

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

XELJANZ 5 mg pilloli miksija b'rita
XELJANZ 10 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

XELJANZ 5 mg pilloli miksija b'rita

Kull 5 mg pillola miksija b'rita fiha tofacitinib citrate, ekwivalenti għal 5 mg tofacitinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 59.44 mg ta' lactose.

XELJANZ 10 mg pilloli miksija b'rita

Kull 10 mg pillola miksija b'rita fiha tofacitinib citrate, ekwivalenti għal 10 mg tofacitinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 118.88 mg lactose.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Tofacitinib 5 mg pilloli miksija b'rita

Pillola bajda, tonda b'dijametru ta' 7.9 mm, bi "Pfizer" ibbuzzat fuq naha waħda u "JKI 5" fuq l-oħra.

Tofacitinib 10 mg pilloli miksija b'rita

Pillola blu, tonda b'dijametru ta' 9.5 mm, bi "Pfizer" ibbuzzata fuq naha waħda u "JKI 10" fuq l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjoni terapewtika

Artrite reumatika

Tofacitinib f'kombinament ma' methotrexate (MTX) huwa indikat għall-kura ta' artrite reumatika (RA) attiva moderata sa severa f'pazjenti adulti li rrispondew b'mod inadegwat għal, jew li huma intolleranti għal waħda jew aktar mill-mediċini antirewmatiċi li jimmodifikaw il-marda.

Tofacitinib jista' jingħata bħala monoterapija f'każ ta' intolleranza għal MTX jew meta kura b'MTX mhijiex xierqa (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Artrite psorjatika

Tofacitinib f'kombinament ma' MTX huwa indikat għall-kura ta' artrite psorjatika (PsA) attiva f'pazjenti adulti li rrispondew b'mod inadegwat għal, jew li kienu intolleranti għal terapija b'medicina antirewmatika li timmodifika marda preċedenti (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) (ara sezzjoni 5.1).

Kolite ulċerattiva

Tofacitinib huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva (UC, ulcerative colitis) attiva moderata sa severa li kellhom rispons inadegwat, rispons mitluf, jew li kienu intolleranti jew għal terapija konvenzjonali jew għal aġent bijoloġiku (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tkun immonitorjata minn tobba speċjalisti b'esperjenza fid-dijanżosi u l-kura ta' kondizzjonijiet li għalihom huwa indikat tofacitinib.

Pożoloġija

Artrite rewmatika

Id-doża rrakkomandata hija ta' 5 mg mogħtija darbtejn kuljum.

Aġġustament tad-doża

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ meta jintuża flimkien ma' MTX.

Kolite ulċerattiva

Id-doża rrakkomandata hija ta' 10 mg mogħtija mill-halq darbtejn kuljum għall-induzzjoni għal 8 ġimgħat u 5 mg mogħtija darbtejn kuljum għall-manteniment.

Għal pazjenti li ma jkux jkollhom benefiċċju terapewtiku adegwat sa ġimgħa 8, id-doża ta' induzzjoni ta' 10 mg darbtejn kuljum tista' tiġi estiża għal 8 ġimgħat addizzjonali (total ta' 16-il ġimgħa), segwita minn 5 mg darbtejn kuljum għall-manteniment. It-terapija ta' induzzjoni b'tofacitinib għandha titwaqqaf fi kwalunkwe pazjent li ma juri l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku sa ġimgħa 16.

Għal xi pazjenti, bħal dawk li ma rreżultawx b'terapija b'antagonista tal-fattur tan-nekrozi tat-tumur (TNF), għandu jiġi kkunsidrat li titkompla d-doża ta' 10 mg darbtejn kuljum għall-manteniment, sabiex jinżamm benefiċċju terapewtiku (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons fuq terapija ta' manteniment b'tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum jistgħu jibbenifikaw minn żieda għal tofacitinib 10 mg mogħtija darbtejn kuljum.

F'pazjenti li rrispondew għal kura b'tofacitinib, il-kortikosteroidi jistgħu jitnaqqsu u/jew jitwaqqfu skont l-istandard tal-kura.

Kura mill-ġdid f'UC

Jekk it-terapija tiġi interrotta, jista' jiġi kkunsidrat il-bidu mill-ġdid tal-kura b'tofacitinib. Jekk kien hemm telf ta' rispons, tista' tiġi kkunsidrata l-introduzzjoni mill-ġdid b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum. Il-perjodu tal-interruzzjoni tal-kura fl-istudji kliniċi ġie estiż sa sena. L-effikaċja tista' terġa' tinkiseb sa 8 ġimgħat ta' terapija b'10 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.1).

Interruzzjoni u twaqqif tad-doża

Il-kura b'tofacitinib għandha tiġi interrotta jekk pazjent jizviluppa infezzjoni serja sakemm l-infezzjoni tkun ikkontrollata.

L-interruzzjoni tad-doża tista' tkun mehtieġa għall-immaniġġjar ta' anormalitajiet tal-laboratorju relatati mad-doża inkluż il-limfopenija, in-newtrogenija, u l-anemija. Kif deskritt fit-Tabelli 1, 2 u 3 hawn taht, rakkomandazzjonijiet għall-interruzzjoni temporanja tad-doża jew it-twaqqif permanenti tal-kura jsiru skont is-severità tal-anormalitajiet tal-laboratorju (ara sezzjoni 4.4).

Huwa rakkomandat li d-dożaġġ ma jinbediex f'pazjenti b'għadd assolut tal-limfoċiti (ALC) anqas minn 750 ċellula/mm³.

Tabella 1: Għadd Assolut tal-Limfoċiti Baxx

Għadd Assolut tal-Limfoċiti Baxx (ALC) (ara sezzjoni 4.4)	
Valur tal-Laboratorju (ċelluli/mm³)	Rakkomandazzjoni
ALC akbar minn jew daqs 750	Id-doża għandha tinzamm.
ALC 500-750	Għal tnaqqis persistenti (2 valuri sekwenzjali f'din il-medda wara ttestjar ta' rutina) f'din il-medda, id-dożaġġ għandu jitnaqqas jew jiġi interrott sakemm l-ALC ikun aktar minn 750. Għal pazjenti li jirċievu tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum, id-dożaġġ għandu jitnaqqas għal tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum. Għal pazjenti li jirċievu tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum, id-dożaġġ għandu jiġi interrott. Meta l-ANC ikun aktar minn 750, il-kura għandha titkompla kif huwa xieraq klinikament.
ALC anqas minn 500	Jekk il-valur tal-laboratorju jiġi kkonfermat minn ittestjar ripetut fi żmien 7 ijiem, id-dożaġġ għandu jitwaqqaf.

Huwa rakkomandat li ma tinbediex doża f'pazjenti b'għadd assolut tan-newtrofilu (ANC) anqas minn 1,000 ċellula/mm³.

Tabella 2: Għadd Assolut tan-Newtrofilu Baxx

Għadd Assolut tan-Newtrofilu Baxx (ANC) (ara sezzjoni 4.4)	
Valur tal-Laboratorju (ċelluli/mm³)	Rakkomandazzjoni
ANC akbar minn 1,000	Id-doża għandha tinzamm.
ANC 500-1,000	Għal tnaqqis persistenti (2 valuri sekwenzjali f'din il-medda wara ttestjar ta' rutina) f'din il-firxa, id-doża għandha titnaqqas jew tiġi interrotta sakemm l-ANC ikun akbar minn 1,000. Għal pazjenti li jirċievu tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum, id-dożaġġ għandu jitnaqqas għal tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum. Għal pazjenti li jirċievu tofacitinib 5 mg darbtejn kulju, id-dożaġġ għandu jiġi interrott. Meta l-ANC ikun akbar minn 1,000, il-kura għandha titkompla kif huwa xieraq klinikament.
ANC anqas minn 500	Jekk il-valur tal-laboratorju jiġi kkonfermat permezz ta' ttestjar ripetut fi żmien 7 ijiem, id-dożaġġ għandu jitwaqqaf.

Huwa rakkomandat li d-dożaġġ ma jinbediex f'pazjenti b'emoglobina anqas minn 9 g/dL.

Tabella 3: Valur tal-Emoglobina Baxx

Valur tal-Emoglobina Baxx (Sezzjoni 4.4)	
Valur tal-Laboratorju (g/dL)	Rakkomandazzjoni
Anqas minn jew daqs tnaqqis ta' 2 g/dL u akbar minn jew daqs 9.0 g/dL.	Id-doża għandha tinżamm.
Akbar minn tnaqqis ta' 2 g/dL jew anqas minn 8.0 g/dL. (ikkonfermat permezz ta' ttestjar ripetut)	Id-dożaġġ għandu jiġi interrott sakemm il-valuri tal-emoglobina jiġu normalizzati.

Interazzjonijiet bejn medicina u oħra

Id-doża totali ta' kuljum ta' tofacitinib għandha titnaqqas bin-nofs f'pazjenti li jirċievu inibituri qawwija ta' ċikotromu P450 (CYP) 3A4 (eż., ketoconazole) u f'pazjenti li jirċievu prodott medicinali konkomitanti 1 jew aktar li jirriżulta f'inibizzjoni moderata ta' CYP3A4 kif ukoll inibizzjoni qawwija ta' CYP2C19 (eż., fluconazole) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5) kif ġej:

- Id-doża ta' tofacitinib għandha titnaqqas għal 5 mg darba kuljum f'pazjenti li jirċievu 5 mg darbtejn kuljum.
- Id-doża ta' tofacitinib għandha titnaqqas għal 5 mg darba kuljum f'pazjenti li jirċievu 10 mg darbtejn kuljum.

Popolazzjonijiet speċjali*Anzjani*

L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar. Hemm dejta limitata f'pazjenti li għandhom 75 sena u aktar.

*Indeboliment tal-fwied***Tabella 4: Aġġustament tad-Doża għal Indeboliment tal-Fwied**

Indeboliment tal-fwied	Klassifikazzjoni	Aġġustament tad-Doża
Hafif	Child Pugh A	L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ.
Moderat	Child Pugh B	Id-doża għandha titnaqqas għal 5 mg darba kuljum meta d-doża indikata fil-preżenza ta' funzjoni tal-fwied normali tkun 5 mg darbtejn kuljum. Id-doża għandha titnaqqas għal 5 mg darbtejn kuljum meta d-doża indikata fil-preżenza ta' funzjoni tal-fwied normali tkun 10 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.2).
Sever	Child Pugh C	Tofacitinib m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 4.3).

Tabella 5: Aġġustament tad-Doża għal Indeboliment tal-Kliewi

Indeboliment tal-Kliewi	Tneħħija tal-Kreatinina	Aġġustament tad-Doża
Ħafif	50-80 mL/min	L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ.
Moderat	30-49 mL/min	L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ.
Sever	< 30 mL/min	Id-doża għandha titnaqqas għal 5 mg darba kuljum meta d-doża indikata fil-preżenza ta' funzjoni tal-kliewi normali tkun 5 mg darbtejn kuljum. Id-doża għandha titnaqqas għal 5 mg darbtejn kuljum meta d-doża indikata fil-preżenza ta' funzjoni tal-kliewi normali tkun 10 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever għandhom jibqgħu fuq doża mnaqqsa anki wara emodjalisi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tofacitinib fit-tfal li għandhom minn 0 sa anqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Tofacitinib jingħata mill-halq mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Għal pazjenti li jkollhom diffikultà biex jibilgħu, tofacitinib pilloli jistgħu jitgħaffġu u jittieħdu mal-ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Tuberkulozi (TB) attiva, infezzjonijiet serji bħas-sepsis, jew infezzjonijiet opportunistiċi (ara sezzjoni 4.4).
- Indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).
- Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Kombinament ma' terapiji oħrajn

Tofacitinib ma ġiex studjat u l-użu tiegħu għandu jiġi evitat f'kombinament ma' bijoloġiċi bħal TNF, antagonisti ta' interleukin (IL)-1R, antagonisti ta' IL-6R, antikorpi monoklonali kontra CD20, antagonisti ta' IL-17, antagonisti ta' IL-12/IL-23, antiintegrini, modulatori selettivi ta' aktar minn stimulu wieħed u immunosuppressanti qawwija bħal azathioprine, 6-mercaptopurine, ciclosporine u tacrolimus minhabba l-possibbiltà ta' zieda fl-immunosuppressjoni u zieda fir-riskju tal-infezzjoni.

Kien hemm inċidenza oġhla ta' avvenimenti avversi għall-kombinazzjoni ta' tofacitinib ma' MTX kontra tofacitinib bħala monoterapija fil-provi kliniċi ta' RA.

L-użu ta' tofacitinib flimkien ma' inibituri ta' phosphodiesterase 4 ma ġiex studjat fi studji kliniċi b'tofacitinib.

Infezzjonijiet serji

Infezzjonijiet serji u xi kultant fatali minhabba patoġeni batterjali, mikobatterjali, invażivi fungali, virali, jew patoġeni opportunistiċi oħrajn ġew irrapporti f'pazjenti li jirċievu tofacitinib. Ir-riskju ta' infezzjonijiet opportunistiċi hu oghla f'reġjuni ġeografiċi Asjatiċi (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'artrite rewmatika li jkunu qed jieħdu kortikosteroidi jistgħu jiġu predisposti għal infezzjoni.

Tofacitinib ma għandux jinbeda f'pazjenti b'infezzjonijiet attivi, inkluż infezzjonijiet lokalizzati.

Ir-riskji u l-benefiċċji tal-kura għandhom jiġu meqjusa qabel jinbeda tofacitinib f'pazjenti:

- b'infezzjonijiet rikorrenti,
- bi storja ta' infezzjoni serja jew opportunistika,
- li għexu jew ivvjaġġaw lejn postijiet ta' mikożiji,
- li għandhom kundizzjonijiet sottostanti li jistgħu jippreddisponuhom għal infezzjoni.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-iżvilupp ta' sinjali u sintomi ta' infezzjoni waqt u wara l-kura b'tofacitinib. Il-kura għandha tiġi interrotta jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, infezzjoni opportunistika, jew sepsis. Pazjent li jiżviluppa infezzjoni ġdida waqt il-kura b'tofacitinib għandu jsirli ttestjar dijanjostiku minnufih u komplut xieraq għal pazjent immunokompromess, għandha tinbeda terapija xierqa antimikrobjali, u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib.

Minhabba li hemm inċidenza oghla ta' infezzjonijiet fil-popolazzjonijiet anzjani u diabetiċi b'mod ġenerali, għandha tintuża l-kawtela meta jiġu kkurati anzjani u pazjenti bid-dijabete (ara sezzjoni 4.8).

Ir-riskju tal-infezzjoni jista' jkun oghla bi gradi dejjem jizdiedu ta' limfopenija u għandha tinghata konsiderazzjoni għall-għadd ta' limfoċiti fil-valutazzjoni tar-riskju ta' infezzjoni tal-pazjent individwali. Il-kriterji tat-twaqqif u tal-monitoraġġ għal-limfopenija huma diskussi f'sezzjoni 4.2.

Tuberkulożi

Ir-riskji u l-benefiċċji tal-kura għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tofacitinib jinbeda f'pazjenti:

- li jkunu ġew esposti għat-TB,
- li kienu residenti jew li vvjaġġaw f'żoni fejn kien hemm TB endemika.

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati u ttestjati għal infezzjoni moħbija jew attiva qabel u skont il-linji gwida applikabbli waqt l-ġhoti ta' tofacitinib.

Il-pazjenti b'TB moħbija, li jkollhom riżultat pożittiv għat-test, għandhom ikunu kkurati b'terapija antimikobatterjali standard qabel jinghataw tofacitinib.

It-terapija ta' kontra t-tuberkulożi għandha titqies ukoll qabel l-ġhoti ta' tofacitinib f'pazjenti li jkollhom riżultat negattiv għat-test tat-TB iżda li jkollhom bi storja tat-TB moħbija jew attiva u fejn kors adegwat ta' kura ma jistax jiġi kkonfermat; jew dawk li jkollhom riżultat negattiv għat-test imma li għandhom fatturi ta' riskju għal infezzjoni tat-TB. Hija rrakkomandata konsultazzjoni ma' professjonista tal-kura tas-saħħa b'għarfien espert fil-kura tat-TB sabiex jgħin fid-deċizzjoni dwar jekk il-bidu tat-terapija ta' kontra t-tuberkulożi huwiex xieraq għal pazjent individwali. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-iżvilupp ta' sinjali u sintomi tat-TB, inkluż pazjenti li ttestjaw fin-negattiv għall-infezzjoni tat-TB moħbija qabel il-bidu tat-terapija.

Riattivazzjoni virali

Ir-riattivazzjoni virali u każijiet ta' riattivazzjoni tal-virus tal-herpes (eż., herpes zoster) kienu osservati fi studji kliniċi b'tofacitinib. F'pazjenti kkurati b'tofacitinib, l-inċidenza ta' herpes zoster jidher li tizdied f':

- pazjenti Ġappuniżi jew Koreani.
- pazjenti b'ALC inqas minn 1,000 ċellola/mm³ (ara sezzjoni 4.2).
- pazjenti li kellhom RA għal żmien twil u li fil-passat kienu rċiewew żewġ mediċini antirewmatiċi li jimmodifikaw il-marda (DMARDs) bijoloġiċi jew aktar qabel.

- pazjenti kkurati b' 10 mg darbtejn kuljum.

L-impatt ta' tofacitinib fuq ir-riattivazzjoni tal-epatite virali kronika mhuwiex maghruf. Pazjenti li skrinjaw pozittiv għall-epatite B jew C ġew esklużi mill-provi kliniċi. L-iskrinjar għall-epatite virali għandu jsir skont il-linji gwida kliniċi qabel tinbeda t-terapija b'tofacitinib.

Tumuri malinni u disturbi li jaffetwaw it-tkattir tal-limfoċiti

Ir-riskji u l-benefiċċji tal-kura b'tofacitinib għandhom jitqiesu qabel il-bidu tat-terapija f'pazjenti bi storja ta' tumuri malinni jew attwali hlief għal kanċer tal-ġilda mhux tal-melanoma kkurati b'suċċess (NMSC) jew meta tkun qed tqis li tkompli tofacitinib f'pazjenti li jiżviluppaw tumor malinn. Teżisti l-possibbiltà li tofacitinib jaffettwa d-difiżi tal-ġisem kontra t-tumuri malinni.

Kienu osservati l-limfomi f'pazjenti kkurati b'tofacitinib. Pazjenti b'RA, b'mod partikolari dawk b'mard attiv hafna jistgħu jkunu f'riskju oġhla (sa hafna drabi) mill-popolazzjoni ġenerali għall-iżvilupp ta' limfoma. L-effett ta' tofacitinib fuq l-iżvilupp ta' limfoma mhuwiex ċert.

Tumuri malinni oħrajn kienu osservati fi studji kliniċi u fl-isfond ta' wara t-tqegħid fis-suq, inkluż, iżda mhux limitati għal, kanċer tal-pulmun, kanċer tas-sider, melanoma, kanċer tal-prostata, u kanċer tal-frixa.

L-effett ta' tofacitinib fuq l-iżvilupp u l-kors tat-tumuri malinni mhuwiex maghruf.

Kanċer tal-ġilda mhux tal-melanoma

Kienu rrapportati NMSCs f'pazjenti kkurati b'tofacitinib. Ir-riskju ta' NMSC jista' jkun oġhla f'pazjenti kkurati b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum milli f'pazjenti kkurati b'5 mg darbtejn kuljum. Hija rakkomandata eżaminazzjoni perjodika tal-ġilda għal pazjenti li huma f'zieda tar-riskju tal-kanċer tal-ġilda (ara Tabella 6 f'sezzjoni 4.8).

Mard interstizjali tal-pulmun

Il-kawtela hi rakkomandata wkoll f'pazjenti bi storja medika ta' mard kroniku tal-pulmun, għax dawn jistgħu jkunu aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet. Avvenimenti ta' mard interstizjali tal-pulmun (li x'uħud minnhom kellhom riżultat fatali), ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'tofacitinib fil-provi kliniċi dwar RA u fl-ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq, għalkemm ir-rwol ta' inibizzjoni ta' Janus kinase (JAK) f'dawn l-avvenimenti mhuwiex maghruf. Hu maghruf li pazjenti Asjatiċi b'RA huma f'riskju oġhla ta' mard interstizjali tal-pulmun, u għalhekk għandu jkunu hemm kawtela meta dawn il-pazjenti jiġu kkurati.

