negalios rodiklis pagal sveikatos būklės vertinimo klausimyną (angl. *Health Assessment Questionnaire - Disability Index*); LMV = ligos eigą modifikuojantys vaistai; NA = nepakankamas atsakas; įsLMV = įprastiniai sintetiniai LMV; TNFi = tumoro nekrozės faktoriaus inhibitorius; NT = netaikoma, ADA = adalimumabas, MTX = metotreksatas

Klinikinis atsakas

Atsakas pagal ACR

Tofacitinibu gydytų pacientų, pasiekusių ACR20, ACR50 ir ACR70 atsaką tyrimuose „ORAL Solo“, „ORAL Sync“, „ORAL Standard“, „ORAL Scan“, „ORAL Step“, „ORAL Start“ ir „ORAL Strategy“, dalis procentais pateikta 8 lentelėje. Visuose tyrimuose pacientams, gydytiems po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, 3-įjį ir 6-ąjį mėnesį statistiškai reikšmingai pagerėjo ACR20, ACR50 ir ACR70 atsako rodikliai, palyginti su placebo poveikiu (arba palyginti su MTX tyrime „ORAL Start“).

Atliekant „ORAL Strategy“ atsakas į gydymą 5 mg tofacitinibo du kartus per parą + MTX skaitine prasme buvo panašus, palyginti su 40 mg adalimumabo + MTX, ir abiem šiais režimais gauti aukštesni skaitiniai rezultatai, nei skiriant 5 mg tofacitinibo du kartus per parą.

Gydymo poveikis pacientams buvo panašus nepaisant reumatoidinio faktoriaus buvimo, amžiaus, lyties, rasės ar ligos būklės. Poveikis pasireiškė greitai (tyrimuose „ORAL Solo“, „ORAL Sync“ ir „ORAL Step“ jau 2-ąją savaitę) ir atsako mastas tęsiant gydymą didėjo. Visuose tyrimuose pacientams, gydytiems po 5 mg arba 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, didėjo ne tik bendrasis atsako rodiklis pagal ACR, bet ir, palyginti su pirminio vertinimo vertėmis, nuosekliai didėjo atskiri atsako pagal ACR komponentai: skausmingų ir sutinusių sąnarių skaičius; paciento ir gydytojo įvertintas bendrasis būklės įvertis; negalios rodiklis; skausmo įvertis ir CRB vertė, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo plius MTX arba kitus LMV.

8 lentelė. Pacientų, kuriems nustatytas atsakas pagal ACR, dalis (%)

„ORAL Solo“: nepakankamai reagavę į gydymą LMV				
Vertina- moji baigtis	Laikas	Placebas N = 122	Tofacitinibo monoterapija, po 5 mg du kartus per parą N = 241	Tofacitinibo monoterapija, po 10 mg du kartus per parą N = 243
ACR20	3 mėnuo	26	60***	65***
	6 mėnuo	NT	69	71
ACR50	3 mėnuo	12	31***	37***
	6 mėnuo	NT	42	47
ACR70	3 mėnuo	6	15*	20***
	6 mėnuo	NT	22	29
„ORAL Sync“: nepakankamai reagavę į gydymą LMV				
Vertina- moji baigtis	Laikas	Placebas + LMV (vienas arba keli) N = 158	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + LMV (vienas arba keli) N = 312	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + LMV (vienas arba keli) N = 315
ACR20	3 mėnuo	27	56***	63***
	6 mėnuo	31	53***	57***
	12 mėnuo	NT	51	56
ACR50	3 mėnuo	9	27***	33***
	6 mėnuo	13	34***	36***
	12 mėnuo	NT	33	42
ACR70	3 mėnuo	2	8**	14***
	6 mėnuo	3	13***	16***
	12 mėnuo	NT	19	25

„ORAL Standard“: nepakankamai reagavę į gydymą MTX					
Vertina- moji baigtis	Laikas	Placebas	Tofacitinibo du kartus per parą + MTX		40 mg adalimumabo K2S + MTX
		N = 105	5 mg N = 198	10 mg N = 197	N = 199
ACR20	3 mėnuo	26	59***	57***	56***
	6 mėnuo	28	51***	51***	46**
	12 mėnuo	NT	48	49	48
ACR50	3 mėnuo	7	33***	27***	24***
	6 mėnuo	12	36***	34***	27**
	12 mėnuo	NT	36	36	33
ACR70	3 mėnuo	2	12**	15***	9*
	6 mėnuo	2	19***	21***	9*
	12 mėnuo	NT	22	23	17
„ORAL Scan“: nepakankamai reagavę į gydymą MTX					
Vertina- moji baigtis	Laikas	Placebas + MTX N = 156	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX N = 316	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX N = 309	
ACR20	3 mėnuo	27	55***	66***	
	6 mėnuo	25	50***	62***	
	12 mėnuo	NT	47	55	
	24 mėnuo	NT	40	50	
ACR50	3 mėnuo	8	28***	36***	
	6 mėnuo	8	32***	44***	
	12 mėnuo	NT	32	39	
	24 mėnuo	NT	28	40	
ACR70	3 mėnuo	3	10**	17***	
	6 mėnuo	1	14***	22***	
	12 mėnuo	NT	18	27	
	24 mėnuo	NT	17	26	
„ORAL Step“: nepakankamai reagavę į gydymą TNF inhibitoriais					
Vertina- moji baigtis	Laikas	Placebas + MTX N = 132	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX N = 133	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX N = 134	
ACR20	3 mėnuo	24	41*	48***	
	6 mėnuo	NT	51	54	
ACR50	3 mėnuo	8	26***	28***	
	6 mėnuo	NT	37	30	
ACR70	3 mėnuo	2	14***	10*	
	6 mėnuo	NT	16	16	

„ORAL Start“: anksčiau negydyti MTX				
Vertinama- moji baigtis	Laikas	MTX N = 184	Tofacitinibo monoterapija, po 5 mg du kartus per parą N = 370	Tofacitinibo monoterapija, po 10 mg du kartus per parą N = 394
ACR20	3 mėnuo	52	69***	77***
	6 mėnuo	51	71***	75***
	12 mėnuo	51	67**	71***
	24 mėnuo	42	63***	64***
ACR50	3 mėnuo	20	40***	49***
	6 mėnuo	27	46***	56***
	12 mėnuo	34	49**	55***
	24 mėnuo	28	48***	49***
ACR70	3 mėnuo	5	20***	26***
	6 mėnuo	12	25***	37***
	12 mėnuo	15	28**	38***
	24 mėnuo	15	34***	37***
„ORAL Strategy“: netinkamai reagavę į gydymą MTX				
Vertinamoj i baigtis	Laikas	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą N = 384	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX N = 376	Adalimumabas + MTX N = 386
ACR20	3 mėn.	62,50	70,48†	69,17
	6 mėn.	62,84	73,14†	70,98
	12 mėn.	61,72	70,21†	67,62
ACR50	3 mėn.	31,51	40,96†	37,31
	6 mėn.	38,28	46,01†	43,78
	12 mėn.	39,31	47,61†	45,85
ACR70	3 mėn.	13,54	19,41†	14,51
	6 mėn.	18,23	25,00†	20,73
	12 mėn.	21,09	28,99†	25,91

*p < 0,05; **p < 0,001; ***p < 0,0001, palyginti su placebo (palyginti su MTX tyrime „ORAL Start“);

†p < 0,05 – 5 mg tofacitinibo + MTX, palyginti su 5 mg tofacitinibo tyrime „ORAL Strategy“ (normalios p vertės be dauginių palyginimų korekcijos);

K2S = kas antrą savaitę; N = asmenų, kurių duomenys įtraukti į analizę, skaičius; ACR20 / ACR50 / ACR70 = ≥20, 50, 70 % pagerėjimas pagal ACR skalę; NT = netaikoma; MTX = metotreksatas.

Atsakas pagal DAS28-4(ENG)

III fazės tyrimuose pacientų vidutinis ligos aktyvumo rodiklis (DAS28-4(ENG)) pirminio vertinimo metu buvo 6,1–6,7. DAS28-4(ENG) rodiklio sumažėjimas 3-įjį mėnesį, palyginti su pirminiu vertinimu (vidutinis pagerėjimas), pacientams, gydytiems po 5 mg doze du kartus per parą, siekė nuo 1,8 iki 2,0; o 10 mg grupėje – nuo 1,9 iki 2,2; šio rodiklio sumažėjimas buvo reikšmingas palyginti su placebo gydytais pacientais (0,7–1,1). Pacientų, pasiekusių klinikinę remisiją pagal DAS28 (DAS28-4(ENG) < 2,6), dalis tyrimuose „ORAL Step“, „ORAL Sync“ ir „ORAL Standard“ nurodyta 9 lentelėje.

9 lentelė. Asmenų, pasiekusių DAS28-4(ENG) < 2,6 remisiją, skaičius (%) 3-įjį ir 6-ąjį mėnesiais

	Laikas	N	%
„ORAL Step“: nepakankamai reagavę į gydymą TNF inhibitoriais			
Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX	3 mėnuo	133	6
Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX	3 mėnuo	134	8*
Placebas + MTX	3 mėnuo	132	2
„ORAL Sync“: nepakankamai reagavę į gydymą LMV			
Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą	6 mėnuo	312	8*
Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą	6 mėnuo	315	11***
Placebas	6 mėnuo	158	3
„ORAL Standard“: nepakankamai reagavę į gydymą MTX			
Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX	6 mėnuo	198	6*
Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX	6 mėnuo	197	11***
Adalimumabas 40 mg s.c. K2S	6 mėnuo	199	6*
Placebas + MTX	6 mėnuo	105	1

*p < 0,05; ***p < 0,0001, palyginti su placebo; K2S = kas antrą savaitę; N = asmenų, kurių duomenys įtraukti į analizę, skaičius; DAS28 = ligos aktyvumo skalė pagal 28 sąnarius; ENG = eritrocitų nusėdimo greitis.

Radiografinis atsakas

Tyrimuose „ORAL Scan“ ir „ORAL Start“ sąnarių struktūros pažaidos progresavimo slopinimas 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesiais buvo vertintas radiografiniu būdu ir išreikštas kaip vidutinis mBŠR ir jo komponentų, erozijos rodiklio ir sąnarinio tarpo siaurėjimo (STS) rodiklio pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu.

Tyrimo „ORAL Scan“ skiriant po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą ir bazinį gydymą MTX, 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesiais nustatytas reikšmingai didesnis sąnarių struktūros pažaidos slopinimas, palyginti su gydymu placebo plius MTX. Skiriant po 5 mg tofacitinibo dozę du kartus per parą ir MTX nustatytas panašus poveikis vidutiniam struktūros pažaidos progresavimui (statistiškai nereikšmingas). Erozijų ir STS rodikliai atitiko bendruosius rezultatus.

Placebo plius MTX grupėje 6-ąjį mėnesį progresavimo (kai mBŠR pokytis lygus 0,5 arba mažesnis) radiografiškai nenustatyta 78 % pacientų, palyginti su 89 % ir 87 % pacientų, gydytų atitinkamai po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo (plius MTX) du kartus per parą (abu šie rezultatai reikšmingai geresni, palyginti su gydymu placebo plius MTX).

Tyrimo „ORAL Start“ 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesį tofacitinibo monoterapija reikšmingai stipriau slopino sąnarių struktūros pažaidos progresavimą, palyginti su MTX, kaip parodyta 10 lentelėje. Šis poveikis išsilaikė ir 24-ąjį mėnesį. Erozijų ir STS rodiklių analizės atitiko bendruosius rezultatus.

MTX grupėje 6-ąjį mėnesį progresavimo radiografiškai nenustatyta 70 % pacientų, palyginti su 83 % ir 90 % pacientų, gydytų atitinkamai po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą. Abu šie rezultatai reikšmingai geresni, palyginti su gydymu MTX.

