

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 5 mg comprimate filmate
XELJANZ 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

XELJANZ 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 5 mg conține tofacitinib citrat, echivalent la tofacitinib 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 59,44 mg.

XELJANZ 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 10 mg conține tofacitinib citrat, echivalent la tofacitinib 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 118,88 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Tofacitinib 5 mg comprimate filmate

Comprimat de culoare albă, rotund, cu diametrul de 7,9 mm, marcat „Pfizer” pe o parte și „JKI 5” pe cealaltă parte.

Tofacitinib 10 mg comprimate filmate

Comprimat de culoare albastră, rotund, cu diametrul de 9,5 mm, marcat „Pfizer” pe o parte și „JKI 10” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Artrita reumatoidă

Tofacitinib în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat în tratamentul artritei reumatoide (AR) active, moderată până la severă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, sau care nu tolerează unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii.

Tofacitinib poate fi administrat ca monoterapie în caz de intoleranță la MTX sau atunci când tratamentul cu MTX nu este adecvat (vezi pct 4.4 și 4.5).

Artrita psoriazică

Tofacitinib în asociere cu MTX este indicat în tratamentul artritei psoriazice (APs) active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat, sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD) (vezi pct. 5.1).

Colita ulcerativă

Tofacitinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care tofacitinib este indicat.

Doze

Artrita reumatoidă și artrita psoriazică

Doza recomandată este de 5 mg, administrată de două ori pe zi.

Ajustarea dozei

Nu este necesară ajustarea dozei când se utilizează în asociere cu MTX.

Colita ulcerativă

Doza recomandată este de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni și 5 mg, administrată de două ori pe zi, pentru perioada de menținere.

Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere. Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.

Pentru unii pacienți, precum cei care au avut eșec la tratamentul anterior cu un antagonist al factorului de necroză tumorală (TNF), trebuie luată în considerare continuarea dozei de 10 mg de două ori pe zi în perioada de menținere, cu scopul de a menține beneficiul terapeutic (vezi pct. 5.1).

Pacienții care prezintă o reducere a răspunsului la tratamentul de menținere cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, pot beneficia de o creștere a dozei de tofacitinib la 10 mg, administrat de două ori pe zi.

La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Reluarea tratamentului în CU

Dacă tratamentul este întrerupt, poate fi luată în considerare reînceperea tratamentului cu tofacitinib. Dacă a existat o pierdere a răspunsului terapeutic, poate fi luată în considerare reinducția cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi. Perioada de întrerupere a tratamentului în studiile clinice s-a prelungit până la 1 an. Eficacitatea poate fi redobândită după 8 săptămâni de tratament cu 10 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.1).

Întreruperea temporară și permanentă a dozei

Tratamentul cu tofacitinib trebuie întrerupt dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, până când infecția este controlată.

Întreruperea temporară a dozei poate fi necesară pentru gestionarea modificărilor testelor de laborator legate de doză, inclusiv limfopenie, neutropenie și anemie. Așa cum sunt descrise în Tabelele 1, 2 și 3 de mai jos, recomandările pentru întreruperea temporară a dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului sunt efectuate conform severității modificărilor testelor de laborator (vezi pct. 4.4).

Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu un număr absolut de limfocite (NAL) mai mic de 750 celule/mm³.

Tabelul 1: Număr absolut de limfocite scăzut

Număr absolut de limfocite (NAL) scăzut (vezi pct. 4.4)	
Valoare de laborator (celule/mm³)	Recomandare
NAL mai mare sau egal cu 750	Doza trebuie menținută.
NAL 500-750	Pentru o scădere persistentă în acest interval (valori cuprinse în acest interval la 2 testări de rutină consecutive), doza trebuie redusă sau întreruptă temporar, până când NAL este mai mare de 750. Pentru pacienții cărora li se administrează tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, doza trebuie redusă la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi. Pentru pacienții cărora li se administrează tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, doza trebuie întreruptă temporar. Atunci când NAL este mai mare de 750, tratamentul trebuie reluat, așa cum este corespunzător din punct de vedere clinic.
NAL mai mic de 500	Dacă valoarea de laborator se confirmă prin testarea repetată în interval de 7 zile, doza trebuie întreruptă permanent.

Se recomandă să nu fie inițiat tratamentul la pacienții cu un număr absolut de neutrofile (NAN) mai mic de 1000 celule/mm³.

Tabelul 2: Număr absolut de neutrofile scăzut

Număr absolut de neutrofile (NAN) scăzut (vezi pct. 4.4)	
Valoare de laborator (celule/mm³)	Recomandare
NAN mai mare de 1000	Doza trebuie menținută.
NAN 500-1000	Pentru scăderi persistente în acest interval (valori cuprinse în acest interval la 2 testări de rutină consecutive), doza trebuie redusă sau întreruptă temporar până când NAN este mai mare de 1000. Pentru pacienții cărora li se administrează tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, doza trebuie redusă la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi. Pentru pacienții cărora li se administrează tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, doza trebuie întreruptă temporar. Atunci când NAN este mai mare de 1000, tratamentul trebuie reluat, așa cum este corespunzător din punct de vedere clinic.
NAN mai mic de 500	Dacă valorile de laborator se confirmă prin testare repetată în interval de 7 zile, doza trebuie întreruptă permanent.

Se recomandă să nu fie inițiat tratamentul la pacienții cu hemoglobină mai mică de 9 g/dl.

Tabelul 3: Valoare scăzută a hemoglobinei

Valoare scăzută a hemoglobinei (pct. 4.4)	
Valoare de laborator (g/dl)	Recomandare
Scădere mai mică sau egală cu 2 g/dl și valoarea hemoglobinei mai mare sau egală cu 9,0 g/dl	Doza trebuie menținută.
Scădere mai mare de 2 g/dl sau valoarea hemoglobinei mai mică de 8,0 g/dl (confirmată prin testare repetată)	Doza trebuie întreruptă temporar, până când valorile hemoglobinei se normalizează.

Interacțiuni medicament-medicament

Doza totală zilnică de tofacitinib trebuie redusă la jumătate, la pacienții cărora li se administrează inhibitori puternici ai citocromului P450 (CYP) 3A4 (de exemplu, ketoconazol) și la pacienții cărora li se administrează concomitent unul sau mai multe medicamente care au ca rezultat atât inhibarea moderată a CYP3A4, precum și inhibarea puternică a CYP2C19 (de exemplu, fluconazol) (vezi pct. 4.4 și 4.5), după cum urmează:

- Doza de tofacitinib trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi, la pacienții cărora li se administrează 5 mg de două ori pe zi.
- Doza de tofacitinib trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi, la pacienții cărora li se administrează 10 mg de două ori.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. Există date limitate despre pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste.

Insuficiență hepatică

Tabelul 4: Ajustarea dozei pentru insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică	Clasificare	Ajustarea dozei
Ușoară	Child Pugh A	Nu este necesară ajustarea dozei.
Moderată	Child Pugh B	Doza trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției hepatice normale este de 5 mg de două ori pe zi. Doza trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției hepatice normale este de 10 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.2).
Severă	Child Pugh C	Tofacitinib nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Tabelul 5: Ajustarea dozei pentru insuficiență renală

Insuficiență renală	Clearance-ul creatininei	Ajustarea dozei
Ușoară	50-80 ml/min	Nu este necesară ajustarea dozei.
Moderată	30-49 ml/min	Nu este necesară ajustarea dozei.
Severă	< 30 ml/min	Doza trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției renale normale este de 5 mg de două ori pe zi. Doza trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției renale normale este de 10 mg de două ori pe zi. Pacienții cu insuficiență renală severă ar trebui să rămână la o doză redusă chiar și după hemodializă. (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tofacitinib la copii cu vârsta de la 0 ani până la sub 18 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Tofacitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente.