Perforazzjonijiet gastrointestinali

Avvenimenti ta' perforazzjonijiet gastrointestinali ġew irrappurtati fi provi kliniċi għalkemm ir-rwol tal-inibizzjoni ta' JAK f'dawn l-avvenimenti mhuwiex maghruf.

Tofacitinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju oġhla ta' perforazzjoni gastrointestinali (eż., pazjenti bi storja ta' divertikulite, pazjenti b'użu konkomitanti ta' kortikosteroidi u/jew mediċini antiinfjammatorji mhux steroidi). Il-pazjenti li jipprezentaw b'sinjali u b'sintomi addominali fil-bidu għandhom jiġu evalwati minnufih għal identifikazzjoni bikrija ta' perforazzjoni gastrointestinali.

Riskju kardjovaskulari

Il-pazjenti b'RA u b'PsA għandhom zieda fir-riskju ta' disturbi kardjovaskulari. Il-pazjenti kkurati b'tofacitinib għandu jkollhom fatturi tar-riskju (eż., pressjoni għolja, iperlipidemija) immaniġġjati bħala parti mill-istandard tas-soltu tal-kura.

Enzimi tal-fwied

Il-kura b'tofacitinib kienet assoċjata ma' zieda fl-inċidenza ta' elevazzjoni fl-enzimi tal-fwied f'xi pazjenti (ara sezzjoni 4.8 testijiet tal-enzimi tal-fwied). Għandha tintuża l-kawtela meta jitqies il-bidu tal-kura b'tofacitinib f'pazjenti b'alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) elevat, b'mod partikulari meta jinbeda f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali potenzjalment epatotossici bħal MTX. Wara l-bidu, huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ ta' rutina tat-testijiet tal-fwied u investigazzjoni minnufih tal-kawzi ta' kwalunkwe elevazzjoni osservata tal-enzimi tal-fwied sabiex jiġu identifikati l-kazijiet potenzjali ta' feriti tal-fwied ikkawżati mill-mediċina. Jekk ikun hemm suspett ta' feriti tal-fwied ikkawżat mill-mediċina, l-ghoti ta' tofacitinib għandu jiġi interrott sakemm tiġi eskluża din id-dijanjożi.

Sensittività eċċessiva

Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, ġew irrapportati kazijiet ta' sensittività eċċessiva assoċjati mal-amministrazzjoni ta' tofacitinib. Reazzjonijiet allergiċi inkludew anġjoedema u urtikarja; sehew reazzjonijiet serji. Jekk issehħ kwalunkwe reazzjoni allergika jew anafilattika serja, tofacitinib għandu jitwaqqaf minnufih.

Parametri tal-laboratorju

Limfoċiti

Il-kura b'tofacitinib kienet assoċjata ma' zieda fl-inċidenza ta' limfoċitopenija meta mqabbla mal-plaċebo. L-għadd tal-limfoċiti anqas minn 750 ċellula/mm³ kien assoċjat ma' zieda fl-inċidenza ta' infezzjonijiet serji. Mhuwiex irrakkomandat li tibda jew tkompli l-kura b'tofacitinib f'pazjenti b'għadd tal-limfoċiti kkonfermat ta' anqas minn 750 ċellula/mm³. Il-limfoċiti għandhom ikunu mmonitorjati fil-linja bażi u kull 3 xhur wara dan. Għal modifikazzjonijiet irrakkomandati abbażi tal-għadd tal-limfoċiti, ara sezzjoni 4.2.

Newtrofili

Il-kura b'tofacitinib kienet assoċjata ma' zieda fl-inċidenza ta' newtropenija (anqas minn 2,000 ċellula/m³) meta mqabbla mal-plaċebo. Mhuwex irrakkomandat li tibda l-kura b'tofacitinib f'pazjenti b'ANC anqas minn 1,000 ċellula/mm³. L-ANC għandu jkun immonitorjat fil-linja bażi u wara 4 sa 8 ġimgħat ta' kura u kull 3 xhur wara dan. Għal modifikazzjonijiet irrakkomandati abbażi tal-ANC, ara sezzjoni 4.2.

Emoglobina

Il-kura b'tofacitinib ġiet assoċjata ma' tnaqqis fil-livelli tal-emoglobina. Mhuwiex irrakkomandat li tibda l-kura b'tofacitinib f'pazjenti b'valur tal-emoglobina anqas minn 9 g/dL. L-emoglobina għandha tkun immonitorjata fil-linja bażi u wara 4 sa 8 ġimgħat ta' kura u kull 3 xhur wara dan. Għal modifikazzjonijiet irrakkomandati abbażi tal-livell tal-emoglobina, ara sezzjoni 4.2.

Monitoraġġ tal-lipidi

Il-kura b'tofacitinib kienet assoċjata ma' zidiet fil-parametri tal-lipidi bħal kolesteroli totali, kolesteroli tal-lipoproteina ta' densità baxxa (LDL), u kolesteroli tal-lipoproteina ta' densità għolja (HDL). L-effetti massimi kienu ġeneralment osservati fi żmien 6 ġimgħat. Il-valutazzjoni tal-parametri tal-lipidi għandha titwettaq wara 8 ġimgħat wara l-bidu tal-kura b'tofacitinib. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati skont il-linji gwida kliniċi għall-ġestjoni tal-iperlipidemija. Iz-zidiet f'kolesteroli totali u LDL assoċjati ma' tofacitinib jistgħu jitnaqqsu għal-livelli ta' qabel il-kura b'terapija bi statin.

Tilqim

Qabel jinbeda tofacitinib, hu rrakkomandat li l-pazjenti kollha jingħataw it-tilqim kollu adatt b'konformità mal-linji gwida attwali dwar it-tilqim. Hu rrakkomandat li tilqim haġ m'għandux jingħata fl-istess hin ma' tofacitinib. Id-deċiżjoni li jintuża tilqim haġ qabel il-kura b'tofacitinib għandha tikkunsidra l-immunosoppresjoni pre-eżistenti f'pazjent partikulari.

It-tilqim profilattiku zoster għandu jiġi kkunsidrat skont il-linji gwida tat-tilqim. Għandha tingħata konsiderazzjoni partikulari għall-pazjenti li kellhom RA għal żmien twil u li fil-passat kienu rċivew żewġ DMARDs bijoloġiċi jew aktar. Jekk jingħata tilqim haġ zoster, dan għandu jingħata biss lil pazjenti bi storja medika magħrufa ta' ġidri r-riħ, jew lil dawk li huma seropożittivi għall-virus zoster tal-ġidri r-riħ (VZV, varicella zoster virus). Jekk l-istorja medika tal-ġidri r-riħ tiġi kkunsidrata dubjuża jew inaffidabbli, hu rrakkomandat li jsir test għal antikorpi kontra VZV.

Il-vaċċinazzjoni b'tilqim haġ għandha sseħħ mill-inqas gimagħtejn, iżda preferibbilment 4 gimgħat qabel il-bidu ta' tofacitinib jew skont il-linji gwida tat-tilqim attwali fir-rigward ta' prodotti mediċinali immunomodulatorji. M'hemm deġta disponibbli dwar it-trasmissjoni sekondarja ta' infezzjonijiet minn tilqim haġ lil pazjenti li jkunu qed jirċievu tofacitinib.

Lactose

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza fil-Lapp lactase jew li għandhom problemi fl-assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jingħataw dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

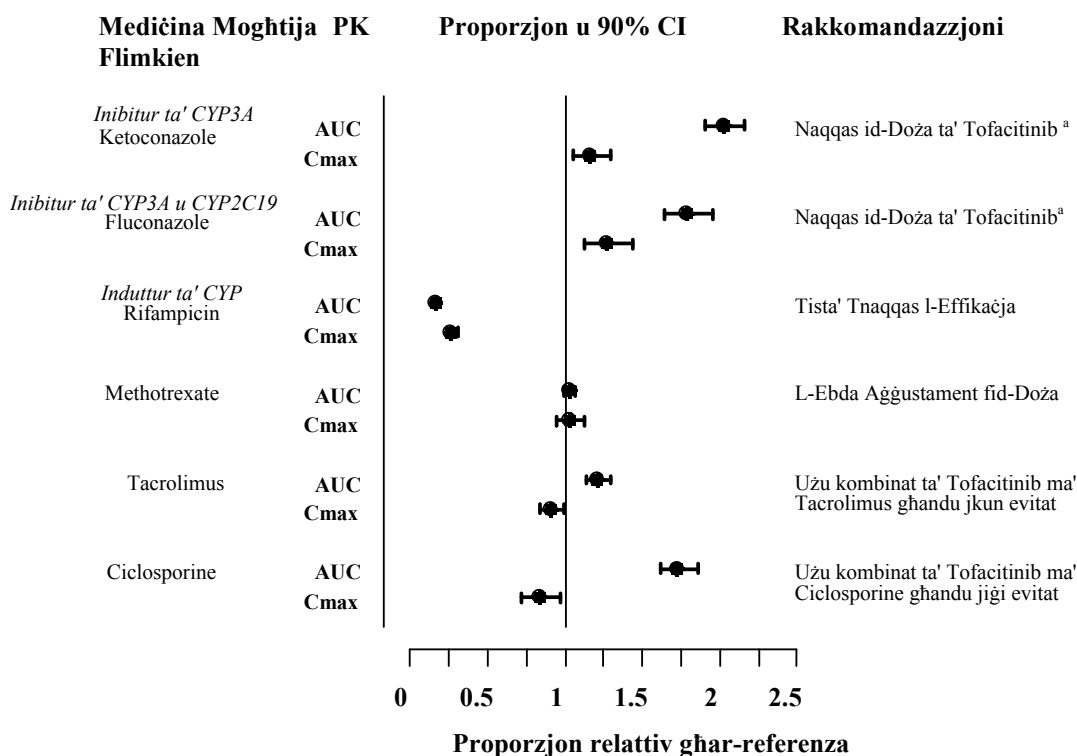
Potenzjal għal prodotti mediċinali oħrajn sabiex jinfluwenzaw il-farmakokinetika (PK) ta' tofacitinib

Peress li tofacitinib huwa metabolizzat minn CYP3A4, x'aktarx li jkun hemm interazzjoni ma' prodotti mediċinali li jinibixxu jew jinduċu CYP3A4. L-esponiment ta' tofacitinib jiżded meta jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole) jew meta l-għoti ta' prodotti mediċinali konkomitanti waħda jew aktar jirriżultaw kemm f'inibizzjoni moderata ta' CYP3A4 kif ukoll f'inibizzjoni qawwija ta' CYP2C19 (eż., fluconazole) (ara sezzjoni 4.2).

L-esponiment ta' tofacitinib jitnaqqas meta jingħata flimkien ma' indutturi ta' CYP qawwija (eż., rifampicin). L-inibituri ta' CYP2C19 wahedhom jew P-glikoproteina mhumiex mistennija li jbiddu l-PK ta' tofacitinib b'mod sinifikanti.

L-għoti flimkien ma' ketoconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A4), fluconazole (inibitur moderat ta' CYP3A4 u qawwi ta' CYP2C19), tofacitinib (inibitur hafif ta' CYP3A4) u ciclosporine (inibitur moderat ta' CYP3A4) żied l-AUC ta' tofacitinib, filwaqt li rifampicin (induttur ta' CYP) naqqas l-AUC ta' tofacitinib. L-għoti flimkien ta' tofacitinib b'indutturi ta' CYP (eż., rifampicin) jista' jirriżulta f'telf jew tnaqqis ta' rispons kliniku (ara Figura 1). L-għoti flimkien ta' indutturi ta' CYP3A4 ma' tofacitinib mhuwiex irrakkomandat. L-għoti flimkien ma' ketoconazole u fluconazole żied is- C_{max} ta' tofacitinib, filwaqt li tacrolimus, ciclosporine u rifampicin naqqsu s- C_{max} ta' tofacitinib. L-għoti flimkien ma' MTX 15-25 mg darba fil-gimgħa ma kellux effett fuq il-PK ta' tofacitinib f'pazjenti b'RA (ara Figura 1).

Figura 1. Impatt ta' Prodotti Medicinali Ohrajn fuq il-PK ta' Tofacitinib



Nota: Il-grupp ta' referenza huwa l-ghoti ta' tofacitinib biss

^a Id-doża ta' tofacitinib għandha tinnaqqas għal 5 mg darbtejn kuljum f'pazjenti li jirċievu 10 mg darbtejn kuljum. Id-doża ta' tofacitinib għandha tinnaqqas għal 5 mg darba kuljum f'pazjenti li jirċievu 5 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.2).

Potenzjal għal tofacitinib sabiex jinfluwenza l-PK ta' prodotti medicinali ohrajn

L-ghoti flimkien ta' tofacitinib ma kellux effett fuq il-PK ta' kontraċettivi orali, levonorgestrel u ethinyl estradiol, f'voluntiera nisa f'saħħithom.

Fil-pazjenti b'RA, l-ghoti flimkien ta' tofacitinib ma' MTX 15-25 mg darba fil-gimgha naqqas l-AUC u s-C_{max} ta' MTX b'10% u 13%, rispettivament. Il-limitu tat-tnaqqis fl-esponiment ta' MTX ma jurix li hemm bżonn ta' modifikazzjonijiet għad-doża individwalizzata ta' MTX.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' tofacitinib f'nisa tqal. Tofacitinib intwera li huwa teratoġeniku fil-firien u fil-fniek, u li jaffettwa l-hlas u l-iżvilupp ta' waqt u wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Bhala prekawzjoni, l-użu ta' tofacitinib matul it-tqala hu kontraindikata (ara 4.3).

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fin-nisa

In-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jinghataw il-parir sabiex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'tofacitinib u għal mill-anqas 4 gimghat wara l-aħħar doża.

Treddigh

Mhux maghruf jekk tofacitinib jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija li tkun qed terda' mhux eskluż. Tofacitinib kien eliminat fil-ħalib ta' firien li qed ireddegħu (ara 5.3). Bħala prekawzjoni, l-użu ta' tofacitinib matul it-treddigh hu kontraindikata (ara 4.3).

Fertilità

Ma twettqux studji formali dwar l-effetti potenzjali fuq il-fertilità tal-bniedem. Tofacitinib indebbolixxa l-fertilità tan-nisa iżda mhux il-fertilità tal-irġiel fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tofacitinib m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Artrite rewmatika

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni serji kienu infezzjonijiet serji (ara sezzjoni 4.4). L-aktar infezzjonijiet serji komuni rrappurtati b'tofacitinib kienu pnemonja, ċellulite, herpes zoster, infezzjoni fil-passaġġ urinarju, divertikulite, u appendiċite. Fost l-infezzjonijiet opportunistiċi, TB u infezzjonijiet mikobatterjali oħrajn, kriptokokkus, istoplażmozi, kandidijasi esofagali, herpes zoster multidermatomali, ċitomegalovirus, infezzjonijiet bil-virus BK u listerozi, ġew irrappurtati b'tofacitinib. Xi pazjenti kellhom mard mifruq, aktar milli mard lokalizzat. Infezzjonijiet serji oħrajn li ma ġewx irrappurtati fl-istudji kliniċi jistgħu jseħħu wkoll (eż., kokkidijoidomikozi).

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni waqt l-ewwel 3 xhur fi provi kliniċi kkontrollati kienu wġiġh ta' ras, infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, nasofaringite, dijarea, dardir u pressjoni għolja (ara Tabella 6, Reazzjonijiet Avversi tal-Medicina [ADRs] abbażi tat-tul ta' żmien totali tal-istudji kollha).

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqqfu l-kura minħabba reazzjonijiet avversi severi waqt l-ewwel 3 xhur tal-istudji double-blind, ikkontrollati mill-plaċebo jew MTX kien ta' 3.8% għal pazjenti li jiehdu tofacitinib. L-aktar infezzjonijiet komuni li rriżultaw fit-twaqqif tat-terapija kienu herpes zoster u pulmonite.

Artrite psorjatika

B'mod globali, il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti b'PsA attiva kkurati b'tofacitinib kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti b'RA kkurati b'tofacitinib.

Kolite ulċerattiva

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni f'pazjenti li rċievew tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum fl-istudji ta' induzzjoni kienu wġiġh ta' ras, nasofaringite, dardir u artralġja.

Fl-istudji ta' induzzjoni u manteniment, fost il-gruppi ta' kura b'tofacitinib u bil-plaċebo, l-aktar kategoriji komuni ta' reazzjonijiet avversi serji kienu disturbi u infezzjonijiet gastro-intestinali, u r-reazzjoni avversa serja l-aktar komuni kienet aggravar ta' UC.

B'mod globali, il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti b'UC ikkurati b'tofacitinib kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta' tofacitinib fl-indikazzjoni ta' RA.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

L-ADRs elenkati f' din it-tabella hawn taht huma minn studji kliniċi b'RA, PsA, u UC u huma pprezentati permezz tas-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-kategoriji ta' frekwenza, iddefiniti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), jew mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla bl-aktar serju l-ewwel segwit minn dawk anqas serji.

Tabella 6: Reazzjonijiet Avversi tal-Medicina

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni $\geq 1/100$ sa $< 1/10$	Mhux komuni $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$	Rari $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$	Rari hafna $< 1/10,000$	Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Pulmonite Influwenza Herpes zoster Infezzjoni fl-apparat tal-awrina Sinusite Bronkite Nasofaringite Faringite	Tuberkulozi Divertikulite Pijelonefrite Ċellulita Herpes simplex Gastroenterite virali Infezzjoni virali	Sepsis Urosepsis TB mifruxa Faxxite nekrotika Batteremija Batteremija stafilokokkali Pulmonite <i>pneumocystis jirovecii</i> Pulmonite pnevmokokkali Pulmonite batterjali Enċefalite Infezzjoni mikobatterjali mhux tipika Infezzjoni b'citomegalovirus Artrite batterjali	Tuberkuloż i tas-sistema nervuża ċentrali Meningite kriptokokkali Infezzjoni kumplessa <i>mycobacterium avium</i>	
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Kanċers tal-ġilda mhux tal-melanoma			
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija	Lewkopenija Limfopenija Newtopenija			
Disturbi fis-sistema immuni					Sensittività eċċessiva għal medicina* Angjoedema* Urtikarja*
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Dislipidemija Iperlipidemija Deidrazzjoni			
Disturbi psikjatriċi		Nuqqas ta' rqaq			
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugigh ta' ras	Paraesteżija			
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja				

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni ≥1/100 sa <1/10	Mhux komuni ≥1/1,000 sa <1/100	Rari ≥1/10,000 sa <1/1,000	Rari hafna <1/10,000	Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Soghla	Dispnea Kongestjoni tas-sinus			
Disturbi gastro-intestinali	Ugħigh addominali Rimettar Dijarea Dardir Gastrite Dispepsja				
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Stejatozi tal-fwied			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx	Eritema Hakk			
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Ugħigh muskuloskeletal i Nefha fil-ġogi Tendonite			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Deni Edema periferali Gheja				
Investigazzjonijiet	Żieda fil-livell tal-kreatina tal-phosphokinase	Żieda fl-enzima tal-fwied Żieda fit-transaminases Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali Żieda fil-gamma glutamyl-transferase Żieda fil-kreatinina fid-demmm Żieda fil-kolesterol fid-demmm Żieda fil-lipoproteina ta' densità baxxa Żieda fil-piż			
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Tfekkik tal-ligament Tensjoni fil-muskoli			

*Data minn rapportar spontanju

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet generali

Artrite reumatika

Fi studji kliniċi kkontrollati tal-Fażi 3, ir-rati ta' infezzjoni fuq 0-3 xhur fil-gruppi ta' monoterapija ta' tofacitinib ta' 5 mg darbtejn kuljum (total 616-il pazjent) u ta' 10 mg darbtejn kuljum (total 642 pazjent) kienu ta' 16.2% (100 pazjent) u 17.9% (115-il pazjent), rispettivament, meta mqabbla ma' 18.9% (23 pazjent) fil-grupp tal-plaċebo (total 122 pazjent). Fi studji kliniċi kkontrollati tall-Fażi 3 b'DMARDs fl-isfond, ir-rati ta' infezzjoni fuq 0-3 xhur fil-grupp ta' tofacitinib kif ukoll DMARD ta' 5 mg darbtejn kuljum (total 973 pazjent) u ta' 10 mg darbtejn kuljum (total 969 pazjent) kienu ta' 21.3% (207 pazjenti) u 21.8% (211-il pazjent), rispettivament, meta mqabbla ma' 18.4% (103 pazjenti) fil-grupp tal-plaċebo kif ukoll DMARD (total 559 pazjent).