10 lentelė. Radiografiniai pokyčiai 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesiais

„ORAL Scan“: nepakankamai reagavę į gydymą MTX					
	Placebas + MTX N = 139 Vidurkis (SN)^a	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX N = 277 Vidurkis (SN)^a	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo^b (PI)	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX N = 290 Vidurkis (SN)^a	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo^b (PI)
mBŠR ^c					
Pirminis vertinimas	33 (42)	31 (48)	–	37 (54)	–
6 mėnuo	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	–0,3 (–0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	–0,4 (–0,8; 0,0)
12 mėnuo	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“: anksčiau negydyti MTX					
	MTX N = 168 Vidurkis (SN)^a	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą N = 344 Vidurkis (SN)^a	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vidutinis skirtumas, palyginti su MTX^d (PI)	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą, N = 368 Vidurkis (SN)^a	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą vidutinis skirtumas, palyginti su MTX^d (PI)
mBŠR ^c					
Pirminis vertinimas	16 (29)	20 (41)	–	19 (39)	–
6 mėnuo	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	–0,7 (–1,0; –0,3)	0,0 (1,2)	–0,8 (–1,2; –0,4)
12 mėnuo	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	–0,9 (–1,4; –0,4)	0,0 (1,5)	–1,3 (–1,8; –0,8)

^a SN = standartinis nuokrypis

^b Mažiausiųjų kvadratų skirtumas: tofacitinibas minus placebo (95 % PI = 95 % pasikliautinis intervalas)

^c 6-ojo ir 12-ojo mėnesio duomenys – tai vidutinis pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu

^d Mažiausiųjų kvadratų skirtumas: tofacitinibas minus MTX (95 % PI = 95 % pasikliautinis intervalas)

Atsakas pagal fizinę funkciją ir su sveikata susijusios išeitys

Tofacitinibo skiriant vieno arba kartu su MTX nustatytas fizinės funkcijos pagerėjimas vertinant pagal HAQ-DI. Pacientams, vartojusiems po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, nustatytas reikšmingai didesnis fizinės funkcijos pagerėjimas, palyginti su pirminiu vertinimu, nei placebo grupėje 3-ąjį mėnesį (tyrimai „ORAL Solo“, „ORAL Sync“, „ORAL Standard“ ir „ORAL Step“) bei 6-ąjį mėnesį (tyrimai „ORAL Sync“ ir „ORAL Standard“). Tyrimuose „ORAL Solo“ ir „ORAL Sync“ po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą vartojusiems pacientams jau 2-ąją savaitę nustatytas reikšmingai didesnis fizinės funkcijos pagerėjimas, palyginti su placebo. HAQ-DI pokyčiai, palyginti su pirminiu vertinimu, nustatyti tyrimuose „ORAL Standard“, „ORAL Step“ ir „ORAL Start“, pateikti 11 lentelėje.

11 lentelė. Vidutinis HAQ-DI pokytis pagal MK, palyginti su pirminiu vertinimu, 3-iajį mėnesį

Placebas + MTX	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX	Adalimumabas 40 mg K2S + MTX
„ORAL Standard“: nepakankamai reagavę į gydymą MTX			
N = 96	N = 185	N = 183	N = 188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
„ORAL Step“: nepakankamai reagavę į gydymą TNF inhibitoriais			
N = 118	N = 117	N = 125	NT
-0,18	-0,43***	-0,46***	NT
Placebas + LMV (vienas arba keli)	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + LMV (vienas arba keli)	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + LMV (vienas arba keli)	
„ORAL Sync“: nepakankamai reagavę į gydymą LMV			
N = 147	N = 292	N = 292	NT
-0,21	-0,46***	-0,56***	NT

*** p < 0,0001; tofacitinibas, palyginti su placebo MTX; MK = mažiausieji kvadratai, N = pacientų skaičius, K2S = kas antrą savaitę, NT = netaikoma; HAQ-DI = negalios rodiklis pagal sveikatos būklės vertinimo klausimyną

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo įvertinta atlikus trumpąją sveikatos būklės apklausą (angl. *Short Form (SF) 36*). Pacientams, tyrimuose „ORAL Solo“, „ORAL Scan“, „ORAL Step“ vartojusiems po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, 3-iajį mėnesį nustatytas reikšmingai didesnis nei placebo grupėje būklės visose 8 skalės srityse pagerėjimas ir pagerėjimas pagal fizinių komponentų suvestinės bei psichinių komponentų suvestinės rodiklius, palyginti su pirminiu vertinimu. Tyrime „ORAL Scan“ vidutinis pagerėjimas pagal SF-36 tofacitinibu gydytiems pacientams išliko iki 12 mėnesių.

Nuovargio pagerėjimas visuose tyrimuose 3-iajį mėnesį vertintas pagal lėtinių ligų gydymo funkcinio vertinimo nuovargio atžvilgiu (angl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F*) skalę. Visuose 5 tyrimuose pacientams, vartojusiems po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, nustatytas reikšmingai didesnis nuovargio įverčio pagerėjimas, palyginti su pirminiu vertinimu, nei placebo grupėje. Tyrimuose „ORAL Standard“ ir „ORAL Scan“ vidutinis pagerėjimas pagal FACIT-F skalę tofacitinibu gydytiems pacientams išliko iki 12 mėnesių.

Miego kokybės pagerėjimas visuose tyrimuose 3-iajį mėnesį buvo vertinamas pagal medicininių išeičių miego atžvilgiu vertinimo (angl. *Medical Outcomes Study-Sleep, MOS-Sleep*) miego sutrikimų I ir II rodiklių suvestinės skales. Tyrimuose „ORAL Sync“, „ORAL Standard“ ir „ORAL Scan“ pacientams, vartojusiems po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, nustatytas reikšmingai didesnis pagerėjimas pagal abi skales, palyginti su pirminiu vertinimu, nei placebo grupėje. Tyrimuose „ORAL Standard“ ir „ORAL Scan“ vidutinis pagerėjimas pagal abi skales tofacitinibu gydytiems pacientams išliko iki 12 mėnesių.

Klinikinio atsako trukmė

Tyrimuose, trukusiuose iki dvejų metų, poveikio trukmė vertinta pagal ACR20, ACR50, ACR70 atsako rodiklius. Pokytis pagal HAQ-DI vidurkį ir DAS28-4(ENG) išliko abejuose gydymo tofacitinibu grupėse iki tyrimų pabaigos.

Gydymo tofacitinibu veiksmingumo išlikimo iki 7 metų įrodymai taip pat gauti viename tebevykstančiame ir viename baigtame atvirajame ilgalaikiame stebėjimo tyrime.

Psoriazinis artritas

Tofacitinibo saugumas ir veiksmingumas įvertinti 2 atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais III fazės tyrimais su suaugusiais pacientais, sergančiais aktyviu PsA (turinčiais

≥ 3 sutinčius ir ≥ 3 skausmingus sąnarius). Pagal reikalavimus pacientams atrankos vizito metu turėjo būti nustatyta aktyvi plokštelinė psoriazė. Abiejų tyrimų pirminės vertinamosios baigtys buvo atsako pagal ACR20 dažnis ir HAQ-DI pokytis nuo pirminio vertinimo 3-įjį mėnesį.

Tyrimo PsA-I (OPAL BROADEN) vertinti 422 pacientai, nepakankamai reagavę į ankstesnį gydymą (dėl neveiksmingumo arba netoleravimo) įsLMV (92,7 % pacientų buvo vartoję MTX); 32,7 % šiame tyrime dalyvavusių pacientų nepakankamai reagavo į gydymą > 1 įsLMV arba 1 įsLMV ir taikiniu sintetiniu LMV (tsLMV). OPAL BROADEN tyrime neleista dalyvauti asmenims, anksčiau vartojusiems TNF inhibitorių. Visi pacientai kartu turėjo vartoti 1 įsLMV; 83,9 % pacientų kartu vartojo MTX, 9,5 % kartu vartojo sulfasalaziną ir 5,7 % kartu vartojo leflunomidą. Sirgimo PsA trukmės mediana buvo 3,8 metų. Pirminio vertinimo metu 79,9 % pacientų sirgo entezitu, o 56,2 % – daktilitu. Pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti tiriamojo vaisto, 12 mėnesių vartojo tofacitinibo 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo 10 mg du kartus per parą. Pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti placebo, 3-įjį mėnesį koduotu būdu paskirti į tofacitinibo 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo 10 mg du kartus per parą grupę ir vaisto vartojo iki 12-ojo mėnesio. Pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti adalimumabą (kontrolės veikliąja medžiaga grupė), 12 mėnesių vartojo 40 mg šio vaisto, leidžiamo po oda kas 2 savaites.

Tyrimo PsA-II (OPAL BEYOND) vertinti 394 pacientai, nutraukę gydymą TNF inhibitoriumi dėl neveiksmingumo arba netoleravimo; 36,0 % jų nepakankamai reagavo į ankstesnį gydymą > 1 biologiniu LMV. Visi pacientai kartu turėjo vartoti 1 įsLMV; 71,6 % pacientų kartu vartojo MTX, 15,7 % pacientų kartu vartojo sulfasalaziną ir 8,6 % pacientų kartu vartojo leflunomidą. Sirgimo PsA trukmės mediana buvo 7,5 metų. Pirminio vertinimo metu 80,7 % pacientų sirgo entezitu, o 49,2 % – daktilitu. Pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti tiriamojo vaisto, 6 mėnesius vartojo tofacitinibo 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo 10 mg du kartus per parą. Pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti placebo, 3-įjį mėnesį koduotu būdu paskirti į tofacitinibo 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo 10 mg du kartus per parą grupę ir vaisto vartojo iki 6-ojo mėnesio.

Požymiai ir simptomai

Vartojant tofacitinibo, palyginti su placebo, 3-įjį mėnesį reikšmingai pagerėjo tam tikri PsA požymiai ir simptomai, įvertinti pagal ACR20 atsako kriterijus. Veiksmingumo rezultatai pagal svarbias vertinamąsias baigtis pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. PsA sergančių pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas, dalis procentais (%) ir vidutinis pokytis nuo pirminio vertinimo OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND tyrimuose

Gydomoji grupė	Įprastinis sintetinis LMV Nepakankamas atsakas ^a (negydyti TNFi)			TNFi Nepakankamas atsakas ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
	Placebas	Tofacitinibo 5 mg dukart per parą	Adalimumabas 40 mg s.c. K2S	Placebas	Tofacitinibo 5 mg dukart per parą
N	105	107	106	131	131
ACR20					
3 mėn.	33 %	50 % ^{d,*}	52 % [*]	24 %	50 % ^{d,***}
6 mėn.	NT	59 %	64 %	NT	60 %
12 mėn.	NT	68 %	60 %	–	–
ACR50					
3 mėn.	10 %	28 % ^{e,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{e,*}
6 mėn.	NT	38 %	42 %	NT	38 %
12 mėn.	NT	45 %	41 %	–	–
ACR70					
3 mėn.	5 %	17 % ^{e,*}	19 % [*]	10 %	17 %
6 mėn.	NT	18 %	30 %	NT	21 %
12 mėn.	NT	23 %	29 %	–	–
ΔLEI ^f					
3 mėn.	–0,4	–0,8	–1,1 [*]	–0,5	–1,3 [*]
6 mėn.	NT	–1,3	–1,3	NT	–1,5
12 mėn.	NT	–1,7	–1,6	–	–
ΔDSR ^f					
3 mėn.	–2,0	–3,5	–4,0	–1,9	–5,2 [*]
6 mėn.	NT	–5,2	–5,4	NT	–6,0
12 mėn.	NT	–7,4	–6,1	–	–
PPSI75 ^g					
3 mėn.	15 %	43 % ^{d,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
6 mėn.	NT	46 %	55 %	NT	34 %
12 mėn.	NT	56 %	56 %	–	–

* Gydomo veiklią medžiaga nominalusis $p \leq 0,05$; ** nominalusis $p < 0,001$; *** nominalusis $p < 0,0001$, palyginti su placebo, 3-įjį mėnesį.