Pentru pacienții care au dificultăți la înghițire, tofacitinib comprimate filmate poate fi sfărâmat și administrat cu apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tuberculoza activă (TBC), infecțiile grave cum sunt sepsisul sau infecțiile oportuniste (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).
- Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Asocierea cu alte tratamente

Tofacitinib nu a fost studiat și utilizarea sa trebuie evitată în asociere cu biologice, cum sunt antagoniștii de TNF, antagoniștii de receptor al interleukinei (IL)-1R, antagoniștii de receptor IL-6R, anticorpii monoclonali anti-CD20, antagoniștii de IL-17, antagoniștii de IL-12/IL-23, anti-integrinele, modulatori selectivi ai co-stimulării și imunosupresorii puternici cum sunt azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina și tacrolimus, din cauza posibilității de imunosupresie crescută și riscului crescut de infecție.

A existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse pentru asocierea tofacitinib cu MTX, comparativ cu tofacitinib în monoterapie în studiile clinice efectuate pentru AR.

Utilizarea tofacitinib în asociere cu inhibitorii de fosfodiesterază 4 nu a fost studiată în studiile clinice efectuate cu tofacitinib.

Infecții grave

La pacienții cărora li se administrează tofacitinib au fost raportate infecții grave și uneori letale cauzate de agenți patogeni bacterieni, micobacterieni, fungici invazivi, virali sau alți agenți patogeni oportuniști. Riscul infecțiilor oportuniste este mai mare în regiunile geografice asiatice (vezi pct. 4.8). Pacienții cu artrită reumatoidă cărora li se administrează corticosteroizi pot fi predispuși la infecții.

Tofacitinib nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active, inclusiv infecții localizate.

Riscurile și beneficiile tratamentului trebuie avute în vedere înainte de inițierea tratamentului cu tofacitinib, la pacienții:

- cu infecții recurente,
- cu antecedente de infecții grave sau oportuniste,
- care au locuit sau au călătorit în zone cu micoze endemice,
- care au afecțiuni de fond care îi pot predispuși la infecții.

Pacienții trebuie monitorizați atent în ceea ce privește dezvoltarea semnelor și simptomelor de infecție în timpul și după tratamentul cu tofacitinib. Tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul dezvoltă o infecție gravă, o infecție oportunistă sau sepsis. Un pacient care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu tofacitinib trebuie să fie supus testării diagnostice prompte și complete, corespunzătoare pentru un pacient imunocompromis, trebuie inițiat tratamentul antimicrobian corespunzător și pacientul trebuie atent monitorizat.

Deoarece, în general, există o incidență mai mare a infecțiilor la grupele de pacienți vârstnici și la diabetici trebuie utilizate precauții atunci când sunt tratați vârstnicii și pacienții cu diabet (vezi pct. 4.8).

Riscul de infecții poate fi mai mare pe măsură ce crește gradul de limfopenie și trebuie luat în considerare numărul de limfocite atunci când se evaluează riscul individual de infecție al pacientului. Întreruperea permanentă a tratamentului și criteriile de monitorizare pentru limfopenie sunt discutate la pct. 4.2.

Tuberculoză

Riscurile și beneficiile tratamentului trebuie luate în considerare înainte de inițierea tofacitinib la pacienții:

- care au fost expuși la TBC,
- care s-au întors sau au călătorit în zone TBC endemice.

Pacienții trebuie evaluați și testați pentru infecție latentă sau activă înainte de și, în conformitate cu recomandările aplicabile, în timpul administrării tofacitinib.

Pacienții cu TBC latentă, cu test pozitiv trebuie tratați cu tratament antimicobacterian standard înainte de administrarea tofacitinib.

De asemenea, trebuie avut în vedere tratamentul antituberculos înainte de administrarea tofacitinib la pacienții cu test negativ pentru TBC, dar care au antecedente de TBC latentă sau activă și când o conduită terapeutică adecvată nu poate fi confirmată; sau la cei cu un test negativ, dar care prezintă factori de risc pentru infecția TBC. Se recomandă consultarea unui profesionist din domeniul sănătății cu expertiză în tratamentul TBC pentru a ajuta să se decidă dacă inițierea tratamentului antituberculos este potrivită pentru un anumit pacient. Pacienții trebuie atent monitorizați în ceea ce privește dezvoltarea semnelor și simptomelor de TBC, inclusiv pacienții cu test negativ pentru infecția TBC latentă anterior inițierii tratamentului.

Reactivare virală

În studiile clinice efectuate cu tofacitinib s-au observat reactivarea virală și cazuri de reactivare a virusului herpetic (de exemplu, herpes zoster). La pacienții tratați cu tofacitinib, incidența herpes zoster pare să fie crescută la:

- Pacienții japonezi sau coreeni.
- Pacienții cu un NAL mai mic de 1000 celule/mm³ (vezi pct. 4.2).
- Pacienții cu AR cu evoluție îndelungată, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) biologice.
- Pacienții tratați cu 10 mg de două ori pe zi.

Impactul tofacitinib asupra reactivării hepatitei virale cronice nu este cunoscut. Pacienții cu rezultate pozitive la testele de depistare pentru hepatita B sau C au fost excluși din studiile clinice. Screening-ul pentru hepatita virală trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice, înainte de a începe tratamentul cu tofacitinib.

Neoplazie și tulburare limfoproliferativă

Riscurile și beneficiile tratamentului cu tofacitinib trebuie avute în vedere înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie, alta decât cancerul de piele non-melanom (CPNM) tratat cu succes sau când se vizează continuarea administrării tofacitinib la pacienții care dezvoltă o neoplazie. Există posibilitatea ca tofacitinib să afecteze sistemul imunitar al gazdei împotriva neoplaziilor.

La pacienții tratați cu tofacitinib au fost observate limfoame. Pacienții cu AR, în special cei cu boală extrem de activă pot să aibă un risc mai mare (până la de câteva ori) decât populația generală pentru dezvoltarea limfomului. Efectul tofacitinib asupra dezvoltării limfomului este incert.

În studii clinice și după punerea pe piață au fost observate alte neoplazii, inclusiv, dar nu limitat la, cancer pulmonar, cancer mamar, melanom, cancer de prostată și cancer pancreatic.

Efectul tofacitinib asupra dezvoltării și evoluției neoplaziilor nu este cunoscut.

Cancer de piele non-melanom

La pacienții tratați cu tofacitinib a fost raportat CPNM. Riscul de CPNM poate fi mai mare la pacienții tratați cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi decât la pacienții tratați cu 5 mg de două ori pe zi. Se recomandă examinarea periodică a pielii la pacienții care au un risc crescut pentru cancer de piele (vezi Tabelul 6 de la pct. 4.8).

Boală interstițială pulmonară

Se recomandă, de asemenea, precauție la pacienții cu antecedente de boală pulmonară cronică, deoarece ei pot fi mai predispuși la infecții. La pacienții cu AR tratați cu tofacitinib, în studiile clinice și după autorizarea de punere pe piață au fost raportate evenimente de boală interstițială pulmonară (dintre care unele au fost letale), deși rolul inhibării Janus kinazei (JAK) în aceste evenimente nu este cunoscut. Este cunoscut faptul că pacienții asiatici cu AR au un risc mai crescut pentru boală interstițială pulmonară și, de aceea, la tratarea acestor pacienți trebuie manifestată precauție.

Perforații gastro-intestinale

În studiile clinice au fost raportate evenimente de perforație gastro-intestinală, deși rolul inhibării JAK în aceste evenimente nu este cunoscut. Tofacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care pot avea risc crescut de perforații gastro-intestinale (de exemplu, pacienți cu antecedente de diverticulită, pacienți care utilizează concomitent corticosteroizi și/sau medicamente antiinflamatoare nonsteroidiene). Pacienții care se prezintă cu debut nou de semne și simptome abdominale trebuie evaluați prompt, pentru identificarea precoce a perforației gastro-intestinale.

Risc cardiovascular

Pacienții cu AR și APs au un risc crescut de tulburări cardiovasculare. La pacienții tratați cu tofacitinib, factorii de risc (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie) trebuie să fie controlați, ca parte din standardul obișnuit de îngrijire.