L-aktar infezzjonijiet irrapportati b'mod komuni kienu infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju u nasofarinġite (3.7% u 3.2%, rispettivament).

Ir-rata ta' incidenza generali tal-infezzjonijiet b'tofacitinib fil-popolazzjoni tas-sigurtà fit-tul b'esponiment shiħ (total 4,867 pazjent) kien ta' 46.1 pazjent b'avvenimenti għal kull 100 sena tal-pazjent (43.8 u 47.2 pazjent b'avvenimenti għal 5 mg u 10 mg darbtejn kuljum, rispettivament). Għall-pazjenti (total 1,750) fuq il-monoterapija, ir-rati kienu ta' 48.9 u 41.9 pazjent b'avvenimenti għal kull 100 sena tal-pazjent għal 5 mg u 10 mg darbtejn kuljum, rispettivament. Għall-pazjenti (total 3,117) fuq DMARDs fl-isfond, ir-rati kienu ta' 41.0 u 50.3 pazjent b'avvenimenti għal kull 100 sena tal-pazjent għal 5 mg u 10 mg darbtejn kuljum, rispettivament.

Kolite ulċerattiva

Fi studji ta' induzzjoni randomizzati ta' 8 ġimghat tal-Fażi 2/3, il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'infezzjonijiet kienu 21.1% (198 pazjent) fil-grupp ta' tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum meta mqabbel ma' 15.2% (43 pazjent) fil-grupp tal-plaċebo. Fl-istudju ta' manteniment randomizzat ta' 52 ġimgha tal-Fażi 3, il-proporzjon ta' pazjenti b'infezzjonijiet kien 35.9% (71 pazjent) fil-grupp ta' 5 mg darbtejn kuljum u 39.8% (78 pazjent) fil-grupp ta' tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum, meta mqabbel ma' 24.2% (48 pazjent) fil-grupp tal-plaċebo.

Fl-esperjenza bil-kura kollha b'tofacitinib, l-infezzjoni rrapportata bl-aktar mod komuni kienet nasofarinġite, li seħhet fi 18.2% tal-pazjenti (211-il pazjent).

Fl-esperjenza bil-kura kollha b'tofacitinib, ir-rata ta' incidenza globali ta' infezzjonijiet kienet 60.3 avveniment għal kull 100 sena tal-pazjent (li involviet 49.4% tal-pazjenti; total ta' 572 pazjent).

Infezzjonijiet serji

Artrite reumatika

Fl-istudji kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur u 24 xahar, ir-rata ta' infezzjonijiet serji fil-grupp ta' monoterapija ta' tofacitinib ta' 5 mg darbtejn kuljum kienet ta' 1.7 pazjent b'avvenimenti għal kull 100 sena tal-pazjent. Fil-grupp ta' monoterapija ta' tofacitinib ta' 10 mg darbtejn kuljum ir-rata kienet ta' 1.6 pazjent b'avvenimenti għal kull 100 sena tal-pazjent, ir-rata kienet ta' 0 avvenimenti għal kull 100 sena tal-pazjent għall-grupp tal-plaċebo, u r-rata kienet ta' 1.9 pazjent b'avvenimenti għal kull 100 sena tal-pazjent għall-grupp ta' MTX.

Fi studji ta' tul ta' żmien ta' 6, 12, jew 24 xahar, ir-rati ta' infezzjonijiet serji fil-gruppi ta' tofacitinib kif ukoll DMARD ta' 5 mg darbtejn kuljum u 10 mg darbtejn kuljum kienu ta' 3.6 u 3.4 pazjent b'avvenimenti għal kull 100 sena tal-pazjent, rispettivament, meta mqabbla ma' 1.7 pazjent b'avvenimenti għal kull 100 sena tal-pazjent fil-grupp tal-plaċebo kif ukoll DMARD.

Fil-popolazzjoni tas-sigurtà fit-tul b'esponiment shiħ, ir-rati generali ta' infezzjonijiet serji kienu ta' 2.4 u 3.0 pazjent b'avvenimenti għal kull 100 sena tal-pazjent għal grupp ta' tofacitinib ta' 5 mg u 10 mg darbtejn kuljum, rispettivament. Fost l-aktar infezzjonijiet serji komuni kien hemm il-

pulmonite, il-herpes zoster, l-infezzjoni fl-apparat tal-awrina, iċ-ċellulite, il-gastroenterite u d-divertikulite. Ġew irrapportati każijiet ta' infezzjonijiet opportunistiċi (ara sezzjoni 4.4).

Kolite ulċerattiva

Ir-rati ta' inċidenza u t-tipi ta' infezzjonijiet serji fl-istudji kliniċi dwar UC kienu generalment simili għal dawk irrappurtati fl-istudji kliniċi dwar RA bi gruppi ta' kura ta' monoterapija b'tofacitinib.

Infezzjonijiet serji fl-anzjani

Mill-4,271 pazjent irregistrati fi studji I-VI dwar RA (ara sezzjoni 5.1), total ta' 608 pazjenti b'RA kienu ta' 65 sena u akbar, inkluż 85 pazjent ta' 75 sena u akbar. Il-frekwenza ta' infezzjoni serja fost pazjenti kkurati b'tofacitinib ta' 65 sena jew akbar kienet oghla minn dawk taht l-età ta' 65 (4.8 għal kull 100 sena tal-pazjent kontra 2.4 għal kull 100 sena tal-pazjent, rispettivament).

Minhabba li hemm inċidenza oghla ta' infezzjonijiet fil-popolazzjoni tal-anzjani b'mod generali, għandha tintuża l-kawtela meta tikkura lill-anzjani (ara sezzjoni 4.4).

Riattivazzjoni virali

Il-pazjenti kkurati b'tofacitinib li huma Ġappunizi jew Koreani, jew pazjenti li kellhom RA għal żmien twil u li fil-passat kienu rċivew żewġ DMARDs bijoloġiċi, jew pazjenti b'ALC anqas minn 1,000 ċellula/mm³, jew pazjenti kkurati b'10 mg darbtejn kuljum jista' jkollhom riskju miżjud ta' herpes zoster (ara sezzjoni 4.4).

Testijiet tal-laboratorju

Limfoċiti

Fl-istudji kliniċi kkontrollati dwar RA, tnaqqis ikkonfermat fl-għadd tal-limfoċiti taht 500 ċellula/mm³ sehh f'0.23% tal-pazjenti għad-doži ta' 5 mg darbtejn kuljum u 10 mg darbtejn kuljum ikkombinati.

Fil-popolazzjoni tas-sigurtà fit-tul ta' RA, tnaqqis ikkonfermat fl-għadd tal-limfoċiti taht 500 ċellula/mm³ sehh f'1.3% tal-pazjenti għad-doži ta' 5 mg darbtejn kuljum u 10 mg darbtejn kuljum ikkombinati.

L-għadd tal-limfoċiti kkonfermati anqas minn 500 ċellula/mm³ kienu assoċjati ma' zieda fl-inċidenza ta' infezzjonijiet serji (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudji kliniċi f'UC, it-tibdil fl-ALC osservat b'kura b'tofacitinib kien simili għat-tibdil osservat fl-istudji kliniċi f'RA.

Newtrofili

Fl-istudji kliniċi kkontrollati dwar RA, tnaqqis ikkonfermat fl-ANC taht 1,000 ċellula/mm³ sehh f'0.08% tal-pazjenti għad-doži ta' 5 mg darbtejn kuljum u 10 mg darbtejn kuljum ikkombinati. Ma kienx hemm tnaqqis ikkonfermat fl-ANC taht 500 ċellula/mm³ osservat fi kwalunkwe grupp tal-kura. Ma kienx hemm relazzjoni ċara bejn in-newtrogenija u l-okkorrenza ta' infezzjonijiet serji.

Fil-popolazzjoni tas-sigurtà fit-tul ta' RA, il-mudell u l-inċidenza ta' tnaqqis ikkonfermat fl-ANC baqa' konsistenti ma' dak li deher fl-istudji kliniċi kkontrollati (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudji kliniċi f'UC, it-tibdil fl-ALC osservat b'kura b'tofacitinib kien simili għat-tibdil osservat fl-istudji kliniċi f'RA.

Testijiet tal-enzimi tal-fwied

Židiet ikkonfermati fl-enzimi tal-fwied aktar minn 3 darbiet il-limitu massimu tan-normal (3x ULN) kienu osservati b'mod mhux komuni f'pazjenti b'RA. F'dawk il-pazjenti li qed jesperjenzaw elevazzjoni fl-enzimi tal-fwied, il-modifikazzjoni tal-kors tal-kura, bħat-tnaqqis fid-doża ta' DMARD konkomitanti, l-interruzzjoni ta' tofacitinib, jew it-tnaqqis fid-doża ta' tofacitinib, irriżulta fi tnaqqis jew in-normalizzazzjoni tal-enzimi tal-fwied.

Fil-parti kkontrollata tal-istudju ta' RA ta' monoterapija tal-Faži 3 (0-3 xhur) (studju I, ara sezzjoni 5.1), l-elevazzjonijiet fl-ALT akbar minn 3x ULN kienu osservati f' 1.65%, 0.41%, u 0% tal-pazjenti li jirċievu l-plaċebo, tofacitinib 5 mg u 10 mg darbtejn kuljum, rispettivament. F'dan l-istudju, l-elevazzjonijiet fl-AST akbar minn 3x ULN kienu osservati f' 1.65%, 0.41%, u 0% tal-pazjenti li jirċievu l-plaċebo, tofacitinib 5 mg u 10 mg darbtejn kuljum, rispettivament.

Fl-istudju ta' monoterapija tal-Faži 3 dwar RA (0-24 xhur) (studju VI, ara sezzjoni 5.1), l-elevazzjonijiet fl-ALT akbar minn 3x ULN kienu osservati f' 7.1%, 3.0%, u 3.0% tal-pazjenti li jirċievu MTX, tofacitinib 5 mg u 10 mg darbtejn kuljum, rispettivament. F'dan l-istudju, l-elevazzjonijiet fl-AST akbar minn 3x ULN kienu osservati fi 3.3%, 1.6% u 1.5% tal-pazjenti li jirċievu MTX, tofacitinib 5 mg u 10 mg darbtejn kuljum, rispettivament.

Fil-parti kkontrollata tal-istudji tal-Faži 3 ta' RA fuq DMARDs fl-isfond (0-3 xhur) (studji II-IV, ara sezzjoni 5.1), l-elevazzjonijiet fl-ALT akbar minn 3x ULN kienu osservati f' 0.9%, 1.24% u 1.14% tal-pazjenti li jirċievu l-plaċebo, tofacitinib 5 mg u 10 mg darbtejn kuljum, rispettivament. F'dawn l-istudji, l-elevazzjonijiet fl-AST akbar minn 3x ULN kienu osservati f' 0.72%, 0.5% u 0.31% tal-pazjenti li jirċievu l-plaċebo, tofacitinib 5 mg u 10 mg darbtejn kuljum, rispettivament.

Fl-istudji ta' estensjoni fit-tul dwar monoterapija dwar RA, żidiet fl-AST ta' aktar minn 3 darbiet tal-ULN ġew osservati f' 1.1% u 1.4% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu tofacitinib 5 mg u 10 mg darbtejn kuljum, rispettivament. Żidiet fl-AST ta' aktar minn 3 darbiet tal-ULN ġew osservati f' <1.0% kemm fil-grupp ta' tofacitinib 5 mg kif ukoll fil-grupp ta' 10 mg darbtejn kuljum.

Fl-istudji ta' estensjoni fit-tul dwar monoterapija dwar RA dwar DMARDs fl-isfond, żidiet fl-AST ta' aktar minn 3 darbiet tal-ULN ġew osservati f' 1.8% u 1.6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu tofacitinib 5 mg u 10 mg darbtejn kuljum, rispettivament. Żidiet fl-AST ta' aktar minn 3 darbiet tal-ULN ġew osservati f' <1.0% kemm fil-grupp ta' tofacitinib 5 mg kif ukoll fil-grupp ta' 10 mg darbtejn kuljum.

Fl-istudji kliniċi f'UC, it-tibdil fit-testijiet tal-enzimi tal-fwied osservat b'kura b'tofacitinib kien simili għat-tibdil osservat fl-istudji kliniċi f'RA.

Lipidi

L-elevazzjonijiet fil-parametri tal-lipidi (kolesterol totali, kolesterol tal-LDL, kolesterol tal-HDL, triglycerides) kienu vvalutati l-ewwel f'xahar 1 wara l-bidu ta' tofacitinib fil-provi kliniċi kkontrollati double-blind ta' RA. Kienu osservati ż-żidiet f'dan il-punt taż-żmien u baqgħu stabbli wara dan. Il-bidliet fil-parametri tal-lipidi mil-linja bażi matul l-istudju u sat-tmiem (6-24 xahar) fl-istudji kliniċi kkontrollati f'RA huma miġbura fil-qosor hawn taht:

- Il-kolesterol tal-LDL medju żdied bi 15% fil-fergħa ta' tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum u 20% fil-fergħa ta' tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum f'xahar 12 u żdied b' 16% fil-fergħa ta' tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum u 19% fil-fergħa ta' tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum f'xahar 24.
- Il-kolesterol tal-HDL medju żdied bi 17% fil-fergħa ta' tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum u 18% fil-fergħa ta' tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum f'xahar 12 u żdied b' 19% fil-fergħa ta' tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum u 20% fil-fergħa ta' tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum f'xahar 24.

Mal-irtirar tal-kura b'tofacitinib, il-livelli tal-lipidi marru lura għal-linja bażi.

Il-proporzjonijiet medji tal-kolesterol tal-LDL/kolesterol tal-HDL u proporzjonijiet ta' Apolipoproteina B (ApoB)/ApoA1 kienu essenzjalment mhux mibdula f'pazjenti kkurati b'tofacitinib.

Fi prova klinika kkontrollata dwar RA, l-elevazzjonijiet fil-kolesterol tal-LDL u ApoB naqsu għal-livelli ta' qabel il-kura f'rispons għat-terapija bi statin.

Fil-popolazzjonijiet tas-sigurtà fit-tul ta' RA, l-elevazzjonijiet fil-parametri tal-lipidi baqgħu konsistenti ma' dak li deher fl-istudji kliniċi kkontrollati.

Fl-istudji kliniċi f'UC, it-tibdil fil-lipidi osservat b'kura b'tofacitinib kien simili għat-tibdil osservat fl-istudji kliniċi f'RA.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li l-pazjent ikun immonitorjat għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi. M'hemmx antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'tofacitinib. Il-kura għandha tkun sintomatika u ta' appoġġ.

Id-dejta farmakokinetika sa u inkluż doża waħda ta' 100 mg f'voluntiera f'saħħithom tindika li aktar minn 95% tad-doża mogħtija hija mistennija li tkun eliminata f'24 siegħa.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategoriji farmakoterapewtiċi: Immunosuppressanti, Immunosuppressanti Selettivi; Kodiċi ATC: L04AA29

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tofacitinib huwa inibitur qawwi, selettiv tal-familja JAK. F'assaggi enzimatiċi, tofacitinib jinibixxi JAK1, JAK2, JAK3, u b'mod anqas TyK2. F'kuntrast, tofacitinib għandu grad oghla ta' selettività fost kinases oħrajn fil-ġenoma tal-bniedem. Fiċ-ċelluli tal-bniedem, tofacitinib jinibixxi b'mod preferenzjali s-senjalar ta' riċetturi taċ-ċitokina eterodimerika li jassoċjaw ma' JAK3 u/jew JAK1 b'selettività funzjonali fuq riċetturi taċ-ċitokina li jissenjalaw permezz ta' pari ta' JAK2. L-inbibizzjoni ta' JAK1 u JAK3 permess ta' tofacitinib tattenwa s-senjalar tal-interleukins (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) u interferons tat-tip I u tat-tip II, li jirriżultaw fl-modulazzjoni tar-rispons immuni u infjammatorju.

Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti b'RA, il-kura b'tofacitinib sa 6 xhur kienet assoċjata ma' tnaqqis dipendenti fuq id-doża ta' ċelluli natural killer (NK) CD16/56+ li jiċċirkolaw, bi tnaqqis massimu stmat li jseħh f'bejn wiehed u iehor 8-10 ġimghat wara l-bidu tat-terapija. Dawn il-bidliet generalment fiequ fi zmien 2-6 ġimghat wara t-twaqqif tal-kura. Il-kura b'tofacitinib kienet assoċjata ma' żidiet dipendenti fuq id-doża fl-għadd taċ-ċelluli B. Il-bidliet fl-għadd tal-limfoċiti-T u s-subsettijiet tal-limfoċiti-T (CD3+, CD4+ u CD8+) kienu żgħar u inkonsistenti.

Wara l-kura fit-tul (tul ta' zmien medju tal-kura b'tofacitinib ta' bejn wiehed u iehor 5 snin), l-għadd ta' CD4+ u CD8+ urew tnaqqis medju ta' 28% u 27%, rispettivament, mil-linja bażi. F'kuntrast mat-tnaqqis osservat wara d-doża għal zmien qasir, l-għadd taċ-ċelluli natural killer CD16/56+ urew żieda medja ta' 73% mil-linja bażi. L-għadd taċ-ċelluli B CD19+ ma weriex aktar żidiet wara l-kura fit-tul b'tofacitinib. Dawn il-bidliet kollha tas-sottosett tal-limfoċiti marru lura lejn il-linja bażi wara t-twaqqif temporanju tal-kura. M'hemmx evidenza ta' relazzjoni bejn infezzjonijiet serji jew opportuniċi jew herpes zoster u għadd tas-sottosett tal-limfoċiti (ara sezzjoni 4.2 għall-monitoraġġ assolut tal-għadd tal-limfoċiti).

Il-bidliet fil-livelli ta' IgG, IgM, u IgA fis-serum fuq doża ta' tofacitinib ta' 6 xhur f'pazjenti b'RA kienu żgħar, mhux dipendenti fuq id-doża u simili għal dawk li dehru fil-plaċebo, li jindikaw nuqqas ta' suppressjoni umorali sistemika.

Wara l-kura b'tofacitinib f'pazjenti b'RA, tnaqqis malajr tal-proteina C-reattiva (CRP) fis-serum kien osservat u nżamm matul id-doża. Bidliet fis-CRP osservati bil-kura b'tofacitinib ma jitreġġgħux lura b'mod sħiħ fi żmien ġimagħtejn wara t-twaqqif, u dan jindika tul ta' żmien itwal ta' attivitá farmakodinamika meta mqabbla mal-half-life.

Studji dwar il-vaċċini

Fi prova klinika kkontrollata ta' pazjenti b'RA li jibdew tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum jew il-plaċebo, in-numru ta' dawk li rrispondew għall-vaċċin tal-influwenza kien simili fiż-żewġ gruppi: tofacitinib (57%) u plaċebo (62%). Għall-vaċċin polysaccharide pneumokokkali n-numru ta' dawk li rrispondew kien kif ġej: 32% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu kemm tofacitinib kif ukoll MTZ; 62% għall-monoterapija ta' tofacitinib; 62% għall-monoterapija ta' MTX; u 77% għall-plaċebo. Is-sinifikat kliniku ta' dan mhux magħruf, madankollu, inkisbu riżultati simili fi studju separat tal-vaċċin bl-influwenza u vaċċini polysaccharide pneumokokkali f'pazjenti li jirċievu tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum fit-tul.

Twettaq studju kkontrollat f'pazjenti b'RA fuq MTX fl-isfond imlaqqma b'vaċċin tal-virus attenwat ħaj (Zostavax[®]) ġimagħtejn sa 3 ġimghat qabel ma bdew kura ta' 12-il ġimgha b'tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum jew il-plaċebo. Evidenza ta' risponsi umorali u medjati miċ-ċelluli għall-VZV kienet osservata kemm f'pazjenti kkurati b'tofacitinib kif ukoll bil-plaċebo f'6 ġimghat. Dawn ir-risponsi kienu simili għal dawk osservati f'voluntiera b'saħħithom li kellhom 50 sena u aktar. Pazjent mingħajr storja preċedenti ta' infezzjoni bil-variċella u l-ebda antikorpi kontra l-variċella fil-linja bażi esperjenza tifrix tar-razza tal-vaċċin tal-variċella 16-il jum wara t-tilqima. Tofacitinib twaqqaf u l-pazjent irkupra wara l-kura b'doži standard ta' medicina antivirali. Sussegwentement dan il-pazjent kellu rispons robust, għalkemm ittardjat, umorali u ċellulari għall-vaċċin (ara sezzjoni 4.4).