Santrumpos: KPP = kūno paviršiaus plotas; ΔLEI = Lidso (*Leeds*) entezito indekso pokytis nuo pirminio vertinimo; ΔDSR = daktilito sunkumo rodiklio pokytis nuo pirminio vertinimo; ACR20 / ACR50 / ACR70 = $\geq 20\%$, 50% , 70% pagerėjimas pagal JAV Reumatologijos kolegijos (angl. *American College of Rheumatology*, ACR) kriterijus; įsLMV = įprastinis sintetinis ligos eigą modifikuojantis vaistas; N = atsitiktinių imčių būdu atrinktų ir gydytų pacientų skaičius; NT = netaikoma, nes gydymo placebo duomenų po 3 mėnesių nėra: placebo vartojantys tiriamieji perėjo į tofacitinibo 5 mg dukart per parą arba tofacitinibo 10 mg dukart per parą grupes; s.c. K2S = po oda vieną kartą kas 2 savaites; TNFi = tumoro nekrozės faktoriaus inhibitorius; PPSI = psoriazės ploto ir sunkumo indeksas; PPSI75 = $\geq 75\%$ PPSI pagerėjimas.

^a Nepakankamas atsakas į gydymą bent 1 įsLMV dėl neveiksmingumo ir (arba) netoleravimo.

^b Nepakankamas atsakas į gydymą bent 1 TNFi dėl neveiksmingumo ir (arba) netoleravimo.

^c OPAL BEYOND vyko 6 mėnesius.

^d Pasiektas bendrasis statistiškai reikšmingas rezultatas, kai $p \leq 0,05$ pagal iš anksto nustatytą mažinamojo testavimo procedūrą.

^e Pasiektas bendrasis statistiškai reikšmingas rezultatas pagal ACR (ACR50 ir ACR70), kai $p \leq 0,05$ pagal iš anksto nustatytą mažinamojo testavimo procedūrą.

^f Pacientams, kurių pirminio vertinimo rodiklis >0 .

^g Pacientams, kurių pirminio vertinimo KPP $\geq 3\%$, o PPSI >0 .

Ir TNF inhibitorių anksčiau nevartojusiems, ir nepakankamai į TNF inhibitorius reagavusiems tofacitinibo 5 mg du kartus per parą grupės pacientams 3-įjį mėnesį nustatytas reikšmingai didesnis ACR20 atsako dažnis, palyginti su placebo. Amžiaus, lyties, rasės, pirminio ligos aktyvumo ir PsA potipio kriterijai įtakos atsakui į gydymą tofacitinibu neturėjo. Pacientų, sergančių luošinančiuoju

artritu (*Arthritis mutilans*) arba ašiniu spondiloartritu, skaičius buvo per mažas tinkamam vertinimui atlikti. Abiejų tyrimų metu tofacitinibo 5 mg du kartus per parą grupėse jau 2-ąją savaitę (per pirmąjį vertinimą po pirminio) nustatyti statistiškai reikšmingi ACR20 atsako dažniai, palyginti su placebo.

OPAL BROADEN tyrime 3-įjį mėnesį atsakas pagal minimalų ligos aktyvumą (MLA) nustatytas 26,2 % tofacitinibo 5 mg du kartus per parą, 25,5 % adalimumabu ir 6,7 % placebo gydytų pacientų (gydymo tofacitinibu 5 mg du kartus per parą rezultatas skyrėsi nuo placebo 19,5 % [95 % PI: 9,9; 29,1]). OPAL BEYOND tyrime 3-įjį mėnesį MLA nustatytas 22,9 % tofacitinibu 5 mg du kartus per parą ir 14,5 % placebo gydytų pacientų, tačiau gydymo tofacitinibu 5 mg du kartus per parą rezultatas nominaliojo statistinio reikšmingumo nepasiekė (gydymo rezultatas 3-įjį mėnesį skyrėsi nuo placebo 8,4 % [95 % PI: -1,0; 17,8]).

Radiografinis atsakas

OPAL BROADEN tyrime 12-ąjį mėnesį sąnarių struktūros pažeida vertinta radiografiškai pagal van der Heijde modifikuotą bendrąjį Šarpo rodiklį (angl. *modified Total Sharp Score*, mTSS) ir pacientų dalį, kuriems radiografiškai nustatytas progresavimas (mTSS padidėjimas nuo pirminio vertinimo daugiau kaip 0,5). 12-ąjį mėnesį 96 % pacientų, vartojusių tofacitinibo 5 mg du kartus per parą, ir 98 % pacientų, vartojusių 40 mg adalimumabo, leidžiamo po oda kas 2 savaites, progresavimo radiografiškai nenustatyta (mTSS padidėjimas 0,5 balo arba mažiau nuo pirminio vertinimo).

Fizinė funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Fizinės funkcijos pagerėjimas matuotas pagal HAQ-DI. Pacientams, vartojusiems tofacitinibo 5 mg du kartus per parą, 3-įjį mėnesį nustatytas didesnis fizinės funkcijos kriterijaus pagerėjimas ($p \leq 0,05$) nuo pirminio vertinimo, palyginti su placebo grupe (13 lentelė).

13 lentelė. HAQ-DI pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu, PsA tyrimuose OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND

Gydomoji grupė	HAQ-DI mažiausių kvadratų vidurkio pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu				
	Įprastinis sintetinis LMV Nepakankamas atsakas ^a (negydyti TNFi)			TNFi Nepakankamas atsakas ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebas	Tofacitinibo 5 mg dukart per parą	Adalimumabas 40 mg s.c. K2S	Placebas	Tofacitinibo 5 mg dukart per parą
N	104	107	106	131	129
3 mėn.	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
6 mėn.	NT	-0,45	-0,43	NT	-0,44
12 mėn.	NT	-0,54	-0,45	NT	NT

* Gydymo veiklią medžiagą nominalusis $p \leq 0,05$; *** nominalusis $p < 0,0001$, palyginti su placebo, 3-įjį mėnesį.

Santrumpos: LMV = ligos eigą modifikuojantis vaistas; HAQ-DI = negalios rodiklis pagal sveikatos būklės vertinimo klausimyną; N = bendras į statistinę analizę įtrauktų pacientų skaičius; s.c. K2S = po odą kas 2 savaites; TNFi = tumoro nekrozės faktoriaus inhibitorius.

^a Nepakankamas atsakas į gydymą bent vienu įprastiniu sintetiniu LMV (įsLMV) dėl neveiksmingumo ir (arba) netoleravimo.

^b Nepakankamas atsakas į gydymą bent vienu TNF inhibitoriumi (TNFi) dėl neveiksmingumo ir (arba) netoleravimo.

^c Pasiektas bendrasis statistiškai reikšmingas rezultatas, kai $p \leq 0,05$ pagal iš anksto nustatytą mažinamojo testavimo procedūrą.

Pasiekusiųjų atsaką pagal HAQ-DI dažnis (atsakas apibūdintas kaip $\geq 0,35$ sumažėjimas nuo pirminio vertinimo) 3-įjį mėnesį OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND tyrimuose buvo atitinkamai 53 % ir 50 % pacientų, vartojusių tofacitinibo 5 mg du kartus per parą, grupėje; atitinkamai 31 % ir 28 % pacientų, vartojusių placebo, grupėje ir 53 % pacientų, vartojusių 40 mg adalimumabo, leidžiamo po oda kas 2 savaites, grupėje (tik OPAL BROADEN).

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė vertinta pagal SF-36v2, o nuovargis – pagal FACIT-F. Tyrimuose OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND pacientams, vartojusiems tofacitinibo 5 mg du kartus per parą, 3-įjį mėnesį nustatytas didesnis pagerėjimas nuo pirminio vertinimo, palyginti su placebo, vertinant pagal SF-36v2 klausimyno fizinės funkcijos sritį, SF-36v2 klausimyno fizinės būklės komponentų suminį rodiklį ir FACIT-F rodiklius (nominalusis $p \leq 0,05$). Pagerėjimas nuo pirminio vertinimo pagal SF-36v2 ir FACIT-F išliko 6-ąjį mėnesį (OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND) ir 12-ąjį mėnesį (OPAL BROADEN).

Tyrimuose OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND pacientams, vartojusiems tofacitinibo 5 mg du kartus per parą, nuo 2-osios savaitės (pirmojo vertinimo po pirminio) iki 3-iojo mėnesio nustatytas didesnis artrito sukeliama skausmo sumažėjimas (matuotas 0–100 balais pagal vaizdinę analoginę skalę) nuo pirminio vertinimo, palyginti su placebo (nominalusis $p \leq 0,05$).

Opinis kolitas

Tofacitinibo, skiriamo suaugusiems pacientams vidutinio sunkumo ir sunkiam OK gydyti (*Mayo* indeksas nuo 6 iki 12, kai endoskopinis poindeksis ≥ 2 , o kraujavimo iš išangės poindeksis ≥ 1), veiksmingumas ir saugumas vertintas 3 daugiacentriuose dvigubai koduotuose, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamuose tyrimuose: 2 identiškuose įvadinio gydymo tyrimuose („OCTAVE Induction 1“ ir „OCTAVE Induction 2“) ir po jų atliktame 1 palaikomojo gydymo tyrime („OCTAVE Sustain“). Įtraukti pacientai, nesėkmingai gydyti bent 1 įprastos terapijos metodu, įskaitant kortikosteroidus, imunomodulatorius ir (arba) TNF inhibitorių. Leista kartu skirti stabiliją per burną vartojamų aminosalicilatų ir kortikosteroidų (prednizono arba lygiavertės medžiagos dozę, ne didesnę kaip 25 mg per parą), kortikosteroidų dozę mažinant iki nutraukimo per 15 savaičių po įtraukimo į palaikomojo gydymo tyrimą. Tofacitinibas gydant OK skirtas vienas (t. y. be kartu skiriamų biologinių vaistų arba imunosupresantų).

14 lentelėje pateikiama papildoma informacija apie atitinkamą tyrimo struktūrą ir populiacijos savybes.

14 lentelė. 3 fazės Tofacitinibo 5 ir 10 mg du kartus per parą dozių klinikiniai tyrimai su OK sergančiais pacientais

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Gydymo grupės (atsitiktinių imčių santykis)	Tofacitinibo 10 mg du kartus per parą Placebas (4:1)	Tofacitinibo 10 mg du kartus per parą Placebas (4:1)	Tofacitinibo 5 mg du kartus per parą Tofacitinibo 10 mg du kartus per parą Placebas (1:1:1)
Įtrauktų pacientų skaičius	598	541	593
Tyrimo trukmė	8 savaitės	8 savaitės	52 savaitės
Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis	Remisija	Remisija	Remisija
Svarbiausios antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys	Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas	Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas	Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas Remisijos išlikimas nevartojant kortikosteroidų pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta remisija
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNFi	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Nesėkmingas ankstesnis gydymas kortikosteroidais	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Nesėkmingas ankstesnis gydymas imunosupresantais	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Vartojo kortikosteroidų pradinio vertinimo metu	45,5 %	46,8 %	50,3 %

Santrumpos: TNFi = tumoro nekrozės faktoriaus inhibitorius; OK = opinis kolitas.

Be to, tofacitinibo saugumas ir veiksmingumas vertintas atvirajame ilgalaikiame tęstiniame tyrime („OCTAVE Open“). „OCTAVE Open“ galėjo dalyvauti pacientai, kurie baigė 1 iš įvadinio gydymo tyrimų („OCTAVE Induction 1“ arba „OCTAVE Induction 2“), tačiau nepasiekė klinikinio atsako, arba pacientai, kurie baigė palaikomojo gydymo tyrimą („OCTAVE Sustain“) arba buvo iš jo pašalinti anksčiau dėl gydymo nesėkmės. „OCTAVE Induction 1“ arba „OCTAVE Induction 2“ pacientų, tyrime „OCTAVE Open“ nepasiekusių klinikinio atsako per 8 savaites, dalyvavimas tyrime „OCTAVE Open“ buvo nutrauktas. Pradėjus dalyvauti „OCTAVE Open“ taip pat reikėjo palaispniui mažinti kortikosteroidų vartojimą.