Enzime hepatice

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu o incidență sporită a creșterii enzimelor hepatice la unii pacienți (vezi pct. 4.8 teste ale enzimelor hepatice). Trebuie luate precauții atunci când se are în vedere inițierea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu alanin aminotransferază (ALT) sau aspartat aminotransferază (AST) crescută, în mod special când se inițiază în asociere cu medicamente potențial hepatotoxice, cum este MTX. După inițiere, se recomandă monitorizarea de rutină a testelor hepatice și investigarea promptă a cauzelor oricărei creșteri observate a enzimelor hepatice, pentru a identifica potențialele cauze ale leziunii ficatului indusă de medicament. Dacă se suspectează afectarea hepatică indusă de medicament, administrarea tofacitinib trebuie întreruptă până când acest diagnostic a fost exclus.

Hipersensibilitate

În experiența acumulată ulterior punerii pe piață s-au raportat cazuri de hipersensibilitate la medicament asociate cu administrarea de tofacitinib. Reacțiile alergice au inclus angioedem și urticarie; au existat reacții grave. În cazul apariției oricărui fel de reacție alergică sau reacție anafilactică gravă, tratamentul cu tofacitinib trebuie oprit imediat.

Parametri de laborator

Limfocite

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu o incidență crescută a limfocitopeniei comparativ cu placebo. Numărul de limfocite mai mic de 750 celule/mm^3 a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave. Nu se recomandă inițierea sau continuarea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu un număr de limfocite confirmat mai mic de 750 celule/mm^3 . Limfocitele trebuie monitorizate la momentul inițial și, ulterior, la fiecare 3 luni. Pentru modificările recomandate pe baza numărului de limfocite, vezi pct. 4.2.

Neutrofile

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu o incidență crescută a neutropeniei (mai puțin de 2000 celule/mm^3) comparativ cu placebo. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu NAN mai mic de 1000 celule/mm^3 . NAN trebuie monitorizat la momentul inițial și după 4 până la 8 săptămâni de tratament și, ulterior, la fiecare 3 luni. Pentru modificările recomandate pe baza NAN, vezi pct. 4.2.

Hemoglobină

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu scăderi ale valorilor hemoglobinei. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu o valoare a hemoglobinei mai mică de 9 g/dl. Hemoglobina trebuie monitorizată la momentul inițial și după 4 până la 8 săptămâni de tratament și, ulterior, la fiecare 3 luni. Pentru modificările recomandate pe baza valorilor hemoglobinei, vezi pct. 4.2.

Monitorizarea lipidelor

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu creșteri ale parametrilor lipidici cum sunt colesterolul total, colesterolul de tip lipoproteină cu densitate mică (LDL) și colesterolul de tip lipoproteină cu densitate mare (HDL). Efectele maxime au fost observate în general în interval de 6 săptămâni. Evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată la 8 săptămâni după inițierea tratamentului cu tofacitinib. Pacienții trebuie tratați în conformitate cu recomandările clinice pentru tratamentul hiperlipidemiei. Creșterile colesterolului total și LDL colesterol asociate cu tofacitinib pot fi scăzute la concentrațiile anterioare tratamentului prin tratament cu statine.

Vaccinări

Înainte de inițierea tratamentului cu tofacitinib se recomandă ca toți pacienții să aibă efectuate toate imunizările, în concordanță cu ghidurile curente de imunizare. Se recomandă ca vaccinurile cu virusuri vii să nu se administreze în același timp cu tofacitinib. Decizia de a utiliza vaccinuri cu virusuri vii înainte de tratamentul cu tofacitinib trebuie să țină seama de imunosupresia preexistentă a unui pacient dat.

Vaccinarea profilactică împotriva herpes zoster trebuie luată în considerare, în acord cu ghidurile pentru vaccinare. O atenție specială trebuie acordată pacienților cu AR cu evoluție îndelungată, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe DMARD biologice. Dacă se administrează vaccin zosterian cu virus viu, el trebuie administrat numai la pacienții cu antecedente cunoscute de varicelă sau acelor care sunt seropozitivi pentru virusul varicelo-zosterian (VZV). Dacă antecedentele de varicelă sunt considerate îndoielnice sau nu pot fi sigure se recomandă testarea pentru anticorpi împotriva VZV.

Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii trebuie să aibă loc cu cel puțin 2 săptămâni, dar preferabil cu 4 săptămâni înainte de inițierea tofacitinib sau conform ghidurilor pentru vaccinare curente referitoare la medicamente imunomodulatoare. Nu există date disponibile despre transmiterea secundară a infecțiilor prin vaccinuri cu virusuri vii la pacienții cărora li se administrează tofacitinib.

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

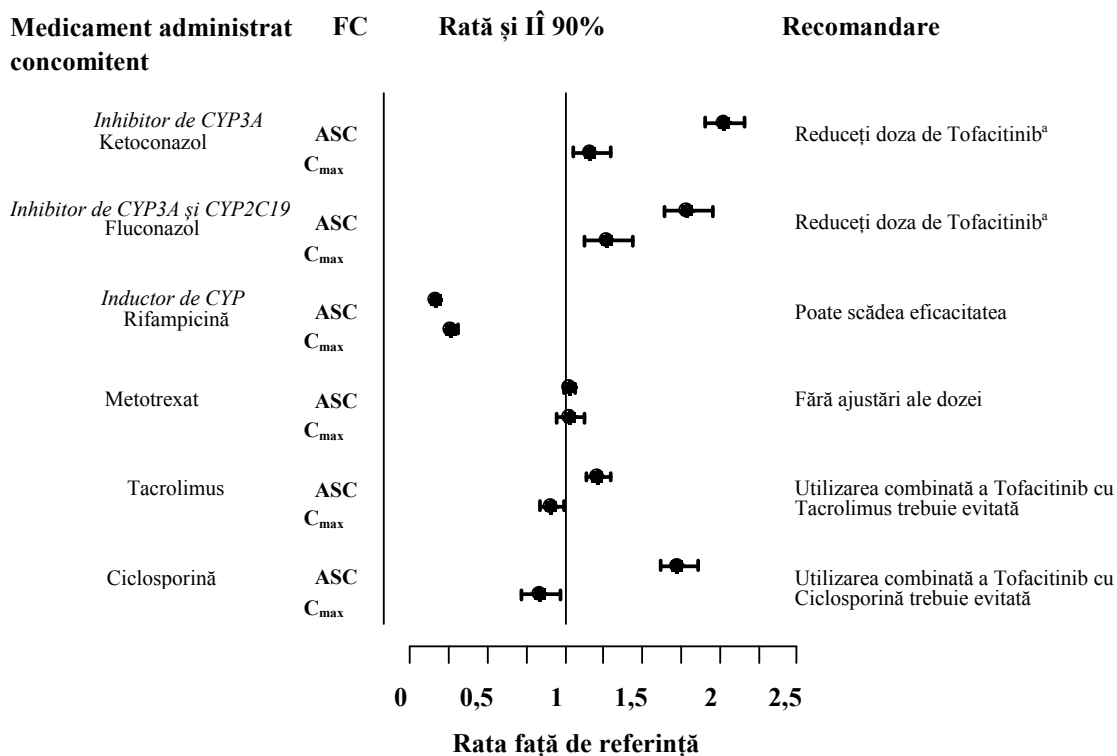
Potențialul altor medicamente de a influența farmacocinetica (FC) tofacitinib

Deoarece tofacitinib este metabolizat de către CYP3A4, este posibilă interacțiunea cu medicamentele care inhibă sau induc CYP3A4. Expunerea la tofacitinib este crescută atunci când este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol) sau atunci când administrarea concomitentă a unuia sau mai multor medicamente determină atât inhibarea moderată a CYP3A4, cât și inhibarea puternică a CYP2C19 (de exemplu, fluconazol) (vezi pct. 4.2).

Expunerea la tofacitinib este scăzută atunci când este administrat concomitent cu inductori puternici ai CYP (de exemplu, rifampicină). Este puțin probabil ca inhibitorii CYP2C19 în monoterapie sau glicoproteina-P să modifice semnificativ FC tofacitinib.