Effikaċja klinika u sigurtá

Artrite reumatika

L-effikaċja u s-sigurtá ta' tofacitinib kienu vvalutati f'6 studji li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati, multiċentriċi f'pazjenti akbar mill-etá ta' 18-il sena b'RA attiva dijanjostikata skont il-kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatologija (ACR). Tabella 7 tipprovdi informazzjoni rigward id-disinn tal-istudju pertinenti u l-karatteristiċi tal-popolazzjoni.

Tabella 7: Provi Kliniċi tal-Fażi 3 ta' Doži ta' Tofacitinib 5 u 10 Darbtejn Kuljum f'Pazjenti b'RA

Studji	Studji I (ORAL Solo)	Studji II (ORAL Sync)	Studji III (ORAL Standard)	Studji IV (ORAL Scan)	Studju V (ORAL Step)	Studju VI (ORAL Step)	Studju VII (ORAL Strategy)
Popolazzjoni	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	Mingħajr esperjenza ta' MTX ^a	MTX-IR
Kontroll	Plaċebo	Plaċebo	Plaċebo	Plaċebo	Plaċebo	MTX	MTX, ADA
Kura ta' sfond	L-ebda ^b	csDMARDs	MTX	MTX	MTX	L-ebda ^b	3 Fergħat paralleli: <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapija b'tofacitinib • Tofacitinib+ MTX • ADA+MTX
Karatteristiċi ewlenin	Monoterapija	csDMARDs varji	Kontroll attiv (ADA)	X-Ray	TNFi-IR	Monoterapija, Komparatur attiv ta' (MTX), X-Ray	Tofacitinib b'jew mingħajr MTX meta mqabbel ma' ADA b'MTX
Numru ta' pazjenti kkurati	610	792	717	797	399	956	1,146
Tul ta' żmien totali tal-istudju	6 xhur	Sena	Sena	Sentejn	6 xhur	Sentejn	Sena
Punti tat-tmiem tal-effikaċja koprimarji ^c	Xahar 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) <2.6	Xahar 6: ACR20 DAS28-4(ESR) <2.6 Xahar 3: HAQ-DI	Xahar 6: ACR20 DAS28-4(ESR) <2.6 Xahar 3: HAQ-DI	Xahar 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) <2.6 Xahar 3: HAQ-DI	Xahar 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) <2.6	Xahar 6: mTSS ACR70	Xahar 6: ACR50
Żmien tas-salvataġġ mandatorju tal-plaċebo għal tofacitinib 5 jew 10 mg darbtejn kuljum	Xahar 3	Xahar 6 (individwi li jieħdu l-plaċebo b'titjib ta' <20% fl-għadd ta' ġogi minfuħin u teneri avvanzaw għal tofacitinib f'xahar 3)			Xahar 3	NA	NA

^a. ≤3 doži ta' kull ġimgħa (mingħajr esperjenza ta' MTX).

^b. Il-mediċini kontra l-malarja kienu permessi.

^c. Punti tat-tmiem koprimarji kif ġejjin: bidla medja mil-linja bażi f' mTSS; percentwali ta' individwi li laħqu risponsi ta' ACR20 jew ACR70; bidla medja mil-linja bażi f' HAQ-DI; percentwali ta' individwi li laħqu DAS28-4(ESR) <2.6 (remissjoni).

mTSS=bidla fil-punteġġ totali Sharp, ACR20(70)=titjib ta' ≥20% (≥70%) tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija, DAS28=Punteġġ tal-Attività tal-Marda 28 ġog, ESR=Rata ta' Sedimentazzjoni ta' Eritroċiti, HAQ-DI=Indiċi ta' Diżabilità ibbażat fuq Kwestjonarju ta' Valutazzjoni tas-Saħħa, DMARD=medicina antirewmatika li timmodifika l-marda, IR=Pazjenti li Rispjondew b'mod Inadegwat, csDMARD=DMARD sintetika konvenzjonali, TNFi= inibitur tal-fattur tan-nekrozi tat-tumur, NA=mhux applikabbli, ADA=adalimumab, MTX=methotrexate.

Rispons kliniku

Rispons tal-ACR

Il-perċentwali ta' pazjenti kkurati b'tofacitinib li lahqu risponsi tal-ACR20, tal-ACR50 u tal-ACR70 fi studji ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start u ORAL Strategy huma murija f'Tabella 8. Fl-istudji kollha, il-pazjenti kkurati jew b'tofacitinib ta' 5 jew 10 mg darbtejn kuljum kellhom rati ta' rispons tal-ACR20, ACR50 u ACR70 statistikament sinifikanti f'xahar 3 u xahar 6 kontra pazjenti kkurati bil-plaċebo (jew kontra MTX f'ORAL Start).

Matul ORAL Strategy, ir-rispons b'tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum + MTX kien numerikament simili meta mqabbel ma' adalimumab 40 mg + MTX u t-tnejn kienu numerikament oġhla minn tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum.

L-effett tal-kura kien simili f'pazjenti indipendenti mill-istatus tal-fattur reumatiku, l-età, is-sess, ir-razza, jew l-istatus tal-marda. Iż-żmien sal-bidu kien malajr (sahansitra sa minn ġimgħa 2 fi studji ORAL Solo, ORAL Sync, u ORAL Step) u l-qawwa tar-rispons kompliet titjeb mat-tul ta' żmien tal-kura. Bhar-rispons tal-ACR ġenerali f'pazjenti kkurati b'tofacitinib ta' 5 mg jew ta' 10 mg darbtejn kuljum, kull wieħed mill-komponenti tar-rispons tal-ACR tjieb b'mod konsistenti mil-linja bazi inkluz: għadd ta' ġogi teneri u minfuhin; valutazzjoni ġenerali tal-pazjent u tat-tabib; punteġġi tal-indiċi tad-diżabilità; valutazzjoni tal-uġigh u tas-CRP mqabbla ma' pazjenti li jirċievu l-plaċebo kif ukoll MTX jew DMARDs oħrajn fl-istudji kollha.

Tabella 8: Proporzjon (%) ta' Pazjenti b'Rispons tal-ACR

ORAL Solo: Pazjenti li Rrispondew b'mod Inadegwat għal DMARD				
Punt ta' tmiem	Żmien	Plaċebo N=122	Tofacitinib 5 mg Monoterapija Darbtejn Kuljum N=241	Tofacitinib 10 mg Monoterapija Darbtejn Kuljum N=243
ACR20	Xahar 3	26	60***	65***
	Xahar 6	NA	69	71
ACR50	Xahar 3	12	31***	37***
	Xahar 6	NA	42	47
ACR70	Xahar 3	6	15*	20***
	Xahar 6	NA	22	29
ORAL Sync: Pazjenti li Rrispondew b'mod Inadegwat għal DMARD				
Punt ta' tmiem	Żmien	Plaċebo + DMARD(s) N=158	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum + DMARD(s) N=312	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum + DMARD(s) N=315
ACR20	Xahar 3	27	56***	63***
	Xahar 6	31	53***	57***
	Xahar 12	NA	51	56
ACR50	Xahar 3	9	27***	33***
	Xahar 6	13	34***	36***
	Xahar 12	NA	33	42
ACR70	Xahar 3	2	8**	14***
	Xahar 6	3	13***	16***
	Xahar 12	NA	19	25

ORAL Standard: Pazjenti li Rrispondew b'mod Inadegwat ghal MTX					
Punt ta' tmiem	Żmien	Plaċebo	Tofacitinib Darbtejn Kuljum + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX
		N=105	5 mg N=198	10 mg N=197	N=199
ACR20	Xahar 3	26	59***	57***	56***
	Xahar 6	28	51***	51***	46**
	Xahar 12	NA	48	49	48
ACR50	Xahar 3	7	33***	27***	24***
	Xahar 6	12	36***	34***	27**
	Xahar 12	NA	36	36	33
ACR70	Xahar 3	2	12**	15***	9*
	Xahar 6	2	19***	21***	9*
	Xahar 12	NA	22	23	17
ORAL Scan: Pazjenti li Rrispondew b'mod Inadegwat ghal MTX					
Punt ta' tmiem	Żmien	Plaċebo + MTX N=156	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum + MTX N=316	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum + MTX N=309	
ACR20	Xahar 3	27	55***	66***	
	Xahar 6	25	50***	62***	
	Xahar 12	NA	47	55	
	Xahar 24	NA	40	50	
ACR50	Xahar 3	8	28***	36***	
	Xahar 6	8	32***	44***	
	Xahar 12	NA	32	39	
	Xahar 24	NA	28	40	
ACR70	Xahar 3	3	10**	17***	
	Xahar 6	1	14***	22***	
	Xahar 12	NA	18	27	
	Xahar 24	NA	17	26	
ORAL Step: Pazjenti li Rrispondew b'mod Inadegwat ghal Inibitur ta' TNF					
Punt ta' tmiem	Żmien	Plaċebo + MTX N=132	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum + MTX N=133	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum + MTX N=134	
ACR20	Xahar 3	24	41*	48***	
	Xahar 6	NA	51	54	
ACR50	Xahar 3	8	26***	28***	
	Xahar 6	NA	37	30	
ACR70	Xahar 3	2	14***	10*	
	Xahar 6	NA	16	16	

ORAL Start: Minghajr esperjenza ta' MTX				
Punt ta' tmiem	Żmien	MTX N=184	Tofacitinib 5 mg Monoterapija Darbtejn Kuljum N=370	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum Monoterapija N=394
ACR20	Xahar 3	52	69***	77***
	Xahar 6	51	71***	75***
	Xahar 12	51	67**	71***
	Xahar 24	42	63***	64***
ACR50	Xahar 3	20	40***	49***
	Xahar 6	27	46***	56***
	Xahar 12	33	49**	55***
	Xahar 24	28	48***	49***
ACR70	Xahar 3	5	20***	26***
	Xahar 6	12	25***	37***
	Xahar 12	15	28**	38***
	Xahar 24	15	34***	37***
ORAL Strategy: Pazjenti li Rrispondew b'Mod Inadegwat ghal MTX				
Punt ta' tmiem	Żmien	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum N=384	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum + MTX N=376	Adalimumab + MTX N=386
ACR20	Xahar 3	62.50	70.48†	69.17
	Xahar 6	62.84	73.14†	70.98
	Xahar 12	61.72	70.21†	67.62
ACR50	Xahar 3	31.51	40.96†	37.31
	Xahar 6	38.28	46.01†	43.78
	Xahar 12	39.31	47.61†	45.85
ACR70	Xahar 3	13.54	19.41†	14.51
	Xahar 6	18.23	25.00†	20.73
	Xahar 12	21.09	28.99†	25.91

*p<0.05, **p<0.001, ***p<0.0001 kontra l-plaċebo (kontra MTX ghal ORAL Start),

†p<0.05 – tofacitinib 5 mg + MTX kontra tofacitinib 5 mg ghal ORAL Strategy (valuri p normali minghajr agġustament ta' tqabbil multiplu)

QOW=kull ġimagħtejn, N=numru ta' individwi analizzati, ACR20/50/70=titjib ta' ≥20%, 50%, 70% tal-Kulleġg Amerikan tar-Rewmatologija, NA=mhux applikabbli; MTX=methotrexate.

Rispons ta' DAS28-4(ESR)

Il-pazjenti fl-istudji tal-Fażi 3 kellhom Punteġġ tal-Attività tal-Marda (DAS28-4[ESR]) ta' 6.1-6.7 fil-linja bazi. Tnaqqis sinifikanti fid-DAS28-4(ESR) mil-linja bazi (titjib medju) ta' 1.8-2.0 u 1.9-2.2 kien osservat f'pazjenti kkurati b'dozi ta' 5 mg u 10 mg darbtejn kuljum, rispettivament, meta mqabbel ma' pazjenti kkurati bil-plaċebo (0.7-1.1) f'xahar 3. Il-proporzjon ta' pazjenti li jilhqqu remissjoni klinika DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2.6) f'ORAL Step, ORAL Sync, u ORAL Standard huwa muri f'Tabella 9.

Tabella 9: Numru (%) ta' Individwi li Kisbu Remissjoni DAS28-4(ESR) ta' < 2.6 f'Xhur 3 u 6

	Punt ta' Żmien	N	%
ORAL Step: Persuni Li Ma Wiġbux b'Mod Adegwat għal Inibitur ta' TNF			
Tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum + MTX	Xahar 3	133	6
Tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum + MTX	Xahar 3	134	8*
Placebo + MTX	Xahar 3	132	2
ORAL Sync: Persuni Li Ma Wiġbux b'Mod Adegwat għal DMARD			
Tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum	Xahar 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum	Xahar 6	315	11***
Placebo	Xahar 6	158	3
ORAL Standard: Persuni Li Ma Wiġbux b'Mod Adegwat għal MTX			
Tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum + MTX	Xahar 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum + MTX	Xahar 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC QOW + MTX	Xahar 6	199	6*
Placebo + MTX	Xahar 6	105	1

*p < 0.05, ***p < 0.0001 kontra l-placebo, SC=taħt il-ġilda, QOW=kull ġimagħtejn, N=numru ta' individwi analizzati, DAS28=Skala tal-Attività tal-Mard 28 ġog, ESR=Rata ta' Sedimentazzjoni tal-Eritroċiti.

Rispons radjugrafiku

F'ORAL Scan u ORAL Start, l-inibizzjoni tal-progress ta' ħsara strutturali tal-ġogi kienet ivvalutata b'mod radjugrafiku u espressa b'ħala bidla medja mil-linja bazi f'mTSS u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ tal-erożjoni u l-punteġġ tat-tidjiq tal-ispazju bejn il-ġogi (JSN), f'xhur 6 u 12.

F'ORAL Scan, tofacitinib ta' 10 mg darbtejn kuljum kif ukoll MTX fl-isfond irriżulta f'inibizzjoni statistikament akbar tal-progress tal-ħsara strutturali meta mqabbel mal-placebo kif ukoll MTX f'xhur 6 u 12. Meta mogħtija doża ta' 5 mg darbtejn kuljum, tofacitinib kif ukoll MTX wera effetti simili fuq il-progress medju ta' ħsara strutturali (mhux statistikament sinifikanti). L-analizi fuq l-erożjoni u l-punteġġi tal-JSN kienu konsistenti mar-riżultati ġenerali.

Fil-grupp tal-placebo kif ukoll ta' MTX, 78% tal-pazjenti ma esperjenzaw l-ebda progress radjugrafiku (bidla f'mTSS ta' inqas minn jew daqs 0.5) f'xahar 6 meta mqabbla ma' 89% u 87% tal-pazjenti kkurati b'tofacitinib ta' 5 jew ta' 10 mg (kif ukoll MTX) darbtejn kuljum rispettivament, (kemm sinifikanti kontra l-placebo kif ukoll ta' MTX).

F'ORAL Start, il-monoterapija b'tofacitinib irriżultat f'inibizzjoni statistikament akbar tal-progress ta' ħsara strutturali meta mqabbla ma' MTX f'xhur 6 u 12 kif murija f'Tabella 10, li nżammet ukoll f'xahar 24. L-analizi fuq l-erożjoni u l-punteġġi tal-JSN kienu konsistenti mar-riżultati ġenerali.

Fil-grupp ta' MTX, 70% tal-pazjenti ma esperjenzaw l-ebda progress radjugrafiku f'xahar 6 meta mqabbla ma' 83% u 90% tal-pazjenti kkurati b'tofacitinib ta' 5 jew ta' 10 mg darbtejn kuljum rispettivament, kemm sinifikanti kontra MTX.

Tabella 10: Bidliet Radjografiċi fix-Xhur 6 u 12

ORAL Scan: Persuni Li Ma Wiġbux b'Mod Adegwat ghal MTX					
	Placebo + MTX N=139 Medja (SD)^a	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum + MTX N=277 Medja (SD)^a	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum + MTX Medja ta' Differenza mill-Plaċebo^b (CI)	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum + MTX N=290 Medja (SD)^a	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum + MTX Medja ta' Differenza mill-Plaċebo^b (CI)
mTSS ^c					
Linja bażi	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Xahar 6	0.5 (2.0)	0.1 (1.7)	-0.3 (-0.7, 0.0)	0.1 (2.0)	-0.4 (-0.8, 0.0)
Xahar 12	1.0 (3.9)	0.3 (3.0)	-0.6 (-1.3, 0.0)	0.1 (2.9)	-0.9 (-1.5, -0.2)
ORAL Start: Qatt ma rċievew MTX					
	MTX N=168 Medja (SD)^a	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum N=344 Medja (SD)^a	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum Differenza Medja minn MTX^d (CI)	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum N=368 Medja (SD)^a	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum Differenza Medja minn MTX^d (CI)
mTSS ^c					
Linja bażi	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Xahar 6	0.9 (2.7)	0.2 (2.3)	-0.7 (-1.0, -0.3)	0.0 (1.2)	-0.8 (-1.2, -0.4)
Xahar 12	1.3 (3.7)	0.4 (3.0)	-0.9 (-1.4, -0.4)	0.0 (1.5)	-1.3 (-1.8, -0.8)

^aSD=Devjazzjoni Standard

^bDifferenza bejn il-*least squares means* ta' tofacitinib *minus* plaċebo (95% CI=95% intervall ta' kunfidenza)

^cId-dejta ta' Xahar 6 u xahar 12 hi l-bidla medja mil-linja bażi

^dDifferenza bejn il-*least squares means* ta' tofacitinib *minus* MTX (95% CI=95% intervall ta' kunfidenza)

Rispons tal-funzjoni fiżika u riżultati relatati mas-saħħa

Tofacitinib, waħdu jew f'kombinament ma' MTX, wera titjib fil-funzjoni fiżika, kif imkejjel mill-HAQ-DI. Il-pazjenti li kienu qed jirċievu tofacitinib ta' 5 jew ta' 10 mg darbtejn kuljum urew titjib statistikament akbar mil-linja bażi fil-funzjonament fiżiku meta mqabbla mal-plaċebo f'xahar 3 (studji ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, u ORAL Step) u f'xahar 6 (studji ORAL Sync u ORAL Standard). Il-pazjenti kkurati b'tofacitinib ta' 5 jew ta' 10 mg darbtejn kuljum urew titjib statistikament akbar fil-funzjonament fiżiku meta mqabbla mal-plaċebo saħansitra sa minn ġimgħa 2 f'ORAL Solo u ORAL Sync. Il-bidliet mil-linja bażi f'HAQ-DI fi studji ORAL Standard, ORAL Step u ORAL Sync qed jintwerew f'Tabella 11.

Tabella 11: LS Bidla Medja mil-Linja Bazi f'HAQ-DI f'Xahar 3

Plaċebo + MTX	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum + MTX	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: Persuni li Ma Rrispondewx b'Mod Adegwat għal MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0.24	-0.54***	-0.61***	-0.50***
ORAL Step: Persuni li Ma Rrispondewx b'Mod Adegwat għal Inibitur ta' TNF			
N=118	N=117	N=125	NA
-0.18	-0.43***	-0.46***	NA
Plaċebo + DMARD(s)	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum + DMARD(s)	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum + DMARD(s)	
ORAL Sync: Persuni li Ma Rrispondewx b'Mod Adegwat għal DMARD			
N=147	N=292	N=292	NA
-0.21	-0.46***	-0.56***	NA

*** p<0.0001, tofacitinib kontra plaċebo + MTX, LS = least squares, N = numru ta' pazjenti, QOW = kull gimagħtejn, NA = mhux applikabbli, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index

Il-kwalità tal-hajja relatata mas-saħħa giet ivvalutata mill-Istharrig tas-Saħħa fil-Forma l-Qasira (SF-36). Il-pazjenti li jirċievu jew tofacitinib ta' 5 jew ta' 10 mg darbtejn kuljum esperjenzaw titjib sinifikament akbar mil-linja bazi meta mqabbla mal-plaċebo fit-8 dominji kollha kif ukoll il-puntegġi tas-Sommarju dwar il-Komponent Fiziku u tas-Sommarju dwar il-Komponent Mentali f'xahar 3 f'ORAL Solo, ORAL Scan u ORAL Step. F'ORAL Scan, it-titjib medju ta' SF-36 inżamm sa 12-il xahar f'pazjenti kkurati b'tofacitinib.