Įvadinio gydymo veiksmingumo duomenys („OCTAVE Induction 1“ ir „OCTAVE Induction 2“)

Pagrindinė vertinamoji „OCTAVE Induction 1“ ir „OCTAVE Induction 2“ baigtis buvo remisijos būklės pacientų proporcinė dalis 8-ąją savaitę, o svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis – pacientų, kurių endoskopinis gleivinės vaizdas pagerėjo, proporcinė dalis 8-ąją savaitę. Remisija apibūdinta kaip klinikinė remisija (bendrasis Mayo indeksas ≤ 2 ir nė vienas poindeksis > 1) ir kraujavimo iš išangės poindeksis, lygus 0. Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas apibūdintas kaip endoskopinis poindeksis, lygus 0 arba 1.

Kaip parodyta 15 lentelėje, 8-ąją savaitę reikšmingai didesnė pacientų, gydytų tofacitinibu 10 mg du kartus per parą, proporcinė dalis pasiekė remisijos, endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimo ir klinikinio atsako kriterijus, palyginti su placebo.

Veiksmingumo rezultatai pagal endoskopinius rodinius tyrimo centruose atitiko rezultatus, nustatytus centrinėje endoskopinio vertinimo vietoje.

15 lentelė. Pacientų, atitinkančių veiksmingumo vertinamosios baigties kriterijus 8-ąją savaitę, proporcinė dalis (tyrimai „OCTAVE Induction 1“ ir „OCTAVE Induction 2“)

	Tyrimas „OCTAVE Induction 1“			
	Centrinis endoskopijos rodinys		Vietinis endoskopijos rodinys	
Vertinamoji baigtis	Placebas	Tofacitinibo 10 mg du kartus per parą	Placebas	Tofacitinibo 10 mg du kartus per parą
	N = 122	N = 476	N = 122	N = 476
Remisija ^a	8,2 %	18,5 % [‡]	11,5 %	24,8 % [‡]
Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas ^b	15,6 %	31,3 % [†]	23,0 %	42,4 %*
Normalus endoskopinis gleivinės vaizdas ^c	1,6 %	6,7 % [‡]	2,5 %	10,9 % [‡]
Klinikinis atsakas ^d	32,8 %	59,9 %*	34,4 %	60,7 %*
	Tyrimas „OCTAVE Induction 2“			
	Centrinis endoskopijos rodinys		Vietinis endoskopijos rodinys	
Vertinamoji baigtis	Placebas	Tofacitinibo 10 mg du kartus per parą	Placebas	Tofacitinibo 10 mg du kartus per parą
	N = 112	N = 429	N = 112	N = 429
Remisija ^a	3,6 %	16,6 % [†]	5,4 %	20,7 % [†]
Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas ^b	11,6 %	28,4 % [†]	15,2 %	36,4 %*
Normalus endoskopinis gleivinės vaizdas ^c	1,8 %	7,0 % [‡]	0,0 %	9,1 % [‡]
Klinikinis atsakas ^d	28,6 %	55,0 %*	29,5 %	58,0 %*

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

N = pacientų analizės duomenų rinkinyje skaičius.

- Pirminė vertinamoji baigtis: remisija apibūdinta kaip klinikinė remisija (*Mayo* indeksas ≤ 2 ir nė vienas poindeksis > 1) ir kraujavimo iš išangės poindeksis, lygus 0.
- Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis: Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas apibūdintas kaip *Mayo* endoskopinis poindeksis, lygus 0 (norma arba neaktyvi liga) arba 1 (eritema, sumenkęs kraujagyslių tinklas).
- Normalus endoskopinis gleivinės vaizdas apibūdintas kaip *Mayo* endoskopinis poindeksis, lygus 0.
- Klinikinis atsakas apibūdintas kaip *Mayo* indekso sumažėjimas nuo pradinio vertinimo ≥ 3 balais ir ≥ 30 %, jeigu tuo pat metu kraujavimo iš išangės poindeksis sumažėjo ≥ 1 balu arba absoliutusiai kraujavimo iš išangės poindeksis, lygus 0 arba 1.

8-ąją savaitę abiejuose pacientų pogrupiuose (buvus ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nesėkmei arba ne) didesnė procentinė dalis pacientų, gydytų tofacitinibu 10 mg du kartus per parą, pasiekė remisiją ir endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimą, palyginti su placebo. Šis gydymo skirtumas 2 pogrupiuose buvo panašus (16 lentelė).

16 lentelė. Pacientų, atitinkančių pirminį ir pagrindinį antrinį veiksmingumo vertinamosios baigties kriterijus 8-ąją savaitę, proporcinė dalis pagal TNF inhibitoriaus terapijos pogrupius (tyrimai „OCTAVE Induction 1“ ir „OCTAVE Induction 2“, centrinis endoskopijos rodinys)

Tyrimas „OCTAVE Induction 1“		
Vertinamoji baigtis	Placebas N = 122	Tofacitinibo 10 mg du kartus per parą N = 476
Remisija^a		
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Nesėkmingo ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nebuvo ^b	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas^c		
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Nesėkmingo ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nebuvo ^b	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)
Tyrimas „OCTAVE Induction 2“		
Vertinamoji baigtis	Placebas N = 112	Tofacitinibas 10 mg du kartus per parą N = 429
Remisija^a		
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
Nesėkmingo ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nebuvo ^b	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas^c		
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
Nesėkmingo ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nebuvo ^b	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

TNF = tumoro nekrozės faktorius; N = pacientų analizės duomenų rinkinyje skaičius.

- ^a. Remisija apibūdinta kaip klinikinė remisija (*Mayo* indeksas ≤ 2 ir nė vienas poindeksis >1) ir kraujavimo iš išangės poindeksis, lygus 0.
- ^b. Įskaitant anksčiau TNF inhibitoriaus nevartojusius pacientus.
- ^c. Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas apibūdinamas kaip *Mayo* endoskopinis poindeksis, lygus 0 (norma arba neaktyvi liga) arba 1 (eritema, sumenkęs kraujagyslių tinklas).

Jau 2-ąją savaitę (anksčiausiai suplanuotą tyrimo vizitą) ir kiekvieną vėlesnę vizitą paskui tofacitinibo 10 mg du kartus per parą ir placebo grupėse pastebėti reikšmingi skirtumai vertinant kraujavimo iš išangės ir tuštinimosi dažnio bei iš dalies *Mayo* indekso pokytį nuo pradinio vertinimo.

Palaikomasis gydymas („OCTAVE Sustain“)

Pacientai, kurie baigė 1 iš 8 savaitių įvadinio gydymo tyrimų ir pasiekė klinikinį atsaką, atlikus kartotinę atsitiktinę atranką įtraukti į „OCTAVE Sustain“; 179 iš 593 (30,2 %) pacientų pradinio „OCTAVE Sustain“ vertinimo metu buvo remisijos būklės.

Pagrindinė vertinamoji baigtis tyrime „OCTAVE Sustain“ buvo remisijos būklės pacientų proporcinė dalis 52-ąją savaitę. 2 pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kuriems nustatytas endoskopinio vaizdo pagerėjimas, proporcinė dalis 52-ąją savaitę ir pacientų, kuriems remisijos būklė išliko nevartojant kortikosteroidų 24-ąją ir 52-ąją savaites, proporcinė dalis vertinant pacientus, kurie pradinio „OCTAVE Sustain“ vertinimo metu buvo remisijos būklės.

Kaip parodyta 17 lentelėje, 52-ąją savaitę reikšmingai didesnė proporcinė pacientų dalis tofacitinibo 5 mg du kartus per parą ir tofacitinibo 10 mg du kartus per parą gydymo grupėse, palyginti su placebo,

pasiekė šias vertinamąsias baigtis: remisijos, endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimo, normalaus endoskopinio gleivinės vaizdo, klinikinio atsako išlaikymo, remisijos pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta remisija, ir remisijos neįvykdant kortikosteroidų 24-ąją ir 52-ąją savaitę pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta remisija.

17 lentelė. Pacientų, atitinkančių veiksmingumo vertinamosios baigties kriterijus 52-ąją savaitę, proporcinė dalis („OCTAVE Sustain“)

Vertinamoji baigtis	Centrinis endoskopijos rodinys			Vietinis endoskopijos rodinys		
	Placebas N = 198	Tofacitinibo 5 mg du kartus per parą N = 198	Tofacitinibo 10 mg du kartus per parą N = 197	Placebas N = 198	Tofacitinibo 5 mg du kartus per parą N = 198	Tofacitinibo 10 mg du kartus per parą N = 197
Remisija ^a	11,1 %	34,3 %*	40,6 %*	13,1 %	39,4 %*	47,7 %*
Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas ^b	13,1 %	37,4 %*	45,7 %*	15,7 %	44,9 %*	53,8 %*
Normalus endoskopinis gleivinės vaizdas ^c	4,0 %	14,6 %**	16,8 %*	5,6 %	22,2 %*	29,4 %*
Klinikinio atsako išlaikymas ^d	20,2 %	51,5 %*	61,9 %*	20,7 %	51,0 %*	61,4 %*
Remisija pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta remisija ^{a,f}	10,2 %	46,2 %*	56,4 %*	11,9 %	50,8 %*	65,5 %*
Remisijos išlikimas neįvykdant kortikosteroidų 24-ąją ir 52-ąją savaites pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta remisija ^{e,f}	5,1 %	35,4 %*	47,3 %*	11,9 %	47,7 %*	58,2 %*
Remisija neįvykdant kortikosteroidų pacientams, pradinio vertinimo metu vartojusiems kortikosteroidų ^{a,g}	10,9 %	27,7 % [†]	27,6 % [†]	13,9 %	32,7 % [†]	31,0 % [†]

* p < 0,0001; ** p < 0,001; † p < 0,05 tofacitinibo grupėje, palyginti su placebo.

N = pacientų analizės duomenų rinkinyje skaičius.

- a. Remisija apibūdinta kaip klinikinė remisija (*Mayo* indeksas ≤ 2 ir nė vienas poindeksis > 1) ir kraujavimo iš išangės poindexis, lygus 0.
- b. Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas apibūdintas kaip *Mayo* endoskopinis poindexis, lygus 0 (norma arba neaktyvi liga) arba 1 (eritema, sumenkęs kraujagyslių tinklas).
- c. Normalus endoskopinis gleivinės vaizdas apibūdintas kaip *Mayo* endoskopinis poindexis, lygus 0.
- d. Klinikinio atsako išlikimas apibūdintas kaip pradinio vertinimo *Mayo* indekso sumažėjimas nuo įvadinio gydymo tyrimo („OCTAVE Induction 1“, „OCTAVE Induction 2“) vertės ≥ 3 balais ir ≥ 30 %, jeigu tuo pat metu kraujavimo iš išangės poindexis sumažėjo ≥ 1 balu arba absoliutusias kraujavimo iš išangės poindexis buvo lygus 0 arba 1. Palaikomojo gydymo tyrimo „OCTAVE Sustain“ pradinio vertinimo metu pacientai turėjo būti pasiekę klinikinį atsaką.
- e. Remisijos išlikimas neįvykdant kortikosteroidų apibūdintas kaip remisijos būklė neįvykdant kortikosteroidų, išsilaikiusi ne trumpiau kaip 4 savaites prieš vizitus 24-ąją savaitę ir 52-ąją savaitę.
- f. N = 59 placebo, N = 65 tofacitinibo 5 mg du kartus per parą, N = 55 tofacitinibo 10 mg du kartus per parą grupėse.
- g. N = 101 placebo, N = 101 tofacitinibo 5 mg du kartus per parą, N = 87 tofacitinibo 10 mg du kartus per parą grupėse.