Administrarea concomitentă cu ketoconazol (inhibitor puternic al CYP3A4), fluconazol (inhibitor moderat al CYP3A4 și puternic al CYP2C19), tacrolimus (inhibitor ușor al CYP3A4) și ciclosporină (inhibitor moderat al CYP3A4) a crescut ASC a tofacitinib, în timp ce rifampicina (inductor puternic al CYP) a scăzut ASC a tofacitinib. Administrarea concomitentă a tofacitinib cu inductori puternici ai CYP (de exemplu, rifampicină) poate duce la pierderea răspunsului clinic sau la un răspuns clinic redus (vezi Figura 1). Nu se recomandă administrarea concomitentă a inductorilor puternici de CYP3A4 cu tofacitinib. Administrarea concomitentă cu ketoconazol și fluconazol a crescut C_{max} a tofacitinib, în timp ce tacrolimus, ciclosporina și rifampicina au scăzut C_{max} a tofacitinib. Administrarea concomitentă cu MTX 15-25 mg o dată pe săptămână nu a avut niciun efect asupra FC tofacitinib la pacienții cu AR (vezi Figura 1).

Figura 1. Impactul altor medicamente asupra FC tofacitinib



Notă: grupul de referință este administrarea tofacitinib în monoterapie

^a Doza de tofacitinib trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi, la pacienții cărora li se administrează 10 mg de două ori pe zi. Doza de tofacitinib trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi, la pacienții cărora li se administrează 5 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Potențialul tofacitinib de a influența FC altor medicamente

Administrarea concomitentă a tofacitinib nu a avut efect asupra FC contraceptivelor orale, levonorgestrel și etinil estradiol, la voluntarii sănătoși de sex feminin.

La pacienții cu AR, administrarea concomitentă de tofacitinib cu MTX 15-25 mg o dată pe săptămână a scăzut ASC și C_{max} a MTX cu 10% și, respectiv, 13%. Proporția scăderii expunerii la MTX nu justifică modificări ale dozei individualizate de MTX.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate despre utilizarea tofacitinib la femeile gravide. S-a demonstrat că tofacitinib este teratogen la șobolani și iepuri și că afectează nașterea și dezvoltarea peri/postnatală (vezi pct. 5.3).

Ca o măsură de precauție, utilizarea tofacitinib în timpul sarcinii este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu tofacitinib și timp de cel puțin 4 săptămâni după ultima doză.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tofacitinib se secretă în laptele uman. Riscul la copilul alăptat nu poate fi exclus. Tofacitinib a fost secretat în laptele șobolanilor care alăptau (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, utilizarea tofacitinib în timpul alăptării este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii formale privind efectul potențial asupra fertilității umane. Tofacitinib afectează fertilitatea feminină, dar nu afectează fertilitatea masculină la șobolani (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tofacitinib nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Artrita reumatoidă

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost infecțiile grave (vezi pct. 4.4). Cele mai frecvente infecții grave raportate la tofacitinib au fost pneumonie, celulită, herpes zoster, infecții ale tractului urinar, diverticulită și apendicită. Dintre infecțiile oportuniste, la tofacitinib au fost raportate TBC și alte infecții micobacteriene, cryptococcus, histoplasmoză, candidoză esofagiană, herpes zoster multidermatomal, citomegalovirus, infecții cu virus BK și listerioză. Unii pacienți au prezentat mai curând o boală diseminată decât boală localizată. De asemenea, pot să apară alte infecții grave, care nu au fost raportate în studiile clinice (de exemplu, coccidiomicoză).

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul primelor 3 luni în studii clinice controlate au fost cefalee, infecții ale tractului respirator superior, nazofaringită, diaree, greață și hipertensiune arterială (vezi Tabelul 6, Reacții adverse [RA] pe baza tuturor duratelor de studiu).

Proporția pacienților care au întrerupt permanent tratamentul din cauza reacțiilor adverse în timpul primelor 3 luni ale studiilor dublu-orb, controlate cu placebo sau MTX a fost de 3,8% pentru pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib. Cele mai frecvente infecții care au dus la întreruperea permanentă a tratamentului au fost herpes zoster și pneumonie.

Artrita psoriazică

În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu APs activă tratați cu tofacitinib a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la pacienții cu AR tratați cu tofacitinib.

Colita ulcerativă

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în studiile de inducție au fost cefaleea, nazofaringita, greața și artralgia.

În studiile de inducție și de menținere, în cadrul grupurilor de tratament cu tofacitinib și placebo, cele mai frecvente categorii de reacții adverse grave au fost tulburările gastro-intestinale și infecțiile și cea mai frecventă reacție adversă gravă a fost agravarea CU.

În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu CU tratați cu tofacitinib a fost în concordanță cu profilul de siguranță al tofacitinib din indicația de AR.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

RA enumerate în tabelul de mai jos sunt din studiile clinice efectuate la pacienți cu AR, APs și CU și sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (CASO) și categoriile de

frecvență definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 6: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Pneumonie Gripă Herpes zoster Infecție a tractului urinar Sinuzită Bronșită Nazofaringită Faringită	Tuberculoză Diverticulită Pielonefrită Celulită Herpes simplex Gastroenterită virală Infecție virală	Sepsis Urosepsis TBC diseminată Fasceită necrozantă Bacteriemie Bacteriemie stafilococică Pneumonie cu <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonie pneumococică Pneumonie bacteriană Encefalită Infecție micobacteriană atipică Infecție cu citomegalovirus Artrită bacteriană	Tuberculoză a sistemului nervos central Meningită criptococică Infecție cu complexul <i>Mycobacterium avium</i>	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Cancere de piele non-melanom			
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie	Leucopenie Limfopenie Neutropenie			
Tulburări ale sistemului imunitar					Hipersensibilitate la medicament * Angioedem* Urticarie*
Tulburări metabolice și de nutriție		Dislipidemie Hiperlipidemie Deshidratare			
Tulburări psihice		Insomnie			

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Parestezie			
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială				
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Dispnee Congestie a sinusurilor			
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală Vărsături Diaree Greață Gastrită Dispepsie				
Tulburări hepatobiliare		Steatoză hepatică			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Eritem Prurit			
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Durere musculo-scheletică Tumefacție articulară Tendinită			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră Edem periferic Fatigabilitate				

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Investigații diagnostice	Creatin fosfokinaza sangvină crescută	Enzime hepatice crescute Transaminaze crescute Modificări ale testelor funcției hepatice Gama-glutamiltransferază crescută Creatinină sangvină crescută Colesterol sangvin crescut Creștere a lipoproteinei cu densitate scăzută Greutate corporală crescută			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Entorsă ligamentară Întindere musculară			

* Date raportate spontan

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

Artrita reumatoidă

În studiile clinice controlate de fază 3, ratele de infecție la 0-3 luni în grupurile cu tofacitinib în monoterapie cu 5 mg de două ori pe zi (în total 616 pacienți) și 10 mg de două ori pe zi (în total 642 pacienți) au fost de 16,2% (100 pacienți) și, respectiv, 17,9% (115 pacienți), comparativ cu 18,9% (23 pacienți) în grupul placebo (în total 122 de pacienți). În studiile clinice controlate de fază 3 cu DMARD ca terapie de fond, ratele de infecție la 0-3 luni în grupul cu 5 mg de două ori pe zi (în total 973 pacienți) și 10 mg de două ori pe zi (în total 969 pacienți) tofacitinib plus DMARD au fost de 21,3% (207 pacienți) și, respectiv, 21,8% (211 pacienți), comparativ cu 18,4% (103 pacienți) în grupul placebo plus DMARD (în total 559 pacienți).

Cele mai frecvente infecții raportate au fost infecții ale tractului respirator superior și nazofaringită (3,7% și, respectiv, 3,2%).