It-titjib fl-għeja kien evalwat permezz tal-iskala tal-Gheja tal-Valutazzjoni Funzjonali ta' Terapija għal Mard Kroniku (FACIT-F) f'xahar 3 fl-istudji kollha. Il-pazjenti li jirċievu tofacitinib ta' 5 jew 10 mg darbtejn kuljum urew titjib sinifikament akbar mil-linja bazi fl-għeja meta mqabbla mal-plaċebo fil-5 studji kollha. F'ORAL Standard u ORAL Scan, it-titjib medju tal-FACIT-F inżamm sa 12-il xahar f'pazjenti kkurati b'tofacitinib.

It-titjib fl-irqad kien ivvalutat bl-użu tal-iskali tas-sommarju tal-Indiċi tal-Problemi tal-Irqad I u II tal-kejl tal-Istudju dwar l-Irqad tar-Rizultati Mediċi (MOS-Irqad) f'xahar 3 fl-istudji kollha. Il-pazjenti li jirċievu tofacitinib ta' 5 jew 10 mg darbtejn kuljum urew titjib ferm akbar mil-linja bazi fiż-żewġ skali meta mqabbla mal-plaċebo f'ORAL Sync, ORAL Standard u ORAL Scan. F'ORAL Standard u ORAL Scan, it-titjib medju fiż-żewġ skali inżamm sa 12-il xahar f'pazjenti kkurati b'tofacitinib.

Durabilità tar-risponsi kliniċi

Id-durabilità tal-effett kienet ivvalutata permezz tar-rati ta' rispons tal-ACR20, ACR50, ACR70 fi studji ta' tul ta' żmien sa sentejn. Bidliet fl-HAQ-DI medju u fid-DAS28-4(ESR) inżammu fiż-żewġ gruppi ta' kura b'tofacitinib matul l-istudji u sat-tmiem.

L-evidenza ta' persistenza tal-effikaċja bil-kura b'tofacitinib sa 7 snin hija pprovduta wkoll mid-dejta fl-istudju wiehed li għaddej u fl-istudju wiehed komplut open-label, fit-tul u ta' segwitu.

Artrite psorjatika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tofacitinib ġew ivvalutati f'2 studji li ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bi plaċebo ta' Fażi 3 f'pazjenti adulti b'PsA attiva (≥ 3 ġogi minfuhin u ≥ 3 ġogi sensitivi). Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom psorjasi bil-qoxra attiva fil-vista tal-iskrinjar. Għaż-żewġ studji, il-punti aħħarin primarji kienu r-rata tar-rispons ta' ACR20 u bidla mil-linja bazi f'HAQ-DI f'xahar 3.

Studju PsA-I (OPAL BROADEN) evalwa 422 pazjent li kellhom rispons inadegwat preċedenti (minhabba nuqqas ta' effikaċja jew intolleranza) għal csDMARD (MTX għal 92.7% tal-pazjenti);

32.7% tal-pazjenti f'dan l-istudju kellhom rispons inadegwat preċedenti għal > 1 csDMARD jew 1 csDMARD u DMARD sintetika mmirata (tsDMARD). F'OPAL BROADEN, ma kinitx permessa kura preċedenti b'inibitur TNF. Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa jirċievu csDMARD konkomitanti 1; 83.9% tal-pazjenti rċievew MTX konkomitanti, 9.5 % tal-pazjenti rċievew sulfasalazine konkomitanti, u 5.7 % tal-pazjenti rċievew leflunomide konkomitanti. Id-durata tal-marda medja ta' PsA kienet ta' 3.8 snin. Fil-linja bażi, 79.9% u 56.2% tal-pazjenti kellhom entesite u daktilite, rispettivament. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal tofacitinib irċievew 5 mg darbtejn kuljum jew tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum għal 12-il xahar. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għall-plaċebo ġew avvanzati b'mod blinded f'xahar 3 għal jew tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum jew għal tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum u rċievew il-kura sa' xahar 12. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal adalimumab (fergħa ta' kontroll attiv) irċievew 40 mg taht il-ġilda kull gimagħtejn għal 12-il xahar.

Studju PsA-II (OPAL BEYOND) evalwa 394 pazjent li waqqfu inibitur TNF minħabba nuqqas ta' effikaċja jew intolleranza; 36.0% kellhom rispons inadegwat preċedenti għal DMARD bijoloġika > 1. Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa jirċievu csDMARD konkomitanti 1; 71.6% tal-pazjenti rċievew MTX konkomitanti, 15.7 % tal-pazjenti rċievew sulfasalazine konkomitanti, u 8.6 % tal-pazjenti rċievew leflunomide konkomitanti. Id-durata tal-marda medja ta' PsA kienet 7.5 snin. Fil-linja bażi, 80.7% u 49.2% tal-pazjenti kellhom entesite u daktilite, rispettivament. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal tofacitinib irċievew 5 mg darbtejn kuljum jew tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum għal 6 xhur. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għall-plaċebo kienu avvanzati b'mod blinded f'xahar 3 għal jew tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum jew tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum u rċievew il-kura sa' xahar 6.

Sinjali u sintomi

Il-kura b'tofacitinib irriżultat f'titjib sinifikanti f'xi sinjali u sintomi ta' PsA, kif ivvalutat mill-kriterji tar-rispons tal-ACR20 meta mqabbel mal-plaċebo f'xahar 3. Ir-riżultati tal-effikaċja għal end-points importanti vvalutati jidhru f'Tabella 12.

Tabella 12: Proporzjon (%) ta' Pazjenti b'PsA Li Kisbu Rispons Kliniku u Bidla Medja mil-Linja Bazi fl-Istudji OPAL BROADEN u OPAL BEYOND

	DMARD Sintetika Konvenzjonali Dawk li ma wiġbux b'mod adegwat ^a (Minghajr esperjenza ta' TNFi)			Dawk li ma wiġbux b'mod adegwat għal TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Grupp ta' kura	Placebo	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Xahar 3	33%	50% ^{d,*}	52% [*]	24%	50% ^{d,***}
Xahar 6	NA	59%	64%	NA	60%
Xahar 12	NA	68%	60%	-	-
ACR50					
Xahar 3	10%	28% ^{e,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
Xahar 6	NA	38%	42%	NA	38%
Xahar 12	NA	45%	41%	-	-
ACR70					
Xahar 3	5%	17% ^{e,*}	19% [*]	10%	17%
Xahar 6	NA	18%	30%	NA	21%
Xahar 12	NA	23%	29%	-	-
ΔLEI ^f					
Xahar 3	-0.4	-0.8	-1.1 [*]	-0.5	-1.3 [*]
Xahar 6	NA	-1.3	-1.3	NA	-1.5
Xahar 12	NA	-1.7	-1.6	-	-
ΔDSS ^f					
Xahar 3	-2.0	-3.5	-4.0	-1.9	-5.2 [*]
Xahar 6	NA	-5.2	-5.4	NA	-6.0
Xahar 12	NA	-7.4	-6.1	-	-
PASI75 ^g					
Xahar 3	15%	43% ^{d,***}	39% ^{**}	14%	21%
Xahar 6	NA	46%	55%	NA	34%
Xahar 12	NA	56%	56%	-	-

* p≤0.05 nominali; ** p<0.001 nominali; *** p<0.0001 nominali għal kura attiva kontra placebo f' Xahar 3.

Abbrevjazzjonijiet: BSA=erja tas-superfċje tal-gisem; ΔLEI=bidla mil-linja bazi f' Indici ta' Entezite ta' Leeds; ΔDSS= bidla mil-linja bazi f' Punteġġ tas-Serverità tad-Daktilite; ACR20/50/70= Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatologija ≥ 20%, 50%, titjib ta' 70%; csDMARD= medicina antirewmatika li timmodifika l-marda sintetika konvenzjonali; N=numru ta' pazjenti li ntgħazlu b'mod każwali u kkurati; NA= Mhux applikabbli, peress li dejta għal kura bil-placebo mhijiex disponibbli wara xahar 3 minhabba placebo avanzat għal tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum jew tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum; SC q2w=taht il-gilda darba kull gimagħtejn; TNFi= inibitur tal-fattur tan-nekrozi tat-tumur; PASI=Indici tal-Parti u tas-Severità tal-Psorjasi; PASI75=≥ 75% titjib fil-PASI.

^a Rispons inadegwat għal mill-inqas csDMARD 1 minhabba nuqqas ta' effikaċja u/jew intollerabilità.

^b Rispons inadegwat għal mill-inqas TNFi 1 minhabba nuqqas ta' effikaċja u/jew intollerabilità.

^c OPAL BEYOND kellu tul ta' 6 xhur.

^d Inkiseb sinifikat statistiku globalment f' p≤ 0.05 skont il-proċedura ta' ttestjar pass 'l isfel speċifikata minn qabel.

^e Inkiseb sinifikat statistiku fil-familja tal-ACR (ACR50 u ACR70) f' p≤ 0.05 skont il-proċedura ta' ttestjar pass 'l isfel speċifikata minn qabel.

^f Għal pazjenti b'punteġġ fil-Linja bazi > 0.

^g Għal pazjenti b'BSA ≥ 3% u PASI > 0 fil-Linja bazi.

Kemm pazjenti minghajr esperjenza ta' inibitur TNF kif ukoll dawk li ma wiġbux b'mod adegwat għal inibitur TNF ikkurati b'tofacitinib 5 mg BID kellhom rati tar-rispons tal-ACR20 sinifikament oghla meta mqabbel mal-placebo f' xahar 3. L-eżaminazzjoni tal-età, tas-sess, tar-razza, tal-attività tal-marda fil-linja bazi u tas-sottotip ta' PsA ma identifikatx differenzi fir-rispons għal tofacitinib. In-numru ta' pazjenti b'mutilani tal-artrite jew b'involverment assjali kien żgħir wisq biex jippermetti valutazzjoni

sinifikanti. Ġew osservati rati tar-rispons tal-ACR20 statistikament sinifikanti b'tofacitinib 5 mg BID fiż-żewġ studji sa minn ġimġha 2 (l-ewwel valutazzjoni wara l-linja bażi) meta mqabbel mal-plaċebo.

F'OPAL BROADEN, ir-rispons tal-Attività Minima tal-Marda (MDA) inkiseb minn 26.2%, 25.5% u 6.7% tal-pazjenti kkurati b'tofacitinib 5 mg BID, adalimumab u plaċebo, rispettivament (differenza fil-kura ta' tofacitinib 5 mg BID minn plaċebo 19.5% [95% CI: 9.9, 29.1]) f'xahar 3. F'OPAL BEYOND, MDA nkisbet minn 22.9% u 14.5% tal-pazjenti kkurati b'tofacitinib 5 mg BID u plaċebo, rispettivament, madankollu tofacitinib 5 mg BID ma kisbux sinifikanza statistikament nominali (differenza fil-kura minn plaċebo 8.4% [95% CI: -1.0, 17.8] f'xahar 3).

Rispons radjugrafiku

Fl-istudju OPAL BROADEN, il-progressjoni ta' ħsara strutturali tal-ġogi kienet ivvalutata b'mod radjugrafiku permezz tal-bidla fil-punteġġ totali Sharp (mTSS) ta' van der Heijde u l-proporzjon ta' pazjenti bi progressjoni radjugrafika (żieda fl-mTSS mil-linja bażi ta' aktar minn 0.5) ġie vvalutat f'xahar 12. F'xahar 12, 12, 96% u 98% tal-pazjenti li rċiew tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum, u adalimumab 40 mg taht il-ġilda kull ġimagħtejn, rispettivament, ma kellhomx progressjoni radjugrafika (żieda fl-mTSS mil-linja bażi ta' inqas minn jew daqs 0.5).

Funzjoni fiżika u kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa

It-titjib fil-funzjoni fiżika tkejjel mill-HAQ-DI. Il-pazjenti li rċiew tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum urew titjib statistikament akbar ($p \leq 0.05$) mil-linja bażi fil-funzjonament fiżiku meta mqabbla mal-plaċebo f'xahar 3 (ara Tabella 13).

Tabella 13: Bidla Mil-Linja bażi f'HAQ-DI fi Studji dwar PsA OPAL BROADEN u OPAL BEYOND

Grupp ta' Kura	Bidla Medja fil-least squares Mil-Linja bażi f'HAQ-DI				
	DMARD Sintetika Konvenzjonali Dawk li ma wiġbux b'mod adegwat ^a (Mingħajr esperjenza ta' TNFi)			Dawk li ma wiġbux b'mod adegwat għal TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Plaċebo	Tofacitinib 5 mg Darbtejn kuljum	Adalimumab 40 mg SC q2W	Plaċebo	Tofacitinib 5 mg Darbtejn kuljum
N	104	107	106	131	129
Xahar 3	-0.18	-0.35 ^{c,*}	-0.38 [*]	-0.14	-0.39 ^{c,***}
Xahar 6	NA	-0.45	-0.43	NA	-0.44
Xahar 12	NA	-0.54	-0.45	NA	NA

* $p \leq 0.05$ nominali; *** $p < 0.0001$ nominali għall-kura attiva kontra plaċebo f'xahar 3.

Abbrevjazzjonijiet: DMARD= medicina antirewmatika li timmodifika l-marda; HAQ-DI= Indici ta' Dizabilità ibbażat fuq Kwestjonarju ta' Valutazzjoni tas-Saħħa; N=numru totali ta' pazjenti fl-analizi statistika; SC q2w=taht il-ġilda darba kull ġimagħtejn; TNFi=inibitur tal-fattur tan-nekrozi tat-tumur.

^a Rispons inadegwat għal mill-inqas DMARD wahda konvenzjonali (csDMARD) minħabba nuqqas ta' effikaċja u/jew intollerabilità.

^b Rispons inadegwat għal mill-inqas inibitur TNF 1 (TNFi) minħabba nuqqas ta' effikaċja u/jew intollerabilità.

^c Inkisbet sinifikanza statistika globalment f' $p \leq 0.05$ skont il-proċedura ta' ttestjar pass 'l isfel speċifikata minn qabel.

Ir-rata ta' dawk li wieġbu ta' HAQ-DI (rispons definit bhala li jkun hemm tnaqqis mil-linja bażi ta' ≥ 0.35) f'xahar 3 fi studji OPAL BROADEN u OPAL BEYOND kien 53% u 50%, rispettivament f'pazjenti li rċiew tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum, 31% u 28%, rispettivament f'pazjenti li rċiew il-plaċebo, u 53% f'pazjenti li rċiew adalimumab 40 mg taht il-ġilda darba kull ġimagħtejn (OPAL BROADEN biss).

Il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa ġiet ivvalutata mill-FACIT-F. Il-pazjenti li rċiew tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum urew titjib aktar mil-linja bażi meta mqabbel mal-plaċebo fid-dominju tal-funzjonament fiżiku SF-36v2, il-punteġġ tas-sommarju tal-komponent fiżiku SF-36v2 u l-punteġġi FACIT-F f'xahar 3 fi studji OPAL BROADEN and OPAL BEYOND ($p \leq 0.05$ nominali). It-titjib mil-linja bażi f'SF-36v2 u FACIT-F inżamm matul Xahar 6 (OPAL BROADEN u OPAL BEYOND) u xahar 12 (OPAL BROADEN).

Il-pazjenti li rċievew tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum urew titjib akbar fl-uġiġh tal-artrite (kif imkejje fuq skala analoga viżwali 0-100) mil-linja bażi f'gimgha 2 (l-ewwel valutazzjoni wara l-linja bażi) matul xahar 3 meta mqabbel mal-plaċebo fi studji OPAL BROADEN u OPAL BEYOND ($p \leq 0.05$ nominali).

Kolite ulċerattiva

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tofacitinib għall-kura ta' pazjenti adulti b'UC attiva moderata sa severa (punteġġ Mayo 6 sa 12 b'sottopunteġġ tal-endoskopija ≥ 2 u b'sottopunteġġ tal-fsada mir-rektum ≥ 1) ġew ivvalutati fi 3 studji multiċentriċi, double-blind, randomizzati, ikkontrollati bil-plaċebo: 2 studji ta' induzzjoni identiċi (OCTAVE Induzzjoni 1 u OCTAVE Induzzjoni 2) segwiti minn studju ta' manteniment 1 (OCTAVE Sostenn). Il-pazjenti rreġistrati ma kinitx irnexitilhom tal-inqas terapija konvenzjonali 1, inkluż kortikosteroidi, immunomodulatori, u/jew inibitur ta' TNF. Dożi stabbli konkomitanti ta' amminosaliċilati u kortikosteroidi orali (prednisone jew doża ta' kuljum ekwivalenti sa 25 mg) ġew permessi, bi tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi għal twaqfif mandat fi żmien 15-il gimgha mid-dhul fl-istudju ta' manteniment. Tofacitinib inġhata bħala monoterapija (jiġifieri, minghajr użu konkomitanti ta' bijoloġiċi u immunosoppressanti) għal UC.

Tabella 14 tipprovdi informazzjoni addizzjonali dwar it-tfassil tal-istudju pertinenti u l-karatteristiċi tal-popolazzjoni.

Tabella 14: Studji Kliniċi tal-Fażi 3 ta' Dożi ta' Tofacitinib 5 u 10 mg Darbtejn Kuljum f'Pazjenti b'UC

	OCTAVE Induzzjoni 1	OCTAVE Induzzjoni 2	OCTAVE Sostenn
Gruppi ta' kura (Proporzjon ta' randomizzazzjoni)	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum Plaċebo (4:1)	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum Plaċebo (4:1)	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum Plaċebo (1:1:1)
Numru ta' pazjenti rreġistrati	598	541	593
Tul taż-żmien tal-istudju	8 gimghat	8 gimghat	52 gimgha
Punt tat-tmiem tal-effikaċja primarju	Remissjoni	Remissjoni	Remissjoni
Punti tat-tmiem tal-effikaċja sekondarji ewlenin	Titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuża	Titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuża	Titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuża Remissjoni minghajr kortikosteroidi sostnuta fost pazjenti f'remissjoni fil-linja bażi
Qabel falliment ta' TNFi	51.3%	52.1%	44.7%
Qabel falliment tal-kortikosteroidi	74.9%	71.3%	75.0%
Qabel falliment tal-immunosoppressanti	74.1%	69.5%	69.6%
Użu tal-kortikosteroidi fil-linja bażi	45.5%	46.8%	50.3%

Abbrevjazzjonijiet: TNFi=inibitur tal-fattur tan-nekrozi tat-tumur; UC=kolite ulċerattiva.

Barra minn hekk, is-sigurtà u l-effikaċja ta' tofacitinib ġew ivvalutati fi studju ta' estensjoni fit-tul open-label (OCTAVE Miftuħ). Il-pazjenti li temmew 1 mill-istudji ta' induzzjoni (OCTAVE Induzzjoni 1 jew OCTAVE Induzzjoni 2) iżda li ma kisbux rispons kliniku jew il-pazjenti li temmew

jew irtiraw kmieni minhabba falliment tal-kura fl-istudju ta' manteniment (OCTAVE Sostenn) kienu elegibbli għal OCTAVE Miftuh. Il-pazjenti minn OCTAVE Induzzjoni 1 jew OCTAVE Induzzjoni 2 li ma kisbux rispons kliniku wara 8 ġimgħat f'OCTAVE Miftuh kellhom jitwaqqfu minn OCTAVE Miftuh. It-tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi kien ukoll meħtieġ mad-dhul f'OCTAVE Miftuh.

Dejta dwar l-effikaċja tal-induzzjoni (OCTAVE Induzzjoni 1 u OCTAVE Induzzjoni 2)

Il-punt tat-tmiem primarju ta' OCTAVE Induzzjoni 1 u OCTAVE Induzzjoni 2 kien il-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni f' ġimgħa 8, u l-punt tat-tmiem sekondarju ewlieni kien il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuża f' ġimgħa 8. Ir-remissjoni ġiet definita bħala remissjoni klinika (puntegġ Mayo totali ≤ 2 bl-ebda sottopuntegġ individwali > 1) u sottopuntegġ tal-fsada mir-rektum ta' 0. It-titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuża ġie definit bħala sottopuntegġ tal-endoskopija ta' 0 jew 1.