52-ąją „OCTAVE Sustain“ savaitę abiejuose pacientų pogrupiuose (buvus ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nesėkmei arba ne) didesnė proporcinė dalis pacientų, gydytų tofacitinibo 5 mg du kartus

per parą arba tofacitinibo 10 mg du kartus per parą, palyginti su placebo, pasiekė šias vertinamąsias baigtis: remisijos, endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimo arba remisijos išlikimo neįvertinant kortikosteroidų 24-ąją ir 52-ąją savaitę pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta remisija (18 lentelė). Šis gydymo rezultatų skirtumas, palyginti su placebo, tofacitinibo 5 mg du kartus per parą ir tofacitinibo 10 mg du kartus per parą grupių pogrūpiuose su pacientais, kurie nebuvo patyrę gydymo TNF inhibitoriumi nesėkmės, buvo panašus. Vertinant pagrindinę ir pagrindines antrines vertinamąsias baigtis pacientų, kuriems ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi buvo nesėkmingas, pogrūpyje, gydymo rezultatų skirtumas, palyginti su placebo, tofacitinibo 10 mg du kartus per parą grupėje skaitine prasme buvo 9,7–16,7 procentų punktų didesnis nei tofacitinibo 5 mg du kartus per parą grupėje.

18 lentelė. Pacientų, atitinkančių pagrindinės ir pagrindinių antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių kriterijus 52-ąją savaitę, proporcinė dalis pagal TNF inhibitoriaus terapijos pogrūpį („OCTAVE Sustain“, centrinis endoskopijos rodinys)

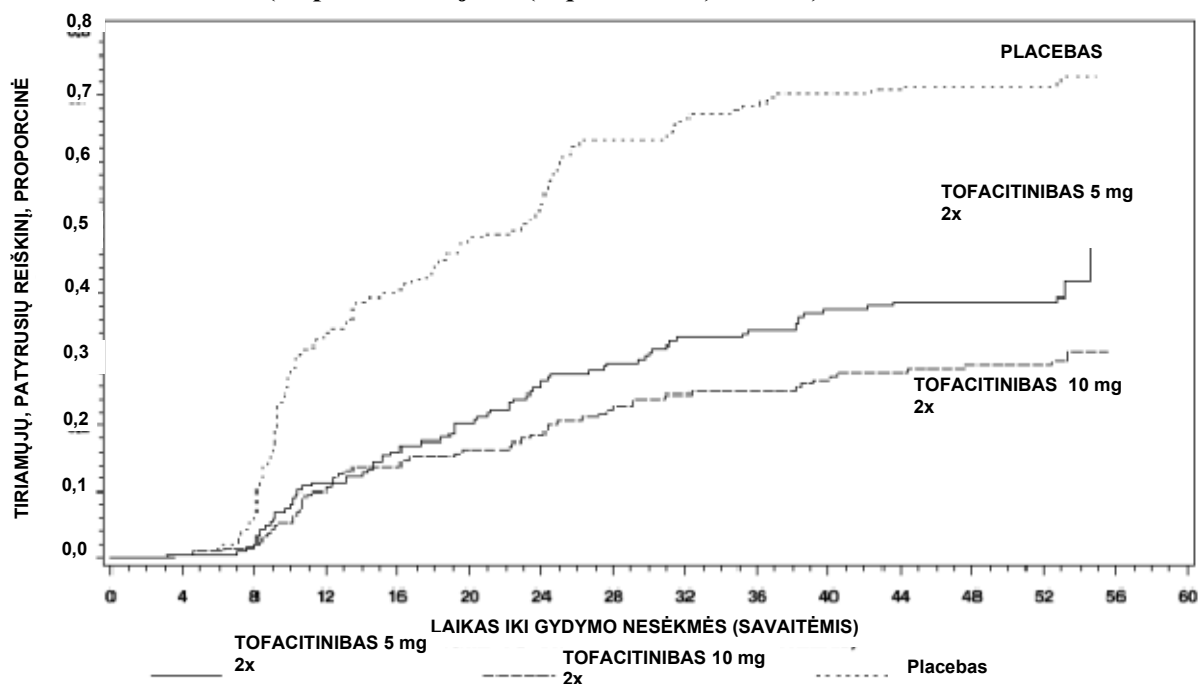
Vertinamoji baigtis	Placebas N = 198	Tofacitinibas 5 mg du kartus per parą N = 198	Tofacitinibas 10 mg du kartus per parą N = 197
Remisija^a			
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Nesėkmingo ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nebuvo ^b	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas^c			
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)
Nesėkmingo ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nebuvo ^b	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
Remisijos išlikimas neįvertinant kortikosteroidų 24-ąją ir 52-ąją savaites pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta remisija^d			
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
Nesėkmingo ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nebuvo ^b	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)

TNF = tumoro nekrozės faktorius; N = pacientų analizės duomenų rinkinyje skaičius.

- Remisija apibūdinta kaip klinikinė remisija (*Mayo* indeksas ≤ 2 ir nė vienas poindeksis > 1) ir kraujavimo iš išangės poindeksis, lygus 0.
- Įskaitant anksčiau TNF inhibitoriaus neįvertintus pacientus
- Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas apibūdintas kaip *Mayo* endoskopinis poindeksis, lygus 0 (norma arba neaktyvi liga) arba 1 (eritema, sumenkęs kraujagyslių tinklas).
- Remisijos išlikimas neįvertinant kortikosteroidų apibūdintas kaip remisijos būklė neįvertinant kortikosteroidų, išsilaikiusi ne trumpiau kaip 4 savaites prieš vizitus 24-ąją savaitę ir 52-ąją savaitę.

Kaip parodyta 2 pav., abiejose tofacitinibo grupėse pacientų, kuriems gydymas buvo nesėkmingas, proporcinė dalis, palyginti su placebo, buvo mažesnė kiekvieno vertinimo metu (pradedant nuo 8-osios savaitės, kai buvo pirmą kartą vertinta gydymo nesėkmė).

2 pav. Laikas iki gydymo nesėkmės nustatymo palaikomojo gydymo tyrime „OCTAVE Sustain“ (Kaplano ir Mejerio (Kaplan-Meier) kreivės)



$p < 0,0001$ tofacitinibo 5 mg du kartus per parą grupėje, palyginti su placebo.

$p < 0,0001$ tofacitinibo 10 mg du kartus per parą grupėje, palyginti su placebo.

2x = du kartus per parą.

Gydymo nesėkmė apibrėžta kaip Mayo indekso padidėjimas ≥ 3 balais nuo palaikomojo tyrimo pradinio vertinimo, jeigu tuo pat metu kraujavimo iš išangės poindeksis padidėjo ≥ 1 balu ir endoskopinis poindeksis padidėjo ≥ 1 balu, dėl ko absoliutusis endoskopinis poindeksis siekė ≥ 2 , po ne trumpesnio kaip 8 savaičių gydymo tyrimo metu.

Su sveikatos būkle susijusios ir gyvenimo kokybės išdavos

Įvadinio gydymo tyrimų („OCTAVE Induction 1“, „OCTAVE Induction 2“) metu tofacitinibo 10 mg du kartus per parą grupėje nustatytas didesnis pagerėjimas nuo pradinio vertinimo (palyginti su placebo) pagal fizinės būklės komponentų suvestinės (angl. PCS) ir psichinės būklės komponentų suvestinės (angl. MCS) balus ir visose 8-iose SF-36 srityse. Palaikomojo gydymo tyrimo („OCTAVE Sustain“) 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis tofacitinibo 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo 10 mg du kartus per parą grupėse nustatytas didesnis palankaus poveikio rezultato išlikimas (palyginti su placebo) pagal PCS ir MCS balus ir visose 8-iose SF-36 srityse.

Įvadinio gydymo tyrimų („OCTAVE Induction 1“, „OCTAVE Induction 2“) metu 8-ąją savaitę tofacitinibo 10 mg du kartus per parą grupėje nustatytas didesnis pagerėjimas nuo pradinio vertinimo (palyginti su placebo) pagal uždegiminės žarnų ligos klausimyno (angl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) bendrąjį balą ir visų 4 sričių (žarnyno simptomų, sisteminio funkcionavimo, emocinio funkcionavimo ir socialinio funkcionavimo) balus. Palaikomojo gydymo tyrimo („OCTAVE Sustain“) 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis tofacitinibo 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo 10 mg du kartus per parą grupėse nustatytas didesnis palankaus poveikio rezultato išlikimas (palyginti su placebo) pagal IBDQ bendrąjį ir visų 4-ių sričių balus.

Abiejuose įvadinio gydymo tyrimuose ir palaikomojo gydymo tyrime pagerėjimas, palyginti su placebo, taip pat nustatytas pagal 5 lygių EuroQoL (angl. EQ-5D) klausimyną ir įvairias darbo produktyvumo ir veiklos apribojimų (angl. *Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI-UC) klausimyno sritis.

Atvirasis testinis tyrimas („OCTAVE Open“)

Pacientams, kuriems viename iš įvadinio tyrimų („OCTAVE Induction 1“ arba „OCTAVE Induction 2“) po 8 savaičių tofacitinibo 10 mg du kartus per parą vartojimo nenustatyta klinikinio

atsako, leista dalyvauti atvirajame tęstiniame tyrime („OCTAVE Open“). Po papildomų 8 savaičių gydymo tofacitinibo 10 mg du kartus per parą „OCTAVE Open“ metu 53 % (154/293) pacientų nustatytas klinikinis atsakas, o 14 % (42/293) pacientų pasiekė remisiją.

Pacientams, kurie, vartodami tofacitinibo 10 mg du kartus per parą dozę viename iš įvadinio gydymo tyrimų („OCTAVE Induction 1“ arba „OCTAVE Induction 2“) buvo pasiekę klinikinį atsaką, tačiau kuriems gydymas buvo nesėkmingas sumažinus dozę iki tofacitinibo 5 mg du kartus per parą arba gydymas „OCTAVE Sustain“ metu buvo nutrauktas (t. y. jie atsitiktinių imčių būdu pateko į placebo grupę), tyrimo „OCTAVE Open“ metu dozė buvo padidinta iki tofacitinibo 10 mg du kartus per parą. Po 8 savaičių tofacitinibo 10 mg du kartus per parą vartojimo „OCTAVE Open“ metu remisiją pasiekė 35 % (20/58) pacientų, vartojusių tofacitinibo 5 mg du kartus per parą „OCTAVE Sustain“ metu, ir 40 % (40/99) pacientų, kuriems „OCTAVE Sustain“ metu vaistinio preparato vartojimas nutrauktas. 12-ąjį „OCTAVE Open“ mėnesį remisiją pasiekė atitinkamai 52 % (25/48) ir 45% (37/83) šių pacientų.

Be to, 12-ąjį tyrimo „OCTAVE Open“ mėnesį 74 % (48/65) pacientų, pasiekusių remisiją vartojant tofacitinibo 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo 10 mg du kartus per parą tyrimo „OCTAVE Sustain“ pabaigoje, remisijos būklė išliko toliau vartojant tofacitinibo 5 mg du kartus per parą.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti tofacitinibo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis jaunatviniam idiopatiniam artritui ir opiniam kolitui gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tofacitinibo FK būdinga greita absorbcija (didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 0,5–1 val.), greita eliminacija (pusėjimo trukmė ~3 val.) ir dozei proporcingas sisteminės ekspozicijos didėjimas. Pusiausvyrinė apykaita nusistovi per 24–48 valandas, vartojant vaisto du kartus per parą jis praktiškai nesikaupia.

Absorbcija ir pasiskirstymas

Tofacitinibas gerai absorbuojamas, suvartoto per burną preparato biologinis prieinamumas siekia 74 %. Tofacitinibo vartojant kartu su riebiu maistu AUC nepakito, o C_{max} sumažėjo 32 %. Klinikiniuose tyrimuose tofacitinibas buvo vartojamas neatsižvelgiant į maistą.