Rata totală a incidenței infecțiilor asociate tratamentului cu tofacitinib în populația totală de pacienți expuși pentru evaluarea siguranței pe termen lung (în total 4867 pacienți) a fost de 46,1 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani (43,8 și 47,2 pacienți cu evenimente pentru 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi). Pentru pacienții (în total 1750) cu monoterapie, ratele au fost de 48,9 și 41,9 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani pentru 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. Pentru pacienții

(în total 3117) cu DMARD ca terapie de fond, ratele au fost de 41,0 și 50,3 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani pentru 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi.

Colita ulcerativă

În studiile de inducție de fază 2/3, randomizate, cu durata de 8 săptămâni, proporția de pacienți cu infecții a fost de 21,1% (198 de pacienți) în grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, comparativ cu 15,2% (43 de pacienți) în grupul cu placebo. În studiul de menținere de fază 3, randomizat, cu durata de 52 de săptămâni, proporția de pacienți cu infecții a fost de 35,9% (71 de pacienți) în grupul cu 5 mg de două ori pe zi și 39,8% (78 de pacienți) în grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, comparativ cu 24,2% (48 de pacienți) în grupul cu placebo.

În întreaga experiență de tratament cu tofacitinib, infecția raportată cel mai frecvent a fost nazofaringita, apărând la 18,2% dintre pacienți (211 pacienți).

În întreaga experiență de tratament cu tofacitinib, rata globală a incidenței infecțiilor a fost de 60,3 evenimente la 100 pacient-ani (implicând 49,4% dintre pacienți; în total 572 de pacienți).

Infecții grave

Artrita reumatoidă

În studiile clinice controlate la 6 luni și 24 de luni, rata infecțiilor grave în grupul cu 5 mg de două ori pe zi tofacitinib în monoterapie a fost de 1,7 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. În grupul cu 10 mg de două ori pe zi tofacitinib în monoterapie rata a fost de 1,6 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani, pentru grupul placebo rata a fost de 0 evenimente la 100 pacient-ani, iar pentru grupul MTX rata a fost de 1,9 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani.

În studiile cu durata de 6, 12 sau 24 de luni, ratele infecțiilor grave în grupurile 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi tofacitinib plus DMARD au fost de 3,6 și, respectiv, 3,4 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani, comparativ cu 1,7 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani în grupul placebo plus DMARD.

În populația totală de pacienți expuși pentru evaluarea siguranței pe termen lung, ratele totale ale infecțiilor grave au fost de 2,4 și 3,0 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani pentru grupurile tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. Cele mai frecvente infecții grave au inclus pneumonie, herpes zoster, infecție a tractului urinar, celulită, gastroenterită și diverticulită. Au fost raportate cazuri de infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Colita ulcerativă

Ratele incidenței și tipurile de infecții grave în studiile clinice din CU au fost în general similare cu cele raportate în studiile clinice din AR în grupurile de tratament cu tofacitinib în monoterapie.

Infecții grave la vârstnici

Din cei 4271 pacienți cu AR care s-au înrolat în studiile I-VI (vezi pct. 5.1), în total 608 pacienți cu AR au avut vârsta de 65 de ani și peste, inclusiv 85 pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste. Frecvența infecțiilor grave în rândul pacienților tratați cu tofacitinib cu vârsta de 65 de ani și peste a fost mai mare decât cea a pacienților cu vârsta sub 65 de ani (4,8 la 100 pacient-ani, respectiv 2,4 la 100 pacient-ani).

Deoarece în general, există o incidență mai mare a infecțiilor la grupul de pacienți vârstnici trebuie luate precauții atunci când se tratează vârstnici (vezi pct. 4.4).

Reactivarea virală

Pacienții tratați cu tofacitinib care sunt japonezi sau coreeni, sau pacienții cu AR cu evoluție îndelungată cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe DMARD biologice, sau pacienții cu un NAL mai mic de 1000 celule/mm³, sau pacienți tratați cu 10 mg de două ori pe zi pot avea un risc crescut de herpes zoster (vezi pct. 4.4).

Teste de laborator

Limfocite

În studiile clinice controlate efectuate pentru AR, scăderile confirmate ale NAL sub 500 celule/mm³ au avut loc la 0,3% dintre pacienți și pentru NAL între 500 și 700 celule/mm³ la 1,9% dintre pacienți, pentru doze de 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi, în asociere.

În grupul de pacienți cu AR pentru evaluarea siguranței pe termen lung, scăderile confirmate ale NAL sub 500 celule/mm³ au avut loc la 1,3% dintre pacienți și pentru NAL între 500 și 700 celule/mm³ la 8,4% dintre pacienți, pentru doze de 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi în asociere.

NAL confirmat mai mic de 750 celule/mm³ a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice din CU, modificările NAL observate în timpul tratamentului cu tofacitinib au fost similare cu modificările observate în studiile clinice din AR.

Neutrofile

În studiile clinice controlate efectuate pentru AR, scăderile confirmate ale NAN sub 1000 celule/mm³ au avut loc la 0,08% dintre pacienți pentru dozele de 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi în asociere. Nu au existat scăderi confirmate ale NAN sub 500 celule/mm³ observate în orice grup de tratament. Nu a existat o relație clară între neutropenie și apariția infecțiilor grave.

În grupul de pacienți cu AR pentru evaluarea siguranței pe termen lung, modelul și incidența scăderilor confirmate ale NAN au rămas concordante cu ceea ce s-a observat în studiile clinice controlate (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice din CU, modificările NAN observate în timpul tratamentului cu tofacitinib au fost similare cu modificările observate în studiile clinice din AR.

Teste ale enzimelor hepatice

La pacienții cu AR au fost observate mai puțin frecvent creșteri confirmate ale enzimelor hepatice mai mari de 3 ori decât limita superioară a normalului (3x LSN). La acei pacienți, care prezentau o creștere a enzimelor hepatice, modificarea regimului de tratament, cum sunt reducerea dozei de DMARD concomitent, întreruperea tofacitinib sau reducerea dozei de tofacitinib, a determinat scăderea sau normalizarea enzimelor hepatice.

În etapa controlată a studiului pentru AR de fază 3 în monoterapie (0-3 luni) (studiul I, vezi pct. 5.1) au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 1,65%, 0,41% și 0% dintre pacienții care primeau placebo, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. În acest studiu au fost observate creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN la 1,65%, 0,41% și 0% dintre pacienții care primeau placebo, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi.

În studiul pentru AR de fază 3 în monoterapie (0-24 luni) (studiul VI, vezi pct. 5.1) au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 7,1%, 3,0% și 0% dintre pacienții care primeau MTX, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. În acest studiu, au fost observate creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN la 3,3%, 1,6% și 1,5% dintre pacienții care primeau MTX, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi.

În etapa controlată a studiilor pentru AR de fază 3 cu DMARD ca terapie de fond (0-3 luni) (studiile II-V, vezi pct. 5.1), au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 0,9%, 1,24% și 1,14% dintre pacienții care primeau placebo, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. În aceste studii, au fost observate creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN la 0,72%, 0,5% și 0,31% dintre pacienții care primeau placebo, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi.

În studiile pentru AR de extensie pe termen lung, la pacienții tratați cu tofacitinib în monoterapie au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 1,1% și, respectiv, 1,4% dintre pacienții care

primeau tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg, de două ori pe zi. Creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN au fost observate la <1,0% din ambele grupuri, tratate cu tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg, de două ori pe zi.

În studiile pentru AR de extensie pe termen lung, la pacienții tratați cu DMARD ca terapie de fond au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 1,8% și, respectiv, 1,6% dintre pacienții care primeau tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg, de două ori pe zi. Creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN au fost observate la <1,0% din ambele grupuri, tratate cu tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg, de două ori pe zi.

În studiile clinice din CU, modificările testelor pentru enzimele hepatice observate în timpul tratamentului cu tofacitinib au fost similare cu modificările observate în studiile clinice din AR.

Lipide

Creșterile parametrilor lipidici (colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride) au fost evaluate prima dată la 1 lună după inițierea tofacitinib, în studiile clinice care au inclus pacienți cu AR, controlate dublu orb. Creșterile au fost observate în acest moment al studiului și au rămas stabile ulterior.