Proporzjon ikbar b'mod konsiderevoli ta' pazjenti kkurati b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum kisbu remissjoni, titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuża, u rispons kliniku f' ġimgħa 8 meta mqabbel mal-plaċebo fiż-żewġ studji, kif muri f'Tabella 15

Ir-rizultati tal-effikaċja bbażati fuq il-qari endoskopiku fis-siti tal-istudju kienu konsistenti mar-rizultati bbażati fuq il-qari tal-endoskopija ċentrali.

Tabella 15 Proporzjon ta' Pazjenti Li Ssodisfaw il-Punti tat-tmiem tal-Effikaċja f' Ġimgħa 8 (OCTAVE Studju ta' Induzzjoni 1 u OCTAVE Studju ta' Induzzjoni 2)

	OCTAVE Studju ta' Induzzjoni 1			
	Qari tal-Endoskopija Ċentrali		Qari tal-Endoskopija Lokali	
Punt tat-tmiem	Plaċebo	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum	Plaċebo	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum
	N=122	N=476	N=122	N=476
Remissjoni ^a	8.2%	18.5% [‡]	11.5%	24.8% [‡]
Titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuża ^b	15.6%	31.3% [†]	23.0%	42.4%*
Normalizzazzjoni tad-dehra endoskopika tal-mukuża ^c	1.6%	6.7% [‡]	2.5%	10.9% [‡]
Rispons kliniku ^d	32.8%	59.9%*	34.4%	60.7%*
	OCTAVE Studju ta' Induzzjoni 2			
	Qari tal-Endoskopija Ċentrali		Qari tal-Endoskopija Lokali	
Punt tat-tmiem	Plaċebo	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum	Plaċebo	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum
	N=112	N=429	N=112	N=429
Remissjoni ^a	3.6%	16.6% [†]	5.4%	20.7% [†]
Titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuża ^b	11.6%	28.4% [†]	15.2%	36.4%*
Normalizzazzjoni tad-dehra endoskopika tal-mukuża ^c	1.8%	7.0% [‡]	0.0%	9.1% [‡]
Rispons kliniku ^d	28.6%	55.0%*	29.5%	58.0%*

* p<0.0001; † p<0.001; ‡ p<0.05.

N=numru ta' pazjenti fis-sett tal-analizi.

^a. Punt tat-tmiem primarju: Ir-remissjoni ġiet definita bħala remissjoni klinika (puntegġ Mayo ≤ 2 bl-ebda sottopuntegġ individwali > 1) u sottopuntegġ tal-fsada mir-rektum ta' 0.

^b. Punt tat-tmiem sekondarju ewlieni: It-titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuża ġie definit bħala sottopuntegġ tal-endoskopija Mayo ta' 0 (marda normali jew mhux attiva) jew 1 (eritema, xejra vaskulari mnaqqsa).

- c. In-normalizzazzjoni tad-dehra endoskopika tal-mukuża giet definita bhala sottopuntegġ endoskopiku Mayo ta' 0.
- d. Ir-rispons kliniku gie definit bhala tnaqqis mil-linja bażi fil-puntegġ Mayo ta' ≥ 3 punti u $\geq 30\%$, bi tnaqqis ta' akkumpanjament fis-sottopuntegġ għal fsada mir-rektum ta' \geq punt 1 jew sottopuntegġ assolut għal fsada mir-rektum ta' 0 jew 1.

Fiz-żewġ sottogruppi ta' pazjenti bi jew minghajr falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF, proporzjon ikbar ta' pazjenti kkurati b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum kisbu remissjoni u titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuża f'gimgha 8 meta mqabbel mal-plaċebo. Din id-differenza fil-kura kienet konsistenti bejn iż-2 sottogruppi (Tabella 16).

Tabella 16. Proporzjon ta' Pazjenti Li Ssodisfaw il-Punti tat-tmiem tal-Effikaċja Primarja u Sekondarja Ewlenin f'Gimgha 8 minn Sottogruppi ta' Terapija b'Inibitur ta' TNF (OCTAVE Studju ta' Induzzjoni 1 u OCTAVE Studju ta' Induzzjoni 2, Qari tal-Endoskopija Ċentrali)

OCTAVE Studju ta' Induzzjoni 1		
Punt tat-tmiem	Plaċebo N=122	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum N=476
Remissjoni^a		
B'falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF	1.6% (1/64)	11.1% (27/243)
Minghajr falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF ^b	15.5% (9/58)	26.2% (61/233)
Titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuża^c		
B'falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF	6.3% (4/64)	22.6% (55/243)
Minghajr falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF ^b	25.9% (15/58)	40.3% (94/233)
OCTAVE Studju ta' Induzzjoni 2		
Punt tat-tmiem	Plaċebo N=112	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum N=429
Remissjoni^a		
B'falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF	0.0% (0/60)	11.7% (26/222)
Minghajr falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF ^b	7.7% (4/52)	21.7% (45/207)
Titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuża^c		
B'falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF	6.7% (4/60)	21.6% (48/222)
Minghajr falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF ^b	17.3% (9/52)	35.7% (74/207)

TNF=fattur tan-nekrozi tat-tumur; N=numru ta' pazjenti fis-sett tal-analiżi.

- a. Ir-remissjoni giet definita bhala remissjoni klinika (puntegġ Mayo ≤ 2 bl-ebda sottopuntegġ individwali > 1) u sottopuntegġ tal-fsada mir-rektum ta' 0.
- b. Inkludiet pazjenti li qatt ma rċievew Inibitur ta' TNF
- c. It-titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuża gie definit bhala sottopuntegġ tal-endoskopija Mayo ta' 0 (marda normali jew mhux attiva) jew 1 (eritema, xejra vaskulari mnaqqsa).

Sa minn gimgha 2, l-iktar vista ta' studju skedata kmieni, u f'kull vista wara din, ġew osservati differenzi sinifikanti bejn tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum u l-plaċebo fil-bidla mil-linja bażi fil-fsada mir-rektum u fil-frekwenza tal-ippurgar, u puntegġ Mayo parzjali.

Manteniment (OCTAVE Sostenn)

Il-pazjenti li temmew 8 ġimghat f' 1 mill-istudji ta' induzzjoni u li kisbu rispons kliniku ġew randomizzati mill-ġdid f'OCTAVE Sostenn; 179 minn 593 (30.2%) pazjent kienu f'remissjoni fil-linja bażi ta' OCTAVE Sostenn.

Il-punt tat-tmiem primarju f'OCTAVE Sostenn kien il-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni f' ġimgha 52. Iż-2 punti tat-tmiem sekondarji ewlenin kienu l-proporzjon ta' pazjenti b'titjib tad-dehra endoskopika f' ġimgha 52, u l-proporzjon ta' pazjenti b'remissjoni mingħajr kortikosteroidi sostnuta kemm f' ġimgha 24 kif ukoll f' ġimgha 52 fost pazjenti f'remissjoni fil-linja bażi ta' OCTAVE Sostenn.

Proporzjon ikbar b' mod konsiderevoli ta' pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' kura b'tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum u tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum kisbu l-punti tat-tmiem li ġejjin f' ġimgha 52 meta mqabbel mal-plaċebo: remissjoni, titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuża, normalizzazzjoni tad-dehra endoskopika tal-mukuża, manteniment tar-rispons kliniku, remissjoni fost pazjenti f'remissjoni fil-linja bażi, u remissjoni mingħajr kortikosteroidi sostnuta kemm f' ġimgha 24 kif ukoll f' ġimgha 52 fost pazjenti f'remissjoni fil-linja bażi, kif muri f'Tabella 17

Tabella 17: Proporzjon ta' Pazjenti Li Ssodisfaw il-Punti tat-tmiem tal-Effikaċja f' Ġimgha 52 (OCTAVE Sostenn)

Punt tat-tmiem	Qari tal-Endoskopija Ċentrali			Qari tal-Endoskopija Lokali		
	Plaċebo N=198	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum N=198	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum N=197	Plaċebo N=198	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum N=198	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum N=197
Remissjoni ^a	11.1%	34.3%*	40.6%*	13.1%	39.4%*	47.7%*
Titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuża ^b	13.1%	37.4%*	45.7%*	15.7%	44.9%*	53.8%*
Normalizzazzjoni tad-dehra endoskopika tal-mukuża ^c	4.0%	14.6%**	16.8%*	5.6%	22.2%*	29.4%*
Manteniment tar-rispons kliniku ^d	20.2%	51.5%*	61.9%*	20.7%	51.0%*	61.4%*
Remissjoni fost pazjenti f'remissjoni fil-linja bażi ^{a,f}	10.2%	46.2%*	56.4%*	11.9%	50.8%*	65.5%*
Remissjoni mingħajr kortikosteroidi sostnuta kemm f' ġimgha 24 kif ukoll f' ġimgha 52 fost pazjenti f'remissjoni fil-linja bażi ^{e,f}	5.1%	35.4%*	47.3%*	11.9%	47.7%*	58.2%*
Remissjoni mingħajr kortikosteroidi fost pazjenti li kienu qed jiehdu l-kortikosteroidi fil-linja bażi ^{a,g}	10.9%	27.7% [†]	27.6% [†]	13.9%	32.7% [†]	31.0% [†]

* p<0.0001; **p<0.001; †p<0.05 għal tofacitinib kontra l-placebo.

N=numru ta' pazjenti fis-sett tal-analizi.

- a. Ir-remissjoni giet definita bhala remissjoni klinika (puntegg Mayo \leq 2 bl-ebda sottopuntegg individwali > 1) u sottopuntegg tal-fsada mir-rektum ta' 0.
- c. It-titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuza gie definit bhala sottopuntegg tal-endoskopija Mayo ta' 0 (marda normali jew mhux attiva) jew 1 (eritema, xejra vaskulari mnaqqsa).
- c. In-normalizzazzjoni tad-dehra endoskopika tal-mukuza giet definita bhala sottopuntegg endoskopiku Mayo ta' 0.
- d. Il-manteniment tar-rispons kliniku gie definit bhala tnaqqis mill-puntegg Mayo tal-linja bazi tal-istudju ta' induzzjoni (OCTAVE Induzzjoni 1, OCTAVE Induzzjoni 2) ta' \geq 3 punti u \geq 30%, bi tnaqqis ta' akkumpanjament fis-sottopuntegg tal-fsada mir-rektum ta' \geq punt 1 jew sottopuntegg ta' fsada mir-rektum ta' 0 jew 1. Il-pazjenti kellhom ikunu f'rispons kliniku fil-linja bazi tal-istudju ta' manteniment OCTAVE Sostenn
- e. Remissjoni minghajr kortikosteroidi sostnuta giet definita bhala li wiehed ikun f'remissjoni u li ma jkunx qed jiehu kortikosteroidi għal tal-inqas 4 gimgha qabel il-vista kemm f'gimgha 24 kif ukoll f'gimgha 52.
- f. N=59 għall-placebo, N=65 għal tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum, N=55 għal tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum.
- g. N=101 għall-placebo, N=101 għal tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum, N=87 għal tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum.

Fiz-żewg sottogrupperi ta' pazjenti bi jew minghajr falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF, proporzjon ikbar ta' pazjenti kkurati b'jew tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum jew tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum kisbu l-punti tat-tmiem li għejjin f'gimgha 52 ta' OCTAVE Sostenn meta mqabbel mal-placebo: remissjoni, titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuza, jew remissjoni minghajr kortikosteroidi sostnuta kemm f'gimgha 24 kif ukoll f'gimgha 52 fost pazjenti f'remissjoni fil-linja bazi (Tabella 18). Din id-differenza fil-kura mill-placebo kienet simili bejn tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum u tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum fis-sottogrupp ta' pazjenti minghajr falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF. Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF, id-differenza fil-kura osservata mill-placebo kienet numerikament ikbar għal tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum milli tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum b'9.7 sa 16.7 punti perċentwali fost il-punti tat-tmiem primarji u sekondarji ewlenin.

Tabella 18 Proporzjon ta' Pazjenti Li Ssodisfaw il-Punti tat-tmiem tal-Effikaċja Primarja u Sekondarja Ewlenin f'Gimgha 52 minn Sottogrupp ta' Terapija b'Inibitur ta' TNF (OCTAVE Sostenn, Qari tal-Endoskopija Ċentrali)

Punt tat-tmiem		Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg Darbtejn Kuljum N=198	Tofacitinib 10 mg Darbtejn Kuljum N=197
Remissjoni ^a				
B'falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF		10/89 (11.2%)	20/83 (24.1%)	34/93 (36.6%)
Minghajr falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF ^b		12/109 (11.0%)	48/115 (41.7%)	46/104 (44.2%)
Titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuza ^c				
B'falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF		11/89 (12.4%)	25/83 (30.1%)	37/93 (39.8%)
Minghajr falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF ^b	15/109 (13.8%)	49/115 (42.6%)	53/104 (51.0%)	
Remissjoni minghajr kortikosteroidi sostnuta kemm f'gimgha 24 kif ukoll f'gimgha 52 fost pazjenti f'remissjoni fil-linja bazi ^d				
B'falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF		1/21 (4.8%)	4/18 (22.2%)	7/18 (38.9%)
Minghajr falliment fil-passat ta' inibitur ta' TNF ^b		2/38 (5.3%)	19/47 (40.4%)	19/37 (51.4%)

TNF=fattur tan-nekrozi tat-tumur; N=numru ta' pazjenti fis-sett tal-analizi.

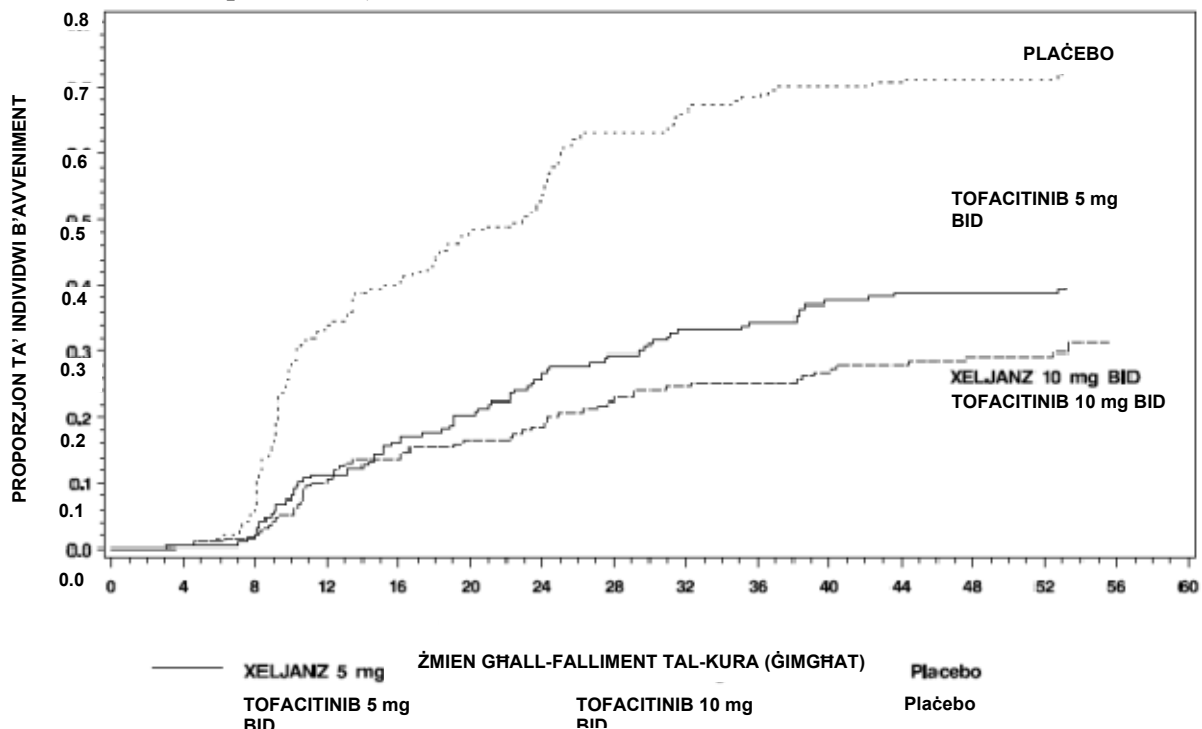
a. Ir-remissjoni giet definita bhala remissjoni klinika (puntegg Mayo \leq 2 bl-ebda sottopuntegg individwali > 1) u sottopuntegg tal-fsada mir-rektum ta' 0.

b. Inkludiet pazjenti li qatt ma rċew Inibitur ta' TNF

- c. It-titjib tad-dehra endoskopika tal-mukuża gie definit bħala sottopuntegġ tal-endoskopija Mayo ta' 0 (marda normali jew mhux attiva) jew 1 (eritema, xejra vaskulari mnaqqsa).
- d. Remissjoni mingħajr kortikosteroidi sostnuta giet definita bħala li wieħed ikun f' remissjoni u li ma jkunx qed jieħu kortikosteroidi għal tal-inqas 4 ġimgħat qabel il-vista kemm f' ġimgħa 24 kif ukoll f' ġimgħa 52.

Il-proporzjon ta' pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' tofacitinibli kellhom falliment tal-kura kien aktar baxx meta mqabbel mal-plaċebo f' kull punt taż-żmien sa minn ġimgħa 8, l-ewwel punt taż-żmien fejn gie vvalutat il-falliment tal-kura, kif muri f' Figura 2.

Figura 2. Żmien għall-Falliment tal-Kura fi Studju ta' Manteniment OCTAVE Sostenn (Kurvi ta' Kaplan-Meier)



$p < 0.0001$ għal tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum kontra l-plaċebo.
 $p < 0.0001$ għal tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum kontra l-plaċebo.
 BID=darbtejn kuljum.

Il-falliment tal-kura gie definit bħala zieda fil-puntegġ Mayo ta' ≥ 3 punti mil-linja bazi tal-istudju ta' manteniment, akkumpanjata minn zieda fis-sottopuntegġ tal-fsada mir-rektum b' \geq punt 1, u zieda tas-sottopuntegġ endoskopiku ta' \geq punt 1 li rrizultat f' sottopuntegġ endoskopiku assolut ta' ≥ 2 wara kura minima ta' 8 ġimgħat fl-istudju.

Riżultati relatati mas-saħħa u mal-kwalità tal-ħajja

Tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum wera titjib ikbar mil-linja bazi meta mqabbel mal-plaċebo fil-puntegġi tas-sommarju tal-komponent fiżiku (PCS, physical component summary) u s-sommarju tal-komponent mentali (MCS, mental component summary), u fit-8 dominji kollha tas-SF-36 fl-istudji ta' induzzjoni (OCTAVE Induzzjoni 1, OCTAVE Induzzjoni 2). Fl-istudju ta' manteniment (OCTAVE Sustain), tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum jew tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum wera manteniment ikbar ta' titjib meta mqabbel mal-plaċebo fil-puntegġi PCS u MCS, u fit-8 dominji kollha tas-SF-36 f' ġimgħa 24 u f' ġimgħa 52.

Tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum wera titjib ikbar mil-linja bazi meta mqabbel mal-plaċebo f' ġimgħa 8 fil-puntegġi totali u fil-puntegġi tal-4 dominji kollha tal-Kwestjonarju tal-Mard Infjammatorju tal-Musrana (IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) (sintomi tal-musrana, funzjoni sistemika, funzjoni emozzjonali, u funzjoni soċjali) fl-istudji ta' induzzjoni (OCTAVE Induzzjoni 1, OCTAVE Induzzjoni 2). Fl-istudju ta' manteniment (OCTAVE Sostenn), tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum jew tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum wera manteniment ikbar ta' titjib meta mqabbel mal-plaċebo fil-puntegġi totali u fil-puntegġi tal-4 dominji kollha tal-IBDQ f' ġimgħa 24 u f' ġimgħa 52.

It-titjib għe osservat ukoll fil-EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) u f'diversi dominji tal-kwestjonarju Produttività tax-Xogħol u Indeboliment tal-Attività (WPAI-UC, Work Productivity and Activity Impairment) fiż-żewġ studji ta' induzzjoni u ta' manteniment meta mqabbel mal-plaċebo.

Studju ta' estensjoni open-label (OCTAVE Miftuħ)

Il-pazjenti li ma kisbux rispons kliniku f'wieħed mill-istudji ta' induzzjoni (OCTAVE Induzzjoni 1 jew OCTAVE Induzzjoni 2) wara 8 ġimgħat ta' tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum thallew jidhlu fi studju ta' estensjoni open-label (OCTAVE Miftuħ). Wara 8 ġimgħat addizzjonali ta' tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum f'OCTAVE Miftuħ, 53% (154/293) tal-pazjenti kisbu rispons kliniku u 14% (42/293) tal-pazjenti kisbu remissjoni.