Suleidus į veną preparato pasiskirstymo tūris siekia 87 l. Maždaug 40 % kraujyje esančio tofacitinibo susijungia su plazmos baltymais. Daugiausia tofacitinibo jungiasi su albuminu ir, atrodo, jis nesijungia su α 1-rūgšties glikoproteinu. Tofacitinibas tolygiai pasiskirsto eritrocituose ir plazmoje.

Biotransformacija ir eliminacija

Tofacitinibo klirenso mechanizmai yra tokie: maždaug 70 % pirminio vaisto metabolizuojama kepenyse, o 30 % pasišalina per inkstus. Pagrindinis tofacitinibo metabolizmo mediatorius yra CYP3A4 ir šiek tiek prisideda CYP2C19. Žmonių tyrime su radioaktyviai žymėta medžiaga daugiau kaip 65 % viso kraujyje nustatyto radioaktyvumo priskirta nepakitusiai veikliajai medžiagai, o likę 35 % – 8 metabolitams, kurių kiekvienam priskirta mažiau kaip po 8 % viso radioaktyvumo. Visi metabolitai stebėti įvairių rūšių gyvūnų organizmuose; manoma, kad jų JAK1 / JAK3 slopinamoji geba sudaro mažiau kaip 1/10 tofacitinibo gebos. Stereocheminės konversijos įrodymų žmonių tyrimuose nenustatyta. Tofacitinibo farmakologinis veikimas priskirtinas pirminei molekulei. Tofacitinibas neslopina ir neindukuoja CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ir CYP3A4) ir neslopina UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, ir UGT2B7) aktyvumo.

In vitro, tofacitinibas yra MDR1 substratas, bet ne krūties vėžiui atspariems proteinams (BCRP), OATP1B1/1B3, ar OCT1/2, ir taip pat jis nėra kliniškai reikšmingomis koncentracijomis MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3, ar MRP inhibitorius.

Farmakokinetika pacientų organizmuose

CYP fermentai RA sergančių pacientų organizme dėl lėtinio uždegimo veikia silpniau. RA sergantiems pacientams per burną vartojamo tofacitinibo klirensas per laiką nekinta. Tai rodo, kad gydymas tofacitinibu CYP fermentų aktyvumo nesunormalina.

RA sergančių pacientų populiacijos FK analizė parodė, kad tofacitinibo sisteminė ekspozicija (AUC) esant kraštutinėms kūno masės vertėms (40 kg ir 140 kg) yra panaši (5 % ribose) į nustatytą 70 kg sveriančiam pacientui. Apskaičiuota, kad senyviems 80 metų amžiaus pacientams AUC rodiklis bus mažiau kaip 5 % didesnis nei vidutiniam 55 metų amžiaus pacientui. Apskaičiuota, kad moterims AUC rodiklis yra 7 % mažesnis nei vyrams. Turimi duomenys taip pat parodė, kad didelių tofacitinibo AUC skirtumų vaisto vartojant baltaodžiams, juodaodžiams ir azijiečiams nėra. Nustatyta beveik tiesinė preparato pasiskirstymo tūrio priklausomybė nuo kūno masės, todėl mažiau sveriantiems pacientams didžiausioji koncentracija (C_{max}) yra didesnė, o mažiausioji koncentracija (C_{min}) – mažesnė, tačiau šis skirtumas kliniškai reikšmingu nelaikomas. Apskaičiuotasis kintamumas lyginant tofacitinibo AUC atskiriems asmenims (kintamumo koeficientas procentais) siekia maždaug 27 %.

Pacientų, sergančių aktyviu PsA arba vidutinio sunkumo arba sunkiu OK, populiacijos duomenų FK analizės rezultatai atitiko atliktos analizės su RA sergančių pacientų duomenimis rezultatus.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Asmenims, kuriems yra lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.), vidutinis (kreatinino klirensas 30–49 ml/min.) ir sunkus (kreatinino klirensas <30 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, AUC rodiklis atitinkamai buvo 37 %, 43 % ir 123 % didesnis nei nustatytas asmenims, kurių inkstų funkcija normali (žr. 4.2 skyrių). Asmenims, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), dializė bendrąjį tofacitinibo klirensą įtakojo santykinai mažai. Po vienos 10 mg dozės vartojimo vidutinis AUC rodiklis asmenims, sergantiems GSIL, remiantis koncentracija, išmatuota dieną, kai neatliekama dializė, buvo maždaug 40 % (90 % pasikliautinis intervalas: 1,5–95 %) didesnis palyginti su šiuo rodikliu asmenims, kurių inkstų funkcija normali. Klinikinių tyrimų metu tofacitinibo poveikis nebuvo vertintas pacientams, kuriems pirminio vertinimo kreatinino klirenso vertės (apskaičiuotos pagal Kokrofto ir Golto (*Cockcroft-Gault*) lygtį) buvo mažesnės kaip 40 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Asmenims, kuriems yra lengvas (*Child Pugh A*) ir vidutinis (*Child Pugh B*) kepenų funkcijos sutrikimas, AUC rodiklis atitinkamai buvo 3 % ir 65 % didesnis nei nustatytas asmenims, kurių kepenų funkcija normali. Klinikinių tyrimų metu nebuvo tirtas tofacitinibo poveikis asmenims, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child Pugh C*) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius), arba pacientams, kuriems atlikus atrenkamąjį vertinimą nustatytas teigiamas hepatito B arba C tyrimo rezultatas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu pastebėtas poveikis imuninei ir kraujodaros sistemoms buvo susietas su tofacitinibo farmakologinėmis savybėmis (JAK slopinimu). Antrinis poveikis dėl imuniteto slopinimo, pvz., bakterinės ir virusinės infekcijos bei limfoma, pastebėtas skiriant tokias dozes, kurios atitiko žmonėms skiriamas klinikines dozes. Limfoma išsivystė 3 iš 8 suaugusių beždžionių skiriant 6 arba 3 kartus didesnes už klinikinę tofacitinibo ekspoziciją atitinkančias dozes (atsižvelgiant į nesusijungusios medžiagos AUC rodiklį žmonėms, vartojantiems po 5 mg arba 10 mg dozę du kartus per parą) ir 0 iš 14 beždžionių jauniklių skiriant 5 arba 2,5 kartų didesnes už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant 5 mg arba 10 mg dozę du kartus per parą. Ekspozicija beždžionėms, atitinkanti pastebimo nepageidaujamo poveikio nesukeliančią koncentraciją (PNPNK) limfomų atžvilgiu, buvo maždaug 1 ar 0.5 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant 5 mg arba 10 mg dozę du kartus per parą. Kiti radiniai, kai dozė buvo didesnė už ekspoziciją žmogui, buvo susiję su poveikiu kepenų ir virškinimo trakto sistemoms.

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* genų mutacijos ir chromosominių aberacijų bandymų serijos rezultatais, tofacitinibas mutageninio arba genotoksinio poveikio neturi.

Kancerogeninis tofacitinibo poveikis vertintas 6 mėnesių trukmės rasH2 transgeninių pelių kancerogeniškumo ir 2 metų trukmės žiurkių kancerogeniškumo tyrimuose. Tofacitinibas neturėjo kancerogeninio poveikio pelėms, kai ekspozicija buvo iki 38 arba 19 kartų didesnė už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant 5 mg arba 10 mg dozę du kartus per parą. Žiurkėms nustatyta sėklidžių intersticinių (Leidigo (*Leydig*)) ląstelių gerybinių navikų. Žiurkėms išsivystę Leidigo ląstelių gerybiniai navikai nesusiję su Leidigo ląstelių navikų atsiradimo rizika žmonėms. Žiurkių patelėms nustatyta hibernomų (rudojo riebalinio audinio supiktybėjimo atvejų), kai ekspozicija buvo lygiai 83 arba 41 kartą arba daugiau didesnė už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant 5 mg arba 10 mg dozę du kartus per parą. Gerybinių timomų žiurkių patelėms nustatyta, kai ekspozicija buvo 187 arba 94 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant 5 mg arba 10 mg dozę du kartus per parą.

Teratogeninis tofacitinibo poveikis nustatytas žiurkėms ir triušiams, taip pat nustatytas poveikis žiurkių patelių vaisingumui (sumažėjęs vaikingumo dažnis; sumažėjęs geltonkūnių, įsitvirtinimo vietų ir gyvybingų vaisių skaičius bei padažnėję ankstyvosios rezorbcijos atvejai), vaikavimuisi ir perinataliniam bei postnataliniam vystymuisi. Tofacitinibas neturėjo poveikio patinų vaisingumui, spermijų judrumui arba spermijų koncentracijai. Per 1–8 valandas po dozės suvartojimo į laktuojančių žiurkių pieną išsiskyrė maždaug 2 kartus didesnė tofacitinibo koncentracija nei nustatytoji serume.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

mikrokristalinė celiuliozė
laktozė monohidratas
kroskarmeliozės natrio druska
magnio stearatas

Tabletės plėvelė

hipromeliozė 6cP (E464)
titano dioksidas (E171)
laktozė monohidratas
makrogolis 3350
triacetinas (E1518)
indigokarminas „FD&C Blue No. 2 Aluminum Lake“ (E132) (tik 10 mg stiprumo forma)
briliantinis mėlynasis FCF „FD&C Blue No. 1 Aluminum Lake“ (E133) (tik 10 mg stiprumo forma)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo buteliuke ir (arba) lizdinėje plokštelėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

XELJANZ 5 mg plėvele dengtos tabletės

DTPE buteliukai su silikagelio sausikliu ir vaikų sunkiai atidaromais dangteliais. Buteliukuose yra 60 arba 180 plėvele dengtų tablečių.

Aliuminio folijos / aliuminio folija dengto PVC lizdinės plokštelės, kuriose yra 14 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 56, 112 ar 182 plėvele dengtos tabletės.

XELJANZ 10 mg plėvele dengtos tabletės

DTPE buteliukai su silikagelio sausikliu ir vaikų sunkiai atidaromais dangteliais, kuriuose yra 60 arba 180 plėvele dengtų tablečių.

Aliuminio folijos / aliuminio folija dengto PVC lizdinės plokštelės, kuriose yra 14 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 56, 112 arba 182 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data : 2017 m. kovo 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas XELJANZ į kiekvienos valstybės narės rinką, registruotojas su nacionaline kompetentinga institucija turi suderinti mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Pagrindinis programos tikslas yra didinti žinomumą apie vaistinio preparato keliamą pavojų, ypač susijusį su sunkiomis infekcinėmis ligomis, juostine pūsleline, tuberkulioze (TBC) ir kitomis oportunistinėmis infekcijomis, piktybiniais navikais, virškinimo trakto perforacijomis, intersticine plaučių liga ir laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiais.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienos valstybės narės, kurioje tiekiamas XELJANZ, visi sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai (arba jų globėjai), kurie, tikėtina, skirs arba vartos XELJANZ, turėtų prieigą prie šios mokomosios medžiagos arba būtų ja aprūpinti:

- Gydytojui skirta mokomąja medžiaga
- Paciento informavimo rinkiniu

- **Gydytojui skirtoje mokomojoje medžiagoje** turi būti pateikta:
 - Preparato charakteristikų santrauka
 - Vadovas sveikatos priežiūros specialistams
 - Gydytojams skirtas kontrolinis sąrašas
 - Paciento įspėjamoji kortelė
 - Nuoroda į internetinę svetainę, kurioje skelbiama mokomoji medžiaga ir paciento įspėjamoji kortelė.