Modificările parametrilor lipidici față de momentul inițial până la sfârșitul studiului (6-24 de luni) în studiile clinice controlate, care au inclus pacienți cu AR, sunt rezumate mai jos:

- LDL colesterol mediu a crescut cu 15% în brațul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 20% în brațul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în luna 12 și a crescut cu 16% în brațul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 19% în brațul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în luna 24.
- HDL colesterol mediu a crescut cu 17% în brațul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 18% în brațul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în luna 12 și a crescut cu 19% în brațul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 20% în brațul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în luna 24.

După întreruperea tratamentului cu tofacitinib, valorile lipidelor au revenit la cele de la momentul inițial.

Ratele medii LDL colesterol/HDL colesterol și apolipoproteina B (ApoB)/ApoA1 au fost în esență neschimbate la pacienții tratați cu tofacitinib.

Într-un studiu clinic controlat, pentru AR, creșterile LDL colesterolului și ApoB au scăzut până la valorile dinaintea tratamentului, ca răspuns la tratamentul cu statine.

În grupul de pacienți cu AR pentru evaluarea siguranței pe termen lung, creșterea parametrilor lipidici a rămas concordantă cu ceea ce s-a observat în studiile clinice controlate.

În studiile clinice din CU, modificările lipidelor observate în timpul tratamentului cu tofacitinib au fost similare cu modificările observate în studiile clinice din AR.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru semne și simptome ale reacțiilor adverse. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu tofacitinib. Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere.

Datele farmacocinetice incluzând o doză unică, mai mică sau egală cu 100 mg, administrată la voluntari sănătoși au arătat că este de așteptat ca mai mult de 95% din doza administrată să fie eliminată în interval de 24 de ore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective; codul ATC: L04AA29

Mecanism de acțiune

Tofacitinib este un inhibitor puternic și selectiv al familiei JAK. În teste enzimactice, tofacitinib inhibă JAK1, JAK2, JAK3 și într-o măsură mai mică TyK2. Pe de altă parte, tofacitinib are un grad mare de selectivitate împotriva altor kinaze ale genomului uman. În celulele umane, tofacitinib inhibă preferențial semnalizarea prin receptorii heterodimerici ai citokinelor care asociază cu JAK3 și/sau JAK1, cu selectivitate funcțională față de receptorii citokinelor care semnalizează prin intermediul perechilor de JAK2. Inhibarea JAK1 și JAK3 de către tofacitinib atenuează semnalizarea interleukinelor (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) și interferonilor tip I și tip II, ceea ce duce la modularea răspunsului imun și inflamator.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu AR, tratamentul de până la 6 luni cu tofacitinib a fost asociat cu reduceri dependente de doză ale celulelor circulante natural killer (NK) CD16/56+, reducerile maxime fiind estimate ca având loc la aproximativ 8-10 săptămâni după inițierea tratamentului. Aceste modificări s-au soluționat în general în interval de 2-6 săptămâni după întreruperea tratamentului. Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu creșteri dependente de doză ale numărului de celule B. Modificările numărului de limfocite-T circulante și ale subgrupurilor de limfocite-T (CD3+, CD4+ și CD8+) au fost mici și inconsecvente.

În urma tratamentului pe termen lung (durata mediană a tratamentului cu tofacitinib de aproximativ 5 ani), numărul de CD4+ și CD8+ a arătat reduceri mediane de 28% și respectiv 27% față de momentul inițial. În contrast cu scăderea observată după dozajul pe termen scurt, numărul de celule natural killer CD16/56+ a arătat o creștere mediană de 73% față de momentul inițial. Numărul de celule B CD19+ nu a prezentat creșteri suplimentare după tratamentul pe termen lung cu tofacitinib. Toate aceste modificări ale subgrupurilor de limfocite au revenit spre valoarea inițială după întreruperea temporară a tratamentului. Nu a existat nicio dovadă a unei legături între infecțiile grave sau oportuniste sau herpes zoster și numărul de limfocite din subgrupuri (vezi pct. 4.2 pentru monitorizarea numărului absolut de limfocite).

Modificările concentrațiilor serice totale ale IgG, IgM și IgA în decursul a 6 luni cu doze de tofacitinib la pacienți cu AR au fost mici, nedependente de doză și similare cu cele prezente la placebo, indicând o lipsă a supresiei umorale sistemice.

După inițierea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu AR, au fost observate scăderi rapide ale proteinei C-reactive (CRP), care s-au menținut pe durata dozajului. Modificările CRP observate în timpul tratamentului cu tofacitinib nu sunt complet reversibile în interval de 2 săptămâni după întrerupere, indicând o durată mai mare a activității farmacodinamice comparativ cu timpul de înjumătățire plasmatică.

Studii cu vaccinuri

Într-un studiu clinic controlat care a inclus pacienți cu AR, care au început tratamentul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi sau placebo, numărul de pacienți care au răspuns la vaccinul gripal a fost

similar în ambele grupuri: tofacitinib (57%) și placebo (62%). Pentru vaccinul pneumococic polizaharidic, numărul de pacienți care au răspuns a fost după cum urmează: 32% la pacienții care primeau atât tofacitinib, cât și MTX; 62% pentru tofacitinib în monoterapie; 62% pentru MTX în monoterapie și 77% pentru placebo. Semnificația clinică a acestui fapt este necunoscută; totuși, rezultate similare au fost obținute într-un studiu separat cu vaccinuri, cu vaccinurile gripal și pneumococic polizaharidic, la pacienți care primeau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, pe termen lung.

A fost efectuat un studiu controlat care a inclus pacienți cu AR și MTX ca terapie de fond, imunizați cu un vaccin cu virus viu atenuat (Zostavax®), cu 2 până la 3 săptămâni înainte de inițierea unui tratament de 12 săptămâni cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau placebo. La 6 săptămâni au fost observate dovezi de răspunsuri umorale și mediate celular la VZV, atât la pacienții tratați cu tofacitinib, cât și la cei tratați cu placebo. Aceste răspunsuri au fost similare cu cele observate la voluntarii sănătoși cu vârsta de 50 de ani și peste. Un pacient fără antecedente anterioare de infecție de tip varicelă și fără anticorpi anti-varicelă la momentul inițial, a prezentat diseminarea tulpinii de varicelă din vaccin la 16 zile după vaccinare. Tofacitinib a fost întrerupt și pacientul s-a recuperat după tratament cu dozele standard de medicamente antivirale. Acest pacient a dezvoltat ulterior un răspuns umoral și celular intens, deși întârziat, la vaccin (vezi pct. 4.4).

Eficacitate și siguranță clinică

Artrita reumatoidă

Eficacitatea și siguranța tofacitinib au fost evaluate în 6 studii multicentrice, randomizate, controlate dublu orb, care au inclus pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani, cu AR activă diagnosticată în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR). Tabelul 7 oferă informații referitoare la concepția relevantă a studiului și la caracteristicile populației.