Il-pazjenti li ma kisbux rispons kliniku f'1 mill-istudji ta' induzzjoni (OCTAVE Induzzjoni 1 jew OCTAVE Induzzjoni 2) b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum iżda li esperjenzaw falliment tal-kura wara li d-doża tagħhom tnaqqset għal tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum jew wara interruzzjoni fil-kura f'OCTAVE Sostenn (jiġifieri, ġew randomizzati għall-plaċebo), kellhom id-doża tagħhom miżjuda għal tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum f'OCTAVE Miftuħ. Wara 8 ġimgħat fuq tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum f'OCTAVE Miftuħ, ir-remissjoni nkisbet f'35% (20/58) tal-pazjenti li rċievew tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum f'OCTAVE Sostenn u 40% (40/99) tal-pazjenti b'interruzzjoni fid-doża f'OCTAVE Sostenn. F'xahar 12 f'OCTAVE Miftuħ, 52% (25/48) u 45% (37/83) ta' dawn il-pazjenti kisbu remissjoni, rispettivament.

Barra minn hekk, f'xahar 12 tal-Istudju OCTAVE Miftuħ, 74% (48/65) tal-pazjenti li kisbu remissjoni fl-aħħar tal-Istudju OCTAVE Sostenn fuq jew tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum jew tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum baqgħu f'remissjoni waqt li kienu qed jirċievu tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'tofacitinib f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika inkluż artrite idjopatika tal-minorenni u f'kolite ulċerattiva (ara sezzjoni 4.2 għat-tagħrif dwar l-użu pedjatriku).

5.2. Tagħrif farmakokinetiku

Il-PK ta' tofacitinib huwa kkaratterizzat minn assorbiment ta' malajr (konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jintlaħqu fi żmien 0.5-sieġha), eliminazzjoni ta' malajr (half-life ta' ~3 sieġha) u żidiet proporzjonali mad-doża fl-esponiment sistemiku. Il-konċentrazzjonijiet ta' stat fiss jintlaħqu fi żmien 24-48 sieġha b'akkumulazzjoni negligibbli wara għoti ta' darbtejn kuljum.

Assorbiment u distribuzzjoni

Tofacitinib huwa assorbit tajjeb, b'bijodisponibbiltà ta' 74%. L-għoti flimkien ta' tofacitinib ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham ma rriżulta fl-ebda bidla fl-AUC filwaqt li $s-C_{max}$ tnaqqas bi 32%. Fil-provi kliniċi, tofacitinib kien mogħti mingħajr ma ngħata kas tal-ikel.

Wara l-għoti ġol-vina, il-volum ta' distribuzzjoni huwa ta' 87 L. Bejn wieħed u ieħor 40% ta' tofacitinib li jiċċirkola huwa marbut mal-proteini tal-plażma. Tofacitinib jintrabat b'mod predominanti mal-albumina u ma jidhrix li jintrabat ma' α 1-acid glikoproteina. Tofacitinib jitqassam b'mod ugwali bejn iċ-ċelluli homor tad-demem u l-plażma.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Il-mekkanizmi ta' tneħħija għal tofacitinib kienu ta' bejn wieħed u ieħor 70% tal-metaboliżmu tal-fwied u 30% eliminazzjoni tal-kliewi tal-medicina originali. Il-metaboliżmu ta' tofacitinib huwa primarjament medjat minn CYP3A4 b'kontribuzzjoni żgħira minn CYP2C19. Fi studju radjutikkettat tal-bniedem, aktar minn 65% tar-radjuattività li tiċċirkola totali kienet irrapprezentata mis-sustanza attiva mhux mibdula, bil-35% li jifdal attribwiti għal 8 metaboliti, b'kull wieħed jirrapprezenta anqas minn 8% tar-radjuattività totali. Il-metaboliti kollha ġew osservati fl-ispeċi tal-annimali u huma

mbassra li għandhom anqas minn qawwa ta' 10 darbiet minn tofacitinib għall-inibizzjoni ta' JAK1/3. Ma giet osservata l-ebda konverzjoni sterjo fil-kampjuni tal-bniedem. L-attività farmakoloġika ta' tofacitinib hija attribwita għall-molekula originali. Tofacitinib mhuwiex inibitur jew induttur ta' CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, u CYP3A4) u mhuwiex inibitur ta' UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, u UGT2B7). *In vitro*, tofacitinib huwa sottostrat għal MDR1, iżda mhux għall-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein), OATP1B1/1B3, jew OCT1/2, u mhuwiex inibitur ta' MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3, jew MRP b'konċentrazzjonijiet klinikament sinifikanti.

Farmakokinetika f'pazjenti

L-attività enzimatika tal-enzimi CYP titnaqqas fil-pazjenti b'RA minhabba l-infjammazzjoni kronika. Fil-pazjenti b'RA, l-eliminazzjoni orali ta' tofacitinib ma tvarjax maż-żmien, u dan jindika li l-kura b'tofacitinib ma tinnormalizzax l-attività tal-enzima CYP.

L-analizi PK tal-popolazzjoni f'pazjenti b'RA tindika li l-esponiment sistemiku (AUC) ta' tofacitinib fl-estremi tal-piż tal-ġisem (40 kg, 140 kg) kienu simili (f' medda ta' 5%) għal dak ta' pazjent ta' 70 kg. Pazjenti anzjani ta' 80 sena kienu stmata li għandhom anqas minn 5% AUC oghla relattiv mal-età medja ta' 55 sena. In-nisa kienu stmata li għandhom 7% AUC aktar baxx meta mqabbla mal-irġiel. Id-dejta disponibbli wriet ukoll li ma hemmx differenzi kbar fl-AUC ta' tofacitinib bejn pazjenti Bojod, Suwed u Asjatiċi. Giet osservata relazzjoni lineari approssimattiva bejn il-piż tal-ġisem u l-volum tad-distribuzzjoni, li rriżultat f'konċentrazzjonijiet massimi (C_{max}) u minimi (C_{min}) f'pazjenti ehfef. Madankollu, din id-differenza ma kinitx meqjusa klinikament rilevanti. Il-varjabilità bejn l-individwi (koeffiċjent tal-perċentwali tal-varjazzjoni) fl-AUC ta' tofacitinib hija stmata li hija bejn wiehed u ieħor 27%.

Ir-riżultati mill-analizi tal-PK tal-popolazzjoni f'pazjenti b'PsA attiva jew UC moderata sa severa kienu konsistenti ma' dawk f'pazjenti b'RA.

Indeboliment tal-kliewi

Individwi b'indeboliment hafif (tnehhija tal-kreatinina 50-80 mL/min), moderat (tnehhija tal-kreatinina 30-49 mL/min), u sever (tnehhija tal-kreatinina < 30 mL/min) tal-kliewi kellhom 37%, 43% u 123% AUC oghla, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2). F'individwi b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju (ESRD), il-kontribuzzjoni tad-dijalisi għat-tnehhija totali ta' tofacitinib kienet relattivament żgħira. Wara doża waħda ta' 10 mg, l-AUC medju f'individwi b'ESRD abbażi ta' konċentrazzjonijiet imkejla fuq jum mhux tad-dijalisi kien bejn wiehed u ieħor 40% (90% intervalli ta' kunfidenza: 1.5-95%) oghla meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi. Fi provi kliniċi, tofacitinib ma kienx evalwat f'pazjenti b'valuri tat-tnehhija tal-kreatinina tal-linja bażi (stmata permezz tal-ekwazzjoni Cockcroft-Gault) anqas minn 40 mL/min (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Individwi b'indeboliment hafif (Child Pugh A) u moderat (Child Pugh B) tal-fwied kellhom 3%, u 65% AUC oghla, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied. Fi provi kliniċi, tofacitinib ma kienx evalwat f'individwi b'indeboliment sever (Child Pugh C) tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4), jew f'pazjenti li skrinjaw pozittivi għall-epatite B jew C.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji mhux kliniċi, kienu osservati effetti fuq is-sistemi immunitarji u ematopojetiči li kienu attribwiti għall-proprietajiet farmakoloġiċi (inibizzjoni JAK) ta' tofacitinib. Effetti sekondarji mill-immunosuppressjoni, bħall-infezzjonijiet batterjali u virali u limfoma kienu osservati f'doži klinikament rilevanti. Il-limfoma kienet osservata fi 3 minn 8 xadini adulti f'6 jew 3 darbiet il-livell tal-esponiment kliniku ta' tofacitinib (AUC mhux marbut fil-bnedmin f'doża ta' 5 mg jew 10 mg darbtejn kuljum), u 0 minn 14-il xadina minorenni f'5 jew 2.5 darbiet il-livell tal-esponiment kliniku ta' 5 mg jew 10 mg darbtejn kuljum. L-esponiment fix-xadini fil-livell fejn ma jkunux osservati effetti avversi (NOAEL) għal-limfomi kien bejn wiehed u ieħor 1 jew 0.5 darbiet daqs il-livell tal-

esponiment kliniku ta' 5 mg jew 10 mg darbtejn kuljum. Sejbiet ohrajn f' dozi li jaqbu l-esponimenti tal-bniedem inkludew effetti fuq is-sistemi tal-fwied u gastrointestinali.

Tofacitinib mhuwiex mutageniku jew ġenotossiku abbażi tar-riżultati ta' serje ta' testijiet in vitro u in vivo għall-mutazzjonijiet tal-ġeni u għall-aberrazzjonijiet tal-kromozomi.

Il-potenzjal karċinogeniku ta' tofacitinib kien ivvalutat fi studji ta' karċinogeniċità fuq ġrieden transġeniċi rasH2 li damu 6 xhur u ta' karċinogeniċità fuq firien transġeniċi li dam sentejn. Tofacitinib ma kienx karċinogeniku fil-ġrieden f'esponimenti sa 38 jew 19-il darba tal-livell tal-esponiment kliniku b'5 mg jew 10 mg darbtejn kuljum. Tumuri beninni ta' ċelluli testikulari interstizjali (Leydig) kienu osservati fil-firien: tumuri beninni ta' ċelluli Leydig fil-firien m'humiex assoċjati ma' riskju ta' tumuri ta' ċelluli Leydig fil-bnedmin. L-ibernomi (tumur malinn tat-tessut xaħmi kannella) kienu osservati fil-firien nisa f'esponimenti akbar minn jew daqs 83 jew 41 darba tal-livell tal-esponiment kliniku b'5 mg jew 10 mg darbtejn kuljum. Tijmomi beninni kienu osservati fil-firien nisa f'187 jew 94 darba tal-livell tal-esponiment kliniku b'5 mg jew 10 mg darbtejn kuljum.

Tofacitinib intwera li huwa teratoġeniku fil-firien u fil-fniek, u għandu effetti fil-firien fuq il-fertilità tan-nisa (tnaqis fir-rata tat-tqala; tnaqqis fin-numri ta' corpora lutea, siti ta' impjantazzjoni, u feti vijabbli; u zieda fl-assorbimenti mill-ġdid kmieni), fuq il-ħlas, u l-iżvilupp ta' waqt u wara t-twelid. Tofacitinib ma kellux effetti fuq il-fertilità tal-irġiel, il-motilità tal-isperma jew il-koncentrazzjoni tal-isperma. Tofacitinib kien eliminat fil-ħalib ta' firien li qed ireddgħu f'koncentrazzjonijiet f'bejn wiehed u iehor darbtejn dawk fis-serum minn siegħa sa 8 siegħat wara d-doża.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

microcrystalline cellulose
lactose monohydrate
croscarmellose sodium
magnesium stearate

Kisja b'rita

hypromellose 6cP (E464)
titanium dioxide (E171)
lactose monohydrate
macrogol 3350
triacetin (E1518)
FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum Lake (E132) (qawwa ta' 10 mg biss)
FD&C Blue #1/Brilliant Blue FCF Aluminum Lake (E133) (qawwa ta' 10 mg biss)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Ahżen fil-flixxkun u/jew folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

XELJANZ 5 mg pilloli miksija b'rita

Fliexken tal-HDPE b'ġel dessikant tas-silika u b'għatjien li ma jinfethux mit-tfal li fihom 60 jew 180 pillola miksija b'rita.

Folji tal-fojl tal-aluminju/fojl tal-aluminju inforrati bil-PVC ta' dozi uniċi li fihom 56, 112, jew 182 pillola miksija b'rita.

XELJANZ 10 mg pilloli miksija b'rita

Fliexken tal-HDPE b'ġel dessikant tas-silika u b'għotjien li ma jinfethux mit-tfal li fihom 60 jew 180 pillola miksija b'rita.

Folji tal-fojl tal-aluminju/fojl tal-aluminju inforrati bil-PVC ta' dozi uniċi li fihom 14-il pillola miksija b'rita. Kull pakkett fih 56, 112, jew 182 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 Marzu 2017

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel it-tnedija ta' Xeljanz f'kull Stat Membru, il-MAH għandu jaqbel mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż midja tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm.

L-objettiv ewlieni tal-programm hu li jzid l-għarfien dwar ir-riskji tal-prodott, speċifikament fir-rigward ta' infezzjonijiet serji, herpes zoster, tuberkulozi (TB) u infezzjonijiet opportunistiċi ohra, malinni, peforazzjonijiet gastrointestinali, mard tal-pulmun interstizjali, u anormalitajiet tal-laboratorju.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn jitqiegħed fis-suq XELJANZ, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/dawk li jkunu qed jindukraw kollha li huma mistennija jippreskrivu jew jużaw XELJANZ ikollhom aċċess għal/jingħataw il-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għat-tabib
- Pakkett ta' tagħrif għall-pazjent

- **Il-materjal edukattiv għat-tabib** għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
- Lista ta' kontroll tal-preskrivent
- Kard ta' twissija tal-pazjent
- Referenza għas-sit elettroniku bil-materjal edukattiv u bil-kard ta' twissija tal-pazjent

- **Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa** għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Informazzjoni rilevanti dwar it-tħassib dwar is-sikurezza indirizzat mill-aRRM (eż. is-serjetà, is-severità, il-frekwenza, iż-żmien irrappurtat sal-bidu, ir-riversibbiltà tal-AE skont kif inhi applikabbli)
- Dettalji tal-popolazzjoni li tinsab f'riskju oġġla għat-tħassib dwar is-sikurezza indirizzat mill-aRRM (jiġifieri, kontraindikazzjonijiet, fatturi ta' riskju, riskju miżjud minn interazzjonijiet ma' ċerta medicina)
- Dettalji dwar kif jiġi mminimizzat it-tħassib dwar is-sikurezza indirizzat mill-aRRM permezz ta' monitoraġġ xieraq u ġestjoni xierqa (jiġifieri, x'għandu jsir, x'm'għandux isir, u min għandu l-iktar probabbiltà li jintlaqat skont xenarji differenti, bħal meta l-ġhoti tal-medicina b'riċetta/ingestjoni għandhom jiġu llimitati jew jitwaqqfu, kif għandha tingħata l-medicina, meta għandu jiżdied/jitnaqqas id-dożaġġ skont miżuri tal-laboratorju, sinjali u sintomi)
- Il-messaġġ ewlieni li għandu jitwassal fl-ġhoti ta' pariri lill-pazjenti
- Struzzjonijiet dwar kif għandhom jiġu mmaniġġjati avvenimenti avversi possibbli
- Informazzjoni dwar BSRBR, ARTIS, RABBIT u BIODABASER u r-reġistri f'UC u l-importanza tal-kontribut lejn dawn

- **Il-Lista ta' kontroll tal-preskrivent** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Lista ta' testijiet li għandhom jitwettqu waqt l-iskinjar inizjali tal-pazjent
- Kors ta' tilqim li għandu jitlesta qabel il-kura
- Komorbiditajiet rilevanti li għalihom tiġi avzata l-kawtela meta jingħata XELJANZ u kundizzjonijiet li fihom m'għandux jingħata XELJANZ
- Lista ta' medikazzjonijiet konkomitanti li mhumiex kompatibbli ma' kura b'XELJANZ
- Il-bżonn ta' diskussjoni mal-pazjenti dwar ir-riskji assoċjati mal-użu ta' XELJANZ, speċifikament fir-rigward ta' infezzjonijiet, herpes zoster, tuberkużi (TB) u infezzjonijiet opportunistiċi oħra, malinni, perforazzjonijiet gastrointestinali, mard tal-pulmun interstizjali, u anormalitajiet tal-laboratorju
- Il-bżonn ta' monitoraġġ għal kwalunkwe sinjal u sintomu u anormalità tal-laboratorju għal identifikazzjoni bikrija tar-riskji msemmija hawn fuq.

- **Il-kard ta' twissija tal-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Messaġġ ta' twissija għall-HCPs li jkunu qed jikkuraw il-pazjent fi kwalunkwe hin, inkluż f'kundizzjonijiet ta' emerġenza, li l-pazjent ikun qed juża XELJANZ
- Li l-kura b'XELJANZ tista' żżid ir-riskju ta' infezzjonijiet u tal-kanċer tal-ġilda mhux melanoma
- Li l-pazjenti għandhom javżaw lill-professjonisti tas-saħħa jekk ikunu qed jippjanaw li jirċievu xi tilqima jew li jinqabdu tqal

- Sinjali jew sintomi tat-thassib dwar is-sikurezza li ġej u meta l-pazjenti ghandhom ifittxu l-attenzjoni minn HCPL: infezzjonijiet, riattivazzjoni tal-herpes zoster, kanċer tal-ġilda mhux melanoma, żidiet fit-transaminase u potenzjal għal ħsara fil-fwied ikkagunata mill-medicini, perforazzjoni gastrointestinali, mard tal-pulmun interstizjali, immunosoppressjoni miżjuda meta jintuza flimkien ma' bijoloġiċi u immunosoppressanti inkluż agenti li jneħħu limfocita B, riskju miżjud ta' avvenimenti avversi meta XELJANZ jingħata flimkien ma' MTX, esponiment miżjud għal XELJANZ meta jingħata flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4 u CYP2C19, effetti fuq it-tqala u l-fetu, uzu matul it-treddigh, effett fuq l-effikaċja tat-tilqima u l-użu ta' tilqim ħaj/attenwat.
- Dettalji ta' kuntatt tal-preskrivent
- **Is-sit elettroniku ċentralizzat** għandu jkun fih:
 - Il-materjal edukattiv f'format diġitali
 - Il-kard ta' twissija tal-pazjent f'format diġitali
- **Il-pakkett ta' tagħrif għall-pazjent** għandu jkun fih:
 - Fuljett ta' tagħrif għall-pazjent
 - Il-kard ta' twissija tal-pazjent

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TAL-PAKKETT TAL-FOLJA TA' 5 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

XELJANZ 5 mg pilloli miksija b'rita
tofacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 5 mg ta' tofacitinib (bħala tofacitinib citrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola miksija b'rita
112-il pillola miksija b'rita
182 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1178/003 56 pillola miksija b'rita
EU/1/17/1178/004 182 pillola miksija b'rita
EU/1/17/1178/014 112-il pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

XELJANZ 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJA JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA GHAL 5 MG PILLOLI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

XELJANZ 5 mg pilloli
tofacitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG (bħala lowgo tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tne., Tli., Erb., Ham., Ġim., Sib., Had.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA GHALL-FILXKUN PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT TA' 5 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

XELJANZ 5 mg pilloli miksija b'rita
tofacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 5 mg ta' tofacitinib (bħala tofacitinib citrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1178/001 60 pillola miksija b'rita
EU/1/17/1178/002 180 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

XELJANZ 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-PAKKETT TAL-FOLJA TA' 10 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

XELJANZ 10 mg pilloli miksija b'rita
tofacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 10 mg ta' tofacitinib (bhala tofacitinib citrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola miksija b'rita
112-il pillola miksija b'rita
182 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1178/007 56 pillola miksija b'rita
EU/1/17/1178/008 112-il pillola miksija b'rita
EU/1/17/1178/009 182 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

XELJANZ 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJA JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA GHAL 10 MG PILLOLI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

XELJANZ 10 mg pilloli
tofacitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG (bħala lowgo tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tne., Tli., Erb., Ham., Ġim., Sib., Had.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA GHALL-FILXKUN PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT TA' 10 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

XELJANZ 10 mg pilloli miksija b'rita
tofacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 10 mg ta' tofacitinib (bhala tofacitinib citrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1178/005 60 pillola miksija b'rita
EU/1/17/1178/006 180 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

XELJANZ 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent
XELJANZ 5 mg pilloli miksija b'rita
XELJANZ 10 mg pilloli miksija b'rita
tofacitinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Minbarra dan il-fuljett, it-tabib tiegħek ser jagħtik ukoll Kard ta' Allerta tal-Pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li teħtieġ li tkun konxju dwarhom qabel tingħata XELJANZ u waqt il-kura b'XELJANZ. Żomm din il-Kard ta' Allerta tal-Pazjent miegħek.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum XELJANZ u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel tiehu XELJANZ
3. Kif għandek tiehu XELJANZ
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen XELJANZ
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum XELJANZ u għalxiex jintuza

XELJANZ hu mediċina li fiha s-sustanza attiva tofacitinib.