- **Vadove sveikatos priežiūros specialistams** turi būti pateikta tokia svarbiausia informacija:
 - Papildomose rizikos mažinimo priemonėse (pRMP) minima su saugumo problemomis susijusi informacija (pvz., sunkumas, ūmumas, dažnis, laikas iki atsiradimo, nepageidaujamo poveikio grįžtamumas, jeigu taikytina)
 - Išsami informacija apie pRMP minimą populiaciją, kuriai yra padidėjusi saugumo problemų atsiradimo rizika (pvz., kontraindikacijos, rizikos veiksniai, rizikos padidėjimas dėl sąveikos su konkrečiu vaistiniu preparatu)
 - Išsami informacija kaip mažinti pRMP minimą saugumo problemos riziką tinkamai stebint ir gydant pacientą (t. y., ką daryti, ko nedaryti, kas yra labiausiai pažeidžiami vertinant įvairius scenarijus, pvz., kada riboti arba nutraukti vaistinio preparato išrašymą ir (arba) vartojimą, kaip vartoti vaistinį preparatą, kada, remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis, požymiais ar simptomais, padidinti ir (arba) sumažinti dozę)
 - Svarbiausia informacija, kurią reikia perduoti pacientams juos konsultuojant
 - Nurodymai, kaip elgtis pasireiškus tikėtina nepageidaujamam poveikiui
 - Informacija apie BSRBR, ARTIS, RABBIT ir BIODABASER ir OK registrus bei informacijos įvedimo į juos svarbą

- **Gydytojams skirtame kontroliniame sąraše** turi būti pateikta tokia svarbiausia informacija:
 - Tyrimų sąrašas, kuriuos reikia atlikti pirminio paciento patikrinimo metu
 - Informacija apie skiepavimo kursą, kuris turi būti baigtas prieš gydymo pradžią
 - Svarbios gretutinės ligos, kurioms esant XELJANZ reikia skirti atsargiai, ir būklės, kurioms esant XELJANZ skirti negalima
 - Su XELJANZ vartojimu nesuderinamų vaistinių preparatų sąrašas, kurie negali būti paskirti kartu
 - Informacija apie būtinybę su pacientais aptarti su XELJANZ vartojimu susijusią riziką, ypač infekcijų, juostinės pūslelinės, tuberkuliozės (TBC) ir kitokių oportunistinių infekcijų, piktybinių navikų, virškinimo trakto perforacijų, intersticinės plaučių ligos ir laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių atsiradimo riziką
 - Informacija apie anksčiau paminėtų rizikų požymių ir simptomų bei laboratorinių tyrimų pakitimų stebėjimo svarbą, siekiant jas kuo anksčiau identifikuoti

- **Paciento įspėjamojoje kortelėje** turi būti pateikta tokia svarbiausia informacija:
 - Įspėjamasis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams, bet kuriuo metu gydantiems pacientą, įskaitant kritinius atvejus, apie tai, kad pacientas gydomas XELJANZ
 - Informacija, kad gydymas XELJANZ gali padidinti infekcinių ligų ir nemelanominio odos vėžio pavojų
 - Informacija, kad pacientai privalo informuoti sveikatos priežiūros specialistus, jeigu jie planuoja skiepytis bet kokiomis vakcinomis arba planuoja pastoti
 - Turi būti pateikti toliau išvardyti su vaistinio preparato saugumu susiję požymiai ir simptomai bei tai, kada reikia kreiptis pagalbos į sveikatos priežiūros specialistą: infekcinės ligos, juostinės pūslelinės viruso kartotinis suaktyvėjimas, nemelanominis odos vėžys, transaminazių aktyvumo padidėjimas ir vaistinio preparato sukeltos kepenų pažaidos rizika, virškinimo trakto perforacijos, intersticinė plaučių liga, sustiprėjęs imuninės sistemos slopinimas, kai kartu vartojama biologinių vaistų ir imunosupresantų, įskaitant B limfocitų kiekį mažinančius vaistinius preparatus, padidėjusi nepageidaujamų reiškinų rizika, kai XELJANZ vartojama kartu su metotreksatu, padidėjusi XELJANZ ekspozicija, kai kartu vartojama CYP3A4 ir CYP2C19 inhibitorių, poveikis nėštumo eigai ir vaisiui, vartojimas žindymo

laikotarpiu, poveikis vakcinavimo veiksmingumui ir gyvųjų/susilpnintųjų vakcinų vartojimas

- Išrašiusio asmens kontaktinė informacija
- **Centralizuotoje internetinėje svetainėje** turi būti pateikta:
 - Mokomoji medžiaga skaitmeniniu formatu
 - Paciento įspėjamoji kortelė skaitmeniniu formatu
- **Paciento informavimo rinkinyje** turi būti pateikta:
 - Pakuotės lapelis pacientui
 - Paciento įspėjamoji kortelė

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

5 MG LIZDINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 5 mg plėvele dengtos tabletės
tofacitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės
112 plėvele dengtų tablečių
182 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1178/003 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/17/1178/004 182 plėvele dengtos tabletės
EU/1/17/1178/014 112 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

XELJANZ 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

5 MG TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 5 mg tabletės
tofacitinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P, A, T, K, Pn, Š, S

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

5 MG BUTELIUKO VIDINĖS PAKUOTĖS ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 5 mg plėvele dengtos tabletės
tofacitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių
180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1178/001 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1178/002 180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

XELJANZ 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

10 MG LIZDINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 10 mg plėvele dengtos tabletės
tofacitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės
112 plėvele dengtų tablečių
182 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1178/007 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/17/1178/008 112 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1178/009 182 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

XELJANZ 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

10 MG TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 10 mg tabletės
tofacitinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija

5. KITA

P, A, T, K, Pn, Š, S

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

10 MG BUTELIUKO VIDINĖS PAKUOTĖS ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 10 mg plėvele dengtos tabletės
tofacitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių
180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1178/ 005 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1178/ 006 180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

XELJANZ 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui
XELJANZ 5 mg plėvele dengtos tabletės
XELJANZ 10 mg plėvele dengtos tabletės

tofacitinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Kartu su šiuo lapeliu gydytojas duos Jums „Paciento išpėjimą kortelę“ su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš XELJANZ skyrimą ir XELJANZ vartojimo metu. Turėkite šią „Paciento išpėjimą kortelę“ su savimi.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra XELJANZ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant XELJANZ
3. Kaip vartoti XELJANZ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti XELJANZ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra XELJANZ ir kam jis vartojamas

XELJANZ – tai vaistas, kuriame yra veikliosios medžiagos tofacitinibo.

XELJANZ skiriamas šioms uždegiminėms ligoms gydyti:

- reumatoidiniam artritui;
- psoriaziniam artritui;
- opiniam kolitui.

Reumatoidinis artritas

XELJANZ skiriamas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio aktyvumo ir labai aktyviu reumatoidiniu artritu – ilgai trunkančia liga, dažniausiai sukeliančia sąnarių skausmą ir tinimą.

XELJANZ skiriamas kartu su metotreksatu, kai ankstesnis reumatoidinio artrito gydymas buvo nepakankamas ar blogai toleruojamas. Taip pat jį galima vartoti vieną, kai gydymas metotreksatu netoleruojamas arba skirti gydymą metotreksatu nepatartina.

Nustatyta, kad XELJANZ, vartojamas vienas arba kartu su metotreksatu, sumažina sąnarių skausmą ir tinimą bei pagerina gebėjimą užsiimti kasdiene veikla.

Psoriazinis artritas

XELJANZ skiriamas ligos, vadinamos psoriazinio artritu, gydymui. Ši liga – tai sąnarių uždegimas, dažnai pasireiškiantis kartu su žvyneline (psoriaze). Jeigu sergate aktyviu psoriazinio artritu, pirmiausia Jums skirs kito vaisto psoriaziniam artritui gydyti. Jeigu gydymas bus nepakankamai

veiksmingas arba to vaisto netoleruosite, aktyvaus psoriazinio artrito požymiams ir simptomams slopinti bei gebėjimui užsiimti kasdiene veikla pagerinti Jums gali skirti XELJANZ.

Suaugę pacientai, sergantys aktyviu psoriaziniu artritu, XELJANZ turi vartoti kartu su metotreksatu.

Opinis kolitas

Opinis kolitas – tai storosios žarnos uždegiminė liga. XELJANZ yra vartojamas opinio kolito požymiams ir simptomams silpninti, jeigu Jūsų atsakas į ankstesnį opinio kolito gydymą buvo nepakankamas arba jeigu anksčiau taikyto gydymo netoleravote.

2. Kas žinotina prieš vartojant XELJANZ

XELJANZ vartoti negalima:

- jeigu yra alergija tofacitinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate sunkia infekcine liga, pvz., kraujo užkrėtimu (sepsiu) ar aktyvios formos tuberkulioze (džiova);
- jeigu Jums buvo pasakyta, kad sergate sunkia kepenų liga, įskaitant cirozę (kepenų randėjimą);
- jei esate nėščia arba žindote kūdikį.

Jeigu nesate tikri dėl bet kurios pirmiau pateiktos informacijos, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti XELJANZ:

- jeigu manote, kad susirgote infekcine liga arba jaučiate infekcijos požymius, pvz., karščiavimą, prakaitavimą, šiuurpulį, raumenų skausmus, kosulį, dusulį, atsirado skreplių arba jie pakito, mažėja kūno svoris, ant kūno atsirado šiltų, paraudusių ar skausmingų odos sričių arba žaizdų, pasireiškė sunkumas arba skausmas ryjant, viduriavimas arba pilvo skausmas, deginimo pojūtis šlapinantis arba šlapinimasis padažnėja, jaučiate didelį nuovargį;
- esant aplinkybių, dėl kurių kyla didesnė infekcijų rizika (pvz., sergate diabetu, esate užsikrėtę ŽIV / sergate AIDS arba turite silpną imuninę sistemą);
- jeigu sergate bet kokia infekcija, esate gydomi nuo kokios nors infekcijos arba sergate infekcija, kuri vis atsikartoja. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu prastai jaučiatės. Vartojant XELJANZ gali sumažėti organizmo gebėjimas atsispirti infekcijoms, gali pasunkėti turimų infekcijų eiga ir padidėti tikimybė užsikrėsti nauja infekcija;
- jeigu sergate arba esate sirgę tuberkulioze arba turėjote artimą kontaktą su sergančiu tuberkulioze asmeniu. Gydytojas Jus ištirs dėl tuberkuliozės prieš skirdamas gydymą XELJANZ ir galbūt pakartos tyrimą gydymo metu;
- jeigu sergate bet kokia lėtine plaučių liga;
- jeigu turite kepenų sutrikimų;
- jeigu sergate arba sirgote hepatitu B arba C (tai virusinės ligos, pažeidžiančios kepenis). Vartojant XELJANZ virusai gali vėl suaktyvėti. Gydytojas galbūt atliks kraujo tyrimus dėl hepatito prieš skirdamas gydymą XELJANZ ir gydymo XELJANZ metu.
- jeigu esate sirgę bet kurios rūšies vėžiu. XELJANZ gali padidinti tam tikrų rūšių vėžio atsiradimo riziką. Gauta pranešimų apie limfomą ir kitų rūšių vėžį (kaip antai plaučių, krūties vėžys, melanoma, prostatos ir kasos vėžys), išsivysčiusių pacientams, vartojantiems XELJANZ. Jeigu vartojant XELJANZ Jums išsivystys vėžys, gydytojas apsvarstys, ar nutraukti gydymą XELJANZ;
- jeigu Jums kyla didelė odos vėžio išsivystymo rizika, gydytojas gali rekomenduoti Jums reguliariai tikrintis odą XELJANZ vartojimo metu;
- jeigu esate sirgę divertikulitu (tam tikru storosios žarnos uždegimu) arba skrandžio ar žarnyno opalige (žr. 4 skyrių);
- jeigu turite inkstų sutrikimų;
- jeigu ketinate skiepytis, pasakykite apie tai gydytojui. Vartojant XELJANZ negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis. Prieš pradėdami gydytis XELJANZ turite pasirūpinti, kad Jums būtų paskirti visi rekomenduojami skiepai. Gydytojas nuspręs, ar turite pasiskiepyti vakcina nuo juostinės pūslelinės (*Herpes zoster*);
- jeigu turite širdies sutrikimų, padidėjusį kraujospūdį ar per didelę cholesterolio koncentraciją.