Tabelul 7: Studiile clinice de fază 3 cu doze de tofacitinib de 5 și 10 mg, de două ori pe zi, la pacienți cu AR

Studii	Studiul I (ORAL Solo)	Studiul II (ORAL Sync)	Studiul III (ORAL Standard)	Studiul IV (ORAL Scan)	Studiul V (ORAL Step)	Studiul VI (ORAL Start)	Studiul VII (ORAL Strategy)
Populații	DMARD-RI	DMARD-RI	MTX-RI	MTX-RI	TNFi-RI	MTX-netratați anterior ^a	MTX-RI
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Tratament de fond	Niciunul ^b	DMARDcs	MTX	MTX	MTX	Niciunul ^b	3 brațe de studiu paralele: • Tofacitinib în monoterapie • Tofacitinib+MTX • ADA+MTX
Caracteristici cheie	Monoterapie	Diferite DMARDcs	Control activ (ADA)	Evaluare radiologică	TNFi-RI	Monoterapie, comparator activ (MTX), evaluare radiologică	Tofacitinib cu și fără MTX în comparație cu ADA + MTX
Număr de pacienți tratați	610	792	717	797	399	956	1146
Durata totală a studiului	6 luni	1 an	1 an	2 ani	6 luni	2 ani	1 an
Criterii finale de evaluare a eficacității co-principale ^c	Luna 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSH) < 2,6	Luna 6: ACR20 DAS28-4(VSH) < 2,6 Luna 3: HAQ-DI	Luna 6: ACR20 DAS28-4(VSH) < 2,6 Luna 3: HAQ-DI	Luna 6: ACR20 mTSS DAS28-4(VSH) < 2,6 Luna 3: HAQ-DI	Luna 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSH) < 2,6	Luna 6: mTSS ACR70	Luna 6: ACR50

Studii	Studiul I (ORAL Solo)	Studiul II (ORAL Sync)	Studiul III (ORAL Standard)	Studiul IV (ORAL Scan)	Studiul V (ORAL Step)	Studiul VI (ORAL Start)	Studiul VII (ORAL Strategy)
Timp de salvare obligatorie de la placebo la tofacitinib 5 sau 10 mg de două ori pe zi	Luna 3	Luna 6 (pacienții din grupul placebo cu < 20% îmbunătățire pentru articulațiile tumefiate și dureroase au fost trecuți pe tratament cu tofacitinib în luna 3)			Luna 3	NC	NC

^{a.} ≤3 doze săptămânale (MTX-netratați anterior).

^{b.} Antimalaricele au fost permise.

^{c.} Criterii finale de evaluare a eficacității co-principale: modificarea medie față de momentul inițial a mTSS; procent de subiecți care ating răspunsurile ACR20 sau ACR70; modificarea medie față de momentul inițial a HAQ-DI; procent de subiecți care ating un DAS28-4(VSH) < 2,6 (remisie).

mTSS=Scorul Sharp Total modificat, ACR20(70)=îmbunătățire ≥ 20% (≥ 70%) conform Colegiului American de Reumatologie, DAS28=Scorul de activitate a bolii 28 de articulații, VSH=Viteza de sedimentare a hematiilor, HAQ-DI=Chestionarul de evaluare a stării de sănătate - indicele de dizabilitate, DMARD=medicament antireumatic modificator al bolii, RI=pacient cu răspuns inadecvat, DMARDcs=DMARD convențional sintetic, TNFi=inhibitor al factorului de necroză tumorală, NC=Nu este cazul, ADA=adalimumab, MTX=metotrexat.

Răspuns clinic

Răspuns ACR

Procentajele de pacienți tratați cu tofacitinib care au atins răspunsuri ACR20, ACR50 și ACR70 în studiile ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start și ORAL Strategy sunt prezentate în Tabelul 8. În toate studiile, pacienții tratați fie cu 5 sau 10 mg tofacitinib de două ori pe zi au avut rate de răspuns ACR20, ACR50 și ACR70 semnificative statistic în luna 3 și luna 6 față de pacienții tratați cu placebo (sau față de cei tratați cu MTX în ORAL Start).

Pe durata studiului ORAL Strategy, răspunsul la tratamentul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX a fost numeric similar comparativ cu cel la tratamentul cu adalimumab 40 mg + MTX și amândouă au fost numeric mai mari decât răspunsul la tratamentul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Efectul tratamentului a fost similar la pacienți, independent de statusul factorului reumatoid, vârstă, sex, rasă sau starea bolii. Timpul până la începutul răspunsului a fost rapid (încă din săptămâna 2 în studiile ORAL Solo, ORAL Sync și ORAL Step), iar dimensiunea răspunsului a continuat să se îmbunătățească cu durata tratamentului. La fel ca în cazul răspunsului ACR total la pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi, fiecare dintre componentele răspunsului ACR a fost îmbunătățită corespunzător față de momentul inițial, incluzând: numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, evaluarea globală efectuată de către pacient și medic, scorurile indicelui de dizabilitate, evaluarea durerii și a CRP comparativ cu pacienții care au primit placebo plus MTX sau alte DMARD în toate studiile.

Tabelul 8: Proportie (%) de pacienți cu un răspuns ACR

ORAL Solo: pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD					
Criteriu final de evaluare	Timp	Placebo N=122	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, în monoterapie N=241		Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, în monoterapie N=243
ACR20	Luna 3	26	60***		65***
	Luna 6	NC	69		71
ACR50	Luna 3	12	31***		37***
	Luna 6	NC	42		47
ACR70	Luna 3	6	15*		20***
	Luna 6	NC	22		29
ORAL Sync: pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD					
Criteriu final de evaluare	Timp	Placebo + DMARD N=158	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + DMARD N=312		Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + DMARD N=315
ACR20	Luna 3	27	56***		63***
	Luna 6	31	53***		57***
	Luna 12	NC	51		56
ACR50	Luna 3	9	27***		33***
	Luna 6	13	34***		36***
	Luna 12	NC	33		42
ACR70	Luna 3	2	8**		14***
	Luna 6	3	13***		16***
	Luna 12	NC	19		25
ORAL Standard: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX					
Criteriu final de evaluare	Timp	Placebo N=105	Tofacitinib de două ori pe zi + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX N=199
ACR20			5 mg N=198	10 mg N=197	
	Luna 3	26	59***	57***	56***
	Luna 6	28	51***	51***	46**
	Luna 12	NC	48	49	48
ACR50	Luna 3	7	33***	27***	24***
	Luna 6	12	36***	34***	27**
	Luna 12	NC	36	36	33
ACR70	Luna 3	2	12**	15***	9*
	Luna 6	2	19***	21***	9*
	Luna 12	NC	22	23	17

ORAL Scan: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX				
Criteriu final de evaluare	Timp	Placebo + MTX N=156	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX N=316	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX N=309
ACR20	Luna 3	27	55***	66***
	Luna 6	25	50***	62***
	Luna 12	NC	47	55
	Luna 24	NC	40	50
ACR50	Luna 3	8	28***	36***
	Luna 6	8	32***	44***
	Luna 12	NC	32	39
	Luna 24	NC	28	40
ACR70	Luna 3	3	10**	17***
	Luna 6	1	14***	22***
	Luna 12	NC	18	27
	Luna 24	NC	17	26
ORAL Step: pacienți cu răspuns inadecvat la inhibitor de TNF				
Criteriu final de evaluare	Timp	Placebo + MTX N=132	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX N=133	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX N=134
ACR20	Luna 3	24	41*	48***
	Luna 6	NC	51	54
ACR50	Luna 3	8	26***	28***
	Luna 6	NC	37	30
ACR70	Luna 3	2	14***	10*
	Luna 6	NC	16	16
ORAL Start: netratați anterior cu MTX				
Criteriu final de evaluare	Timp	MTX N=184	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi în monoterapie N=370	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în monoterapie N=394
ACR20	Luna 3	52	69***	77***
	Luna 6	51	71***	75***
	Luna 12	51	67**	71***
	Luna 24	42	63***	64***
ACR50	Luna 3	20	40***	49***
	Luna 6	27	46***	56***
	Luna 12	33	49**	55***
	Luna 24	28	48***	49***
ACR70	Luna 3	5	20***	26***
	Luna 6	12	25***	37***
	Luna 12	15	28**	38***
	Luna 24	15	34***	37***

ORAL Strategy: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX				
Criteriu final de evaluare	Timp	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=384	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX N=376	Adalimumab + MTX N=386
ACR20	Luna 3	62,50	70,48†	69,17
	Luna 6	62,84	73,14†	70,98
	Luna 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Luna 3	31,51	40,96†	37,31
	Luna 6	38,28	46,01†	43,78
	Luna 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Luna 3	13,54	19,41†	14,51
	Luna 6	18,23	25,00†	20,73
	Luna 12	21,09	28,99†	25,91

*p<0,05, ** p < 0,001, ***p < 0,0001 față de placebo (față de MTX pentru ORAL Start),

†p<0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX față de tofacitinib 5 mg pentru ORAL Strategy (valorile p normale fără ajustări pentru comparații multiple)

QOW=la fiecare două săptămâni, N=număr de subiecți analizați, ACR20/50/70=îmbunătățire ≥ 20, 50, 70% a scorului Colegiului American de Reumatologie, NC=nu este cazul ; MTX=metotrexat.