XELJANZ jintuza għall-kura tal-mard infjammatorju li ġej:

- artrite reumatika
- artrite psorjatika
- kolite ulċerattiva

Artrite reumatika

XELJANZ jintuza biex jikkura pazjenti adulti b'artrite reumatika attiva moderata sa severa, marda li ddum fit-tul li tikkawza l-aktar uġiġ u nefha fil-ġogi tiegħek.

XELJANZ jintuza flimkien ma' methotrexate meta l-kura li tkun ingħatat qabel għall-artrite reumatika ma tkunx biżżejjed jew ma tkunx għet ittollerata tajjeb. XELJANZ jista' jittiehed waħdu jew ma' mediċini oħra użati sabiex jikkuraw l-artrite reumatika f'dawk il-kazijiet meta l-kura b'methotrexate ma tkunx rakkomandata.

XELJANZ intwera li jnaqqas l-uġiġ u n-nefha tal-ġogi u jtejjeb il-hila li twettaq attivitajiet ta' kuljum meta jingħata waħdu, jew flimkien ma' methotrexate.

Artrite psorjatika

XELJANZ jintuza biex jikkura kondizzjoni msejha artrite psorjatika. Din il-kondizzjoni hija marda infjammatorja tal-ġogi, li spiss tkun akkumpanjata minn psorjasi. Jekk għandek artrite psorjatika attiva l-ewwel ser tingħata mediċina oħra biex tikkura l-artrite psorjatika tiegħek. Jekk ma tirispondix tajjeb

bizżejjed jew il-medicina ma tigix ittollerata, inti tista' tinghata XELJANZ biex inaqas is-sinjali u s-sintomi ta' artrite psorjatika attiva u jtejjeb il-hila li taghmel attivitajiet ta' kuljum.

XELJANZ jintuza flimkien ma' methotrexate biex jikkura pazjenti adulti b'artrite psorjatika attiva.

Kolite ulcerattiva

Kolite ulcerattiva hija marda infjammatorja tal-musrana l-kbira. XELJANZ jintuza biex inaqas is-sinjali u s-sintomi ta' kolite ulcerattiva meta int ma rrispondejtx tajjeb bizżejjed jew kont intolleranti ghal kura precedenti ghal kolite ulcerattiva.

2. X'ghandek tkun taf qabel tiehu XELJANZ

Tihux XELJANZ:

- jekk inti allergiku ghal tofacitinib jew ghal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk ghandek infezzjoni severa bhal infezzjoni fic-cirkolazzjoni tad-demem jew tuberkulozi attiva.
- jekk gejt infurmat li ghandek problemi severi tal-fwied, inkluż ic-cirrozi (cikatrici tal-fwied)
- jekk inti tqila jew qed tredda'

Jekk m'intix cert dwar kwalunkwe mill-informazzjoni pprovduta hawn fuq, jekk joghgbok ikkuntattja lit-tabib tieghek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu XELJANZ:

- jekk tahseb li ghandek infezzjoni jew ghandek sintomi ta' infezzjoni bhad-deni, gharaq, tertir, ugigh fil-muskoli, soghla, qtugh ta' nifs, bili godda jew bidla fil-bili, telf ta' piz, gilda shuna jew hamra jew li tikkawza l-ugigh jew selhiet fuq il-gisem tieghek, diffikulta jew ugigh meta tibla, dijarea jew ugigh ta' stonku, hruq meta taghmel l-awrina jew taghmel l-awrina aktar min-normal, thossok ghajjen hafna
- jekk ghandek xi kundizzjoni li zzid ic-cans tieghek ta' infezzjoni (eż., dijabete, HIV/AIDS, jew sistema immunitarja dgħajfa)
- jekk ghandek kwalunkwe tip ta' infezzjoni, qed tigi kkurat ghal kwalunkwe infezzjoni, jew jekk ghandek infezzjonijiet rikorrenti. Ghid lit-tabib tieghek minnufih jekk qed thossok ma tiflahx. XELJANZ jista' jnaqqas il-hila tal-gisem tieghek sabiex jirrispondi għall-infezzjonijiet u jista' jaghmel infezzjoni ezistenti aghar jew izid ic-cans li jkollok infezzjoni gdida.
- jekk ghandek jew kellek storja ta' tuberkulozi jew kont f'kuntatt mill-qrib ma' xi hadd bit-tuberkulozi. It-tabib tieghek ser jittestjak għat-tuberkulozi qabel ma tibda XELJANZ u jista' jerga' jaghmel test mill-gdid waqt il-kura
- jekk ghandek kwalunkwe marda kronika tal-pulmun
- jekk ghandek problemi bil-fwied
- jekk ghandek jew kellek epatite B jew epatite C (virusijiet li jaffetwaw il-fwied). Il-virus jista' jsir attiv waqt li qed tiehu XELJANZ. It-tabib tieghek jista' jaghmel testijiet tad-demem għall-epatite qabel ma tibda l-kura b'XELJANZ u waqt li qed tiehu XELJANZ
- jekk qatt kellek xi tip ta' kanċer. XELJANZ bhal medicini ohrajn li jaffetwaw is-sistema immuni, jista' jzid ir-riskju tieghek ta' certi kanċers. Il-limfoma u kanċers ohrajn (bhall-kanċers tal-pulmun, tas-sider, il-melanoma, tal-prostata u tal-frixa) gew irrapportati f'pazjenti kkurati b'XELJANZ. Limfoma u kanċers ohrajn (bhal kanċer tal-pulmun, tas-sider, melanoma, kanċer tal-prostata u kanċer pankreatiku), gew irrapportati f'pazjenti kkurati b'XELJANZ. Jekk inti tizviluppa kanċer waqt li tkun qed tiehu XELJANZ, it-tabib tieghek se jirrevedi jekk ghandux iwaqqaf il-kura b'XELJANZ
- jekk inti f'riskju għoli li tizvilupp kanċer tal-gilda, it-tabib tieghek jista' jirakkomanda li jsirulek ezamijiet regolari tal-gilda waqt li tkun qed tiehu XELJANZ
- jekk kellek divertikulite (tip ta' infjammazzjoni tal-musrana l-kbira) jew ulċeri fl-istonku jew fl-imsaren (ara sezzjoni 4)
- jekk ghandek problemi bil-kliewi

- jekk qed tippjana li titlaqqam, għid lit-tabib tiegħek. Ċerta tipi ta' vaċċini m'għandhomx jinghataw meta tiehu XELJANZ. Qabel ma tibda XELJANZ, għandek tkun aġġornat/a dwar it-tilqim kollu rakkomandat. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi jekk tehtieġx li tircievi tilqima għall-herpes zoster.
- jekk għandek problemi tal-qalb, pressjoni għolja tad-dem, jew kolesterol għoli

Testijiet addizzjonali ta' monitoraġġ

It-tabib tiegħek għandu jagħmillek testijiet tad-dem qabel ma tibda tiehu XELJANZ, u wara 4 sa 8 ġimgħat ta' kura u mbagħad kull 3 xhur, sabiex jiddetermina jekk għandekx għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-dem (newtrofili jew limfoċiti), jew għadd baxx taċ-ċelluli homor tad-dem (anemija).

M'għandekx tircievi XELJANZ jekk l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-dem (newtrofili jew limfoċiti) jew l-għadd taċ-ċelluli homor tad-dem tiegħek ikun baxx wisq. It-tabib tiegħek jista' jwaqqaf il-kura tiegħek b'XELJANZ għal perjodu ta' żmien jekk ikun hemm bżonn minhabba bidliet f'dawn ir-riżultati tat-testijiet tad-dem.

It-tabib tiegħek jista' jwettaq testijiet oħrajn, pereżempju sabiex jiċċekkja l-livelli tal-kolesterol fid-dem tiegħek jew jimmonitorja s-saħħa tal-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jittestja l-livelli tal-kolesterol 8 ġimgħat wara li tibda tircievi XELJANZ. It-tabib tiegħek għandu jwettaq testijiet tal-fwied b'mod perijodiku.

Anzjani

Hemm rata oghla ta' infezzjonijiet f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. Għid lit-tabib tiegħek hekk kif tinnota kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' infezzjonijiet.

Pazjenti Asjatiċi

Hemm rata oghla ta' hruq ta' Sant'Antnin f'pazjenti Ġappunizi u Koreani. Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi nfafet li jikkawżaw l-uġiġħ fuq il-ġilda tiegħek.

Tfal u adolexxenti

XELJANZ mhuwiex irrakkomandat għall-użu fit-tfal jew fl-adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena. Is-sigurtà u l-benefiċċji ta' XELJANZ fit-tfal ma ġewx determinati s'issa.

Tista' tkun f'riskju oghla ta' ċerti problemi tal-fwied. Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi diffikultajiet fit-tehid tan-nifs.

Mediċini oħra u XELJANZ

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

XELJANZ jista' jintuża flimkien ma' methotrexate jew xi kultant waħdu meta jintuża biex jikkura artrite reumatika. B'mod ġenerali, inqas effetti sekondarji ġew osservati meta XELJANZ intuża waħdu f'artrite reumatika.

Xi mediċini m'għandhomx jittiehdu ma' XELJANZ. Jekk jittiehdu ma' XELJANZ, jistgħu ibiddlu l-livell ta' XELJANZ fil-ġisem tiegħek, u d-doża ta' XELJANZ tista' tehtieġ aġġustament. Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża xi mediċini (meħuda mill-ħalq) li fihom kwalunkwe sustanza minn dawn li ġejjin:

- antibijotiċi bħal clarithromycin u rifampicin, użati sabiex jikkuraw infezzjonijiet batterjali
- fluconazole, ketoconazole, clotrimazole, itraconazole, u voriconazole, użati sabiex jikkuraw infezzjonijiet fungali

XELJANZ mhuwiex irrakkomandat għall-użu ma' mediċini li jdghajfu lis-sistema immuni, li jinkludu l-hekk imsejha terapji bijoloġiċi (antikorpi) immirati, bħal dawk li jinibixxu l-fattur tan-nekrozi tat-tumur, interleukin-17, interleukin-12/interleukin-23, anti-integrini, u immunosoppressanti kimiċi b'saħħithom li jinkludu azathioprine, mercaptopurine, ciclosporine, u tacrolimus. Meta tiehu XELJANZ ma' dawn il-mediċini jista' jkollok zieda fir-riskju ta' effetti sekondarji li jinkludu infezzjoni.

Jistgħu jseħhu infezzjonijiet serji aktar ta' spiss f'persuni li jiehdu wkoll kortikosteroidi (eż., prednisone).

Tqala u treddigh

Jekk inti mara li jista' jkollok it-tfal, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'XELJANZ u għal mill-anqas 4 ġimgħat wara l-aħħar doża.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina. XELJANZ m'għandux jintuża waqt it-tqala. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinqabad tqila waqt li qed tieħu XELJANZ.

Jekk qed tieħu XELJANZ u qed tredda', għandek tieqaf tredda' sakemm titkellem mat-tabib tiegħek dwar il-waqfien mill-kura b'XELJANZ.

Sewqan u thaddim ta' magni

XELJANZ m'għandu l-ebda effett jew għandu effett limitat fuq il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

XELJANZ fih il-lactose

XELJANZ 5 mg pillola miksija b'rita fiha bejn wiehed u iehor 59 mg ta' lactose f'kull pillola u XELJANZ 10 mg pillola miksija b'rita fiha bejn wiehed u iehor 119 mg ta' lactose f'kull pillola. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

3. Kif għandek tieħu XELJANZ

Din il-medicina hija pprovduta lilek u ssorveljata minn tabib speċjalizzat li jaf kif jikkura l-kundizzjoni tiegħek.

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Artrite reumatika

- Id-doża rrakkomandata hija ta' 5 mg darbtejn kuljum.

Artrite psorjatika

- Id-doża rrakkomandata hija ta' 5 mg darbtejn kuljum.

Kolite ulċerattiva

- Id-doża rrakkomandata hija ta' 10 mg darbtejn kuljum għal 8 ġimgħat, segwita minn 5 mg darbtejn kuljum.
- It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jestendi l-kura inizjali b'10 mg darbtejn kuljum bi 8 ġimgħat addizzjonali (total ta' 16-il ġimgħa), segwita minn 5 mg darbtejn kuljum.
- It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf XELJANZ jekk XELJANZ ma jaħdimx għalik fi zmien 16-il ġimgħa.
- Għal pazjenti, li fil-passat ħadu medicini bijoloġiċi biex jikkuraw kolite ulċerattiva (bħal dawk li jimblukaw l-attività tal-fattur tan-nekrozi tat-tumur fil-ġisem) u dawn il-medicini ma ħadmux, it-tabib jista' jiddeċiedi li jkompli jagħti 10 mg darbtejn kuljum. It-tabib tiegħek ser jgħidlek jekk dan japplika għalik.
- Jekk il-manteniment ta' XELJANZ 5 mg darbtejn kuljum ma ħadimx għalik, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doża għal 10 mg darbtejn kuljum.
- Jekk il-kura tiegħek tiġi interrotta, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jibda l-kura tiegħek mill-ġdid.

Iprova hu l-pillola tiegħek fl-istess hin kuljum (pillola waħda filgħodu u pillola waħda filgħaxija).

It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża jekk għandek problemi fil-fwied jew fil-kliewi jew ingħatajt ċerta mediċini oħra b'riċetta. It-tabib tiegħek jista' wkoll iwaqqaf il-kura temporanjament jew b'mod permanenti jekk it-testijiet tad-demmm juru għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm bojod jew ta' ċelluli tad-demmm homor.

XELJANZ huwa għall-użu orali. Tista' tiehu XELJANZ bi jew minghajr l-ikel.

Jekk tiehu XELJANZ aktar milli support

Jekk tiehu aktar pilloli milli support, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek **minnufih**.

Jekk tinsa' tiehu XELJANZ

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu. Hu l-pillola li jmiss fil-hin tas-soltu u kompli bħal qabel.

Jekk tieqaf tiehu XELJANZ

M'għandekx tieqaf tiehu XELJANZ minghajr ma tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi whud jistgħu jkunu serji u jehtiegu attenzjoni medika.

Effetti sekondarji serji possibbli

F'każijiet rari, l-infezzjoni tista' tkun ta' theddida għall-hajja

Jekk tinnota kwalunkwe wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin, jehtieg li tgħid lil tabib immedjatament.

Sinjali ta' infezzjonijiet serji (komuni) jinkludu

- deni u tertir ta' bard
- sogħla
- infafet tal-ġilda
- uġiġħ fl-istonku
- uġiġħ ta' ras persistenti.

Sinjali ta' reazzjonijiet allergiċi (rari) jinkludu

- tagħfis fis-sider
- tharhir
- mejt jew sturdament severi-
- nefha tax-xufftejn, tal-ilsien jew tal-gerżuma
- horriqija (hakk jew raxx tal-ġilda)

Sinjali ta' problemi fl-istonku (mhux komuni: ulċeri jew toqob fl-istonku jew fl-imsaren) jinkludu

- deni
- uġiġħ fl-istonku jew fiż-żaqq
- demm fl-ippurgar
- bidliet inspjegabbli fil-mod kif tipporga

Toqob fl-istonku jew fl-imsaren isehhu l-aktar ta' spiss f'nies li jieħdu wkoll mediċini kontra l-infjammazzjoni mhux steroidi jew kortikosteroidi (eż., prednisone).

Effetti sekondarji ohrajn li ġew osservati b'XELJANZ huma elenkati hawn taht.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10): infezzjoni fil-pulmun (pulmonite u bronkite), hruq ta' Sant' Antnin (herpes zoster), infezzjonijiet tal-immieher, tal-gerżuma jew tal-passaġġ tan-nifs (nasofarinigite), influwenza, sinusite, infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina (ċistite), uġiġh fil-griżmejn (farinigite), żieda fl-enzimi tal-muskoli fid-demmm (sinjali ta' problemi tal-muskoli), uġiġh ta' stonku (żaqq) (li tista' tkun infammazzjoni tar-rita tal-istonku), rimettar, dijarea, thossok imdardar (dardir), indigestjoni, tfekkik tal-ġogi, għadd baxx taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija), deni, għeja, nefha fis-saqajn u fl-idejn, uġiġh ta' ras, pressjoni għolja tad-demmm, sogħla, raxx.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100): tuberkulozi, infezzjoni fil-kliewi, infezzjoni fil-ġilda, herpes simplex jew ħzieza (herpes orali), għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demmm, żieda fl-enzimi tal-fwied (sinjali ta' problemi tal-fwied), żieda fil-kreatinina tad-demmm (sinjal possibbli ta' problemi fil-kliewi), żieda fil-kolesterol, żieda fil-piż, deidrazzjoni, tensjoni fil-muskoli, uġiġh fil-muskoli u fil-ġogi, tendonite, nefha fil-ġogi, sensazzjonijiet mhux normali, irqad ħazin, kongestjoni tas-sinus, qtugh ta' nifs jew diffikultà sabiex tieħu nifs, ħmura tal-ġilda, ħakk, fwied xaħmi, infjammazzjoni bl-uġiġh ta' spazji žġħar fir-rita (divertikulite), infezzjonijiet virali, infezzjonijiet virali li jaffettwaw l-imsaren, xi tipi ta' kanċers tal-ġilda (tat-tipi mhux tal-melanoma).

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000): infezzjoni fid-demmm (sepsis), tuberkulozi mxerrda li tinvolvi l-ġhadam u organi ohrajn, infezzjonijiet ohrajn mhux tas-soltu, infezzjonijiet fil-ġogi.

Rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000): tuberkulozi li tinvolvi l-moħħ u s-sinsla tad-dahar, meningite.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen XELJANZ

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pilloli juru sinjali li jidhru ta' deterjorazzjoni (perezempju, ikunu miksura jew tilfu l-kulur).

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih XELJANZ

XELJANZ 5 mg pillola miksija b'rita

- Is-sustanza attiva hija tofacitinib.
- Kull 5 mg pillola miksija b'rita fiha 5 mg ta' tofacitinib (bhala tofacitinib citrate).
- Is-sustanzi l-oħra fil-pillola huma microcrystalline cellulose, lactose monohydrate (ara sezzjoni 2), croscarmellose sodium, magnesium stearate, hypromellose 6cP (E464), titanium dioxide (E171), macrogol 3350, u triacetin (E1518).

XELJANZ 10 mg pillola miksija b'rita

- Is-sustanza attiva hija tofacitinib.
- Kull 10 mg pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' tofacitinib (bhala tofacitinib citrate).
- Is-sustanzi l-oħra fil-pillola huma microcrystalline cellulose, lactose monohydrate (ara sezzjoni 2), croscarmellose sodium, magnesium stearate, hypromellose 6 cP (E464), titanium dioxide (E171), macrogol 3350, triacetin (E1518), FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum Lake (E132), u FD&C Blue #1/Brilliant Blue FCF Aluminum Lake (E133).

Kif jidher XELJANZ u l-kontenut tal-pakkett

XELJANZ 5 mg pillola miksija b'rita għandha dehra bajda u tonda.

XELJANZ 10 mg pillola miksija b'rita għandha dehra blu u tonda.

XELJANZ 5 mg pillola miksija b'rita

Il-pilloli huma pprovduti f'pakketti b'folja ta' doża wahda li fihom 56, 112, jew 182 pillola u fi fliexken li fihom 60 jew 180 pillola.

XELJANZ 10 mg pillola miksija b'rita

Il-pilloli huma pprovduti f'folji li fihom 14-il pillola. Kull pakkett fih 56, 112 jew 182 pillola u kull fliexkun fih 60 jew 180 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (bla hlas)
+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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel : + 35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.