Papildomi stebėjimo tyrimai

Prieš skirdamas XELJANZ, po 4–8 savaičių nuo gydymo pradžios ir paskui kas 3 mėnesius gydytojas turi atlikti kraujo tyrimus ir nustatyti, ar nesumažėjo baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų arba limfocitų) skaičius arba raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (ar nepasireiškė anemija).

Jeigu baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų arba limfocitų) skaičius arba raudonųjų kraujo ląstelių skaičius per mažas, XELJANZ vartoti negalima. Gydytojas, prireikus, gali nurodyti kurį laiką nevartoti XELJANZ, kad sumažintų infekcijos (dėl baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo) ar anemijos (dėl raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo) pasireiškimo riziką.

Gydytojas taip pat gali atlikti kitus tyrimus, pvz., patikrinti cholesterolio koncentraciją kraujyje ar stebėti kepenų veiklos rodiklius. Gydytojas turi iširti cholesterolio koncentraciją praėjus 8 savaitėms nuo gydymo XELJANZ pradžios. Gydytojas turi periodiškai atlikti kepenų tyrimus.

Senyvi asmenys

65 metų amžiaus ir vyresniems pacientams kyla didesnė rizika susirgti infekcinėmis ligomis. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote bet kokių infekcijos požymių ir simptomų.

Azijos kilmės pacientai

Japonams ir korėjiečiams dažniau pasireiškė juostinės pūslelinės atvejų. Pasakykite gydytojui, jeigu ant odos atsirado skausmingų pūslelių.

Jums taip pat gali būti padidėjusi ir tam tikrų plaučių sutrikimų rizika. Jeigu pastebėjote bet kokių kvėpavimo sutrikimų, pasakykite gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

XELJANZ nerekomenduojama vartoti vaikams arba jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. XELJANZ saugumas ir vartojimo nauda vaikams arba paaugliams dar neištirti.

Kiti vaistai ir XELJANZ

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

XELJANZ galima vartoti kartu su metotreksatu arba tam tikrais atvejais vieną, jeigu jo skiriama reumatoidiniam artritui gydyti. Gydant reumatoidinį artritą paprastai šalutinis poveikis pasireiškia rečiau XELJANZ vartojant vieną.

Tam tikrų vaistų su XELJANZ vartoti negalima. Juos vartojant su XELJANZ gali pasikeisti XELJANZ koncentracija Jūsų organizme ir gali reikėti keisti XELJANZ dozę. Turite pasakyti gydytojui, jeigu per burną vartojate vaistų, kuriuose yra bet kurios iš šių veikliųjų medžiagų:

- antibiotikų, pvz., klaritromicino ir rifampicino, skirtų bakterinėms infekcijoms gydyti;
- flukonazolo, ketokonazolo, klotrimazolo, itrakonazolo ir vorikonazolo, skirtų grybelinėms infekcijoms gydyti.

XELJANZ nerekomenduojama vartoti su vaistais, slopinančiais imuninę sistemą, įskaitant vadinamosios tikslinės biologinės (antikūnų) terapijos preparatus, pvz., slopinančius tumoro nekrozės faktorių, interleukinu 17, interleukinu 12 / interleukinu 23, antiintegriniais ir stipriais cheminiais imunosupresantais, įskaitant azatiopriną, merkaptopuriną, ciklosporiną ir takrolimužą. XELJANZ vartojant kartu su šiais vaistais gali padidėti šalutinio poveikio, įskaitant infekcijas, rizika.

Sunkiomis infekcijomis dažniau susergera žmonės, kartu vartojantys kortikosteroidų (pvz., prednizoną).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, turite naudoti veiksmingą apsisaugojimo nuo pastojimo metodą gydymo XELJANZ metu ir ne trumpiau kaip 4 savaites po paskutinės vaisto dozės vartojimo.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš

vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. XELJANZ nėštumo metu vartoti draudžiama. Nedelsdama pasakykite gydytojui, jeigu pastojote XELJANZ vartojimo metu.

Jeigu vartojate XELJANZ ir žindote kūdikį, turite nutraukti žindymą, kol nepasikalbėsite su gydytoju apie gydymo XELJANZ sustabdymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

XELJANZ gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

XELJANZ sudėtyje yra laktozės

Vienoje XELJANZ 5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra maždaug 59 mg laktozės, o vienoje XELJANZ 10 mg plėvele dengtoje tabletėje yra maždaug 119 mg laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti XELJANZ

Šį vaistą Jums skyrė ir jo vartojimą prižiūri gydytojas specialistas, žinantis, kaip gydyti ligą.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Reumatoidinis artritas

- Rekomenduojama dozė yra po 5 mg du kartus per parą.

Psoriazinis artritas

- Rekomenduojama dozė yra po 5 mg du kartus per parą.

Opinis kolitas

- Rekomenduojamoji dozė – 10 mg du kartus per parą 8 savaites, toliau gydymas tęsiamas vartojant 5 mg dozę du kartus per parą.
- Gydytojas gali pratęsti įvadinį gydymą 10 mg du kartus per parą doze dar 8 savaitėms (iš viso – 16 savaitėms). Paskui vartojama 5 mg du kartus per parą dozė.
- Gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą XELJANZ, jeigu per 16 savaitėms nenustatys XELJANZ veiksmingumo.
- Jeigu pacientai anksčiau vartojo biologinių vaistų opiniam kolitui gydyti (pvz., preparatų, blokuojančių tumoro nekrozės faktoriaus aktyvumą organizme) ir šie vaistai neveikė, gydytojas gali nuspręsti ir toliau skirti 10 mg du kartus per parą. Gydytojas pasakys, ar tai taikoma Jums.
- Jeigu palaikomasis gydymas XELJANZ 5 mg du kartus per parą doze neveikia, gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę iki 10 mg du kartus per parą.
- Jeigu gydymas buvo nutrauktas, gydytojas gali nuspręsti jį pradėti iš naujo.

Stenkitės suvartoti tabletę kasdien tuo pačiu metu (vieną tabletę ryte ir vieną tabletę vakare).

Jeigu Jums yra kepenų ar inkstų sutrikimų arba turite vartoti tam tikrų kitų vaistų, gydytojas gali sumažinti šio vaisto dozę. Gydytojas taip pat gali laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti gydymą, jeigu kraujo tyrimais nustatytas sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių arba raudonųjų kraujo ląstelių skaičius.

XELJANZ skirtas vartoti per burną. XELJANZ galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Ką daryti pavartojus per didelę XELJANZ dozę?

Jeigu suvartojote daugiau tablečių nei reikia, **nedelsdami** pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pamiršus pavartoti XELJANZ

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę. Kitą tabletę vartokite įprastu laiku ir tęskite gydymą kaip anksčiau.

Nustojus vartoti XELJANZ

Nenutraukite XELJANZ vartojimo nepsitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Tam tikrais atvejais šalutinis poveikis gali būti sunkus ir gali reikėti medikų pagalbos.

Galimas sunkus šalutinis poveikis

Retais atvejais infekcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau nurodytą sunkų šalutinį poveikį, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Sunkioms infekcijoms (jos dažnos) būdingi šie požymiai

- karščiavimas ir šaltkrėtis,
- kosulys,
- pūslelės ant odos,
- pilvo skausmas,
- nuolatinis galvos skausmas.

Alerginėms reakcijoms (jos retos) būdingi šie požymiai

- veržimo pojūtis krūtinėje,
- švokštimas,
- stiprus svaigulys arba galvos sukimosi pojūtis,
- lūpų, liežuvio arba gerklės patinimas,
- pūkslės (niežėjimas arba odos bėrimas).

Virškinimo trakto sutrikimams (jie nedažni: skrandžio arba žarnų opos arba prakiurimas) būdingi požymiai

- karščiavimas,
- skrandžio arba pilvo skausmas,
- kraujingos išmatos,
- nepaaiškinami tuštinimosi pokyčiai.

Skrandis arba žarnos dažniausiai prakiūra žmonėms, kurie dar vartoja nesteroidinių vaistų nuo uždegimo arba kortikosteroidų (pvz., prednizoną).

Kiti nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę vartojant XELJANZ, išvardyti toliau.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių): plaučių infekcija (plaučių uždegimas (pneumonija) ir bronchitas), juostinė pūslelinė (lot. *herpes zoster*), nosies, gerklės ir trachėjos infekcijos (nazofaringitas), gripas, prienosinių ančių uždegimas (sinusitas), šlapimo pūslės infekcija (cistitas), gerklės skausmas (faringitas), raumenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje (rodantis raumenų sutrikimus), skrandžio (pilvo) skausmas (galintis atsirasti dėl skrandžio gleivinės uždegimo), vėmimas, viduriavimas, šleikštulys (pykinimas), virškinimo sutrikimas, sąnario patempimas, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija), karščiavimas, nuovargis, kojų ir rankų tinimas, galvos skausmas, padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija), kosulys, bėrimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių): tuberkuliozė (džiova), inkstų infekcija, odos infekcija, burnos paprastoji pūslelinė (lot. *herpes simplex*), sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje (rodantis kepenų sutrikimus), padidėjęs

kreatinino kiekis kraujyje (gali rodyti inkstų sutrikimus), padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, kūno masės padidėjimas, vandens praradimas (dehidratacija), raumenų patempimas, raumenų ir sąnarių skausmas, sausgyslių uždegimas (tendinitas), sąnarių tinimas, neįprasti pojūčiai, prastas miegas, prienosinių ančių užgulimas, dusulys arba kvėpavimo sutrikimas, odos paraudimas, niežėjimas, kepenų suriebėjimas, skausmingas nedidelių žarnų gleivinės maišelių uždegimas (divertikulitas), virusinės infekcijos, žarnų virusinės infekcijos, tam tikrų tipų odos vėžys (nemelanominis).

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių): kraujo užkrėtimas (sepsis), išplitusi tuberkuliozė, apimanti, kaulus ir kitus organus, kitos neįprastos infekcijos, sąnario infekcijos.

Labai reti (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10000 žmonių): tuberkuliozė, apėmusi smegenis ir nugaros smegenis, smegenų dangalų uždegimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti XELJANZ

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymuispecialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pastebėjus matomų tablečių pažeidimo požymių (pvz., jeigu jos sutrupėjusios arba pakeitusios spalvą) šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

XELJANZ sudėtis

- XELJANZ 5 mg plėvele dengta tabletė

-
- Veiklioji medžiaga yra tofacitinibas
- Kiekvienoje 5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių), kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, hipromeliozė 6cP (E464), titano dioksidas (E171), makrogolis 3350 ir triacetinas (E1518).
-

XELJANZ 10 mg plėvele dengta tabletė

- Veiklioji medžiaga yra tofacitinibas.
- Kiekvienoje 10 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių), kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, hipromeliozė 6cP (E464), titano dioksidas

(E171), makrogolis 3350, triacetinas (E1518), indigokarminas „FD&C Blue No. 2 Aluminum Lake“ (E132) ir briliantinis mėlynasis FCF „FD&C Blue No. 1 Aluminum Lake“ (E133).

XELJANZ išvaizda ir kiekis pakuotėje

XELJANZ 5 mg plėvele dengta tabletė yra balta ir apvali.

XELJANZ 10 mg plėvele dengta tabletė yra mėlyna ir apvali.

XELJANZ 5 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 14 tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 56, 112 ar 182 tabletės, ir kiekviename buteliuke yra 60 arba 180 tablečių.

XELJANZ 10 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 14 tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 56, 112 ar 182 tabletės, ir kiekviename buteliuke yra 60 arba 180 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.