Răspunsul DAS28-4(VSH)

Pacienții din studiile de fază 3 au avut un scor mediu de activitate a bolii (DAS28-4[VSH]) de 6,1-6,7 la momentul inițial. Au fost observate reduceri semnificative ale DAS28-4(VSH) față de momentul inițial (îmbunătățire medie), de 1,8-2,0 și 1,9-2,2 la pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi, comparativ cu pacienții tratați cu placebo (0,7-1,1) în luna 3. Proporția de pacienți care au atins o remisie clinică DAS28 (DAS28-4(VSH) < 2,6) în ORAL Step, ORAL Sync și ORAL Standard este prezentată în Tabelul 9.

Tabelul 9: Număr (%) de subiecți care ating remisia DAS28-4(VSH) < 2,6 în lunile 3 și 6

	Timp	N	%
ORAL Step: pacienți cu răspuns inadecvat la inhibitorul TNF			
Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX	Luna 3	133	6
Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX	Luna 3	134	8*
Placebo + MTX	Luna 3	132	2
ORAL Sync : pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD			
Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Luna 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi	Luna 6	315	11***
Placebo	Luna 6	158	3
ORAL Standard : pacienți cu răspuns inadecvat la MTX			
Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX	Luna 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX	Luna 6	197	11***
Adalimumab 40 mg s.c. QOW + MTX	Luna 6	199	6*
Placebo + MTX	Luna 6	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 față de placebo, s.c.=subcutanat, QOW=la fiecare două săptămâni, N=număr de subiecți analizați, DAS28=Scorul de activitate a bolii 28 de articulații, VSH=viteza de sedimentare a hematiilor.

Răspuns radiografic

În ORAL Scan și ORAL Start, inhibarea progresiei deteriorării structurale a articulației a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare medie față de momentul inițial în mTSS și componentele sale, scorul de eroziune și scorul de îngustare a spațiului articular (JSN), în lunile 6 și 12.

În ORAL Scan, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi plus MTX ca terapie de fond a determinat o inhibare semnificativ mai mare a progresiei deteriorării structurale comparativ cu placebo plus MTX în lunile 6 și 12. Atunci când a fost administrat în doză de 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib plus

MTX a prezentat efecte similare asupra progresiei medii a deteriorării structurale (nesemnificativă statistic). Analiza scorurilor de eroziune și JSN a fost concordantă cu rezultatele totale.

În grupul placebo plus MTX, 78% dintre pacienți nu au avut nicio progresie radiografică (modificare mTSS mai mică sau egală cu 0,5) în luna 6 comparativ cu 89% și 87% dintre pacienții tratați cu tofacitinib 5 sau, respectiv, 10 mg (plus MTX) de două ori pe zi (ambele semnificative statistic față de placebo plus MTX).

În ORAL Start, tofacitinib în monoterapie a determinat o inhibare semnificativ mai mare a progresiei deteriorării structurale, comparativ cu MTX în lunile 6 și 12, așa cum se prezintă în Tabelul 10, ceea ce a fost de asemenea menținut și în luna 24. Analizele scorurilor de eroziune și JSN au fost concordante cu rezultatele generale.

În grupul MTX, 70% dintre pacienți nu au avut nicio progresie radiografică în luna 6 comparativ cu 83% și 90% dintre pacienții tratați cu tofacitinib 5 sau, respectiv, 10 mg de două ori pe zi, ambele semnificative față de MTX.

Tabelul 10: Modificări radiografice în lunile 6 și 12

	ORAL Scan: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX				
	Placebo + MTX N=139 Media (DS)^a	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX N=277 Media (DS)^a	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX Diferența medie față de placebo^b (ÎÎ)	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX N=290 Media (DS)^a	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX Diferența medie față de placebo^b (ÎÎ)
mTSS ^c					
Momentul inițial	33 (42) 0,5 (2,0)	31 (48) 0,1 (1,7)	- -0,3 (-0,7; 0,0)	37 (54) 0,1 (2,0)	- -0,4 (-0,8; 0,0)
Luna 6	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
Luna 12					
	ORAL Start: netratați anterior cu MTX				
	MTX N=168 Media (DS)^a	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=344 Media (DS)^a	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi Diferența medie față de MTX^d (ÎÎ)	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=368 Media (DS)^a	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi Diferența medie față de MTX^d (ÎÎ)
mTSS ^c					
Momentul inițial	16 (29) 0,9 (2,7)	20 (41) 0,2 (2,3)	- -0,7 (-1,0; -0,3)	19 (39) 0,0 (1,2)	- -0,8 (-1,2; -0,4)
Luna 6	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)
Luna 12					

^a DS = Deviație standard

^b Diferența dintre media celor mai mici pătrate: tofacitinib minus placebo (ÎÎ 95% = 95% interval de încredere)

^c Datele din luna 6 și luna 12 sunt modificări medii față de momentul inițial

^d Diferența dintre media celor mai mici pătrate: tofacitinib minus MTX (ÎÎ 95% = 95% interval de încredere)

Răspunsul funcției fizice și rezultate legate de starea de sănătate

Tofacitinib, în monoterapie sau în combinație cu MTX, a evidențiat îmbunătățiri ale funcției fizice, așa cum a fost măsurată cu HAQ-DI. Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 sau 10 mg de două ori pe zi au prezentat o îmbunătățire a funcției fizice semnificativ mai mare față de momentul inițial comparativ cu placebo în luna 3 (studiile ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard și ORAL Step) și în luna 6 (studiile ORAL Sync și ORAL Standard). Pacienții tratați cu tofacitinib 5 sau 10 mg de două ori pe zi au prezentat o îmbunătățire a funcției fizice semnificativ mai mare comparativ cu placebo încă din săptămâna 2 în ORAL Solo și ORAL Sync. Modificările HAQ-DI față de momentul inițial în studiile ORAL Standard, ORAL Step și ORAL Sync sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11: Modificarea mediei LS față de momentul inițial în HAQ-DI în luna 3

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: pacienți cu răspuns inadecvat la inhibitorul TNF			
N=118	N=117	N=125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + DMARD	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + DMARD	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + DMARD	
ORAL Sync: pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD			
N=147	N=292	N=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** p<0,0001, tofacitinib față de placebo + MTX, LS = cele mai mici pătrate, N = număr de pacienți, QOW = o dată la două săptămâni, NA = nu este cazul, HAQ-DI = Chestionarul de evaluare a stării de sănătate - indicele de dizabilitate

Calitatea vieții legată de starea de sănătate a fost evaluată cu Formularul scurt al chestionarului de sănătate (SF-36). Pacienții care au primit tofacitinib, fie 5 sau 10 mg de două ori pe zi au avut o îmbunătățire semnificativ mai mare față de momentul inițial comparativ cu placebo în toate cele 8 domenii, precum și în scorurile de sinteză ale componentei fizice și ale componentei mentale în luna 3 în ORAL Solo, ORAL Scan și ORAL Step. În ORAL Scan, la pacienții tratați cu tofacitinib îmbunătățirile medii ale SF-36 au fost menținute 12 luni.

Îmbunătățirea referitoare la oboseală a fost evaluată cu scorul evaluării funcționale a terapiei pentru o boală cronică-oboasă (FACIT-F) în luna 3, în toate studiile. Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 sau 10 mg de două ori pe zi au prezentat o reducere semnificativ mai mare a oboselii față de momentul inițial comparativ cu placebo, în toate cele 5 studii. În ORAL Standard și ORAL Scan, la pacienții tratați cu tofacitinib, îmbunătățirile medii ale FACIT-F au fost menținute pentru 12 luni.

Îmbunătățirea calității somnului a fost evaluată utilizând măsurătoarea scorurilor de sinteză pentru indicii tulburărilor de somn I și II din Studiul privind rezultatele medicale pentru tulburări de somn (MOS-Sleep) în luna 3, în toate studiile. Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 sau 10 mg de două ori pe zi au prezentat o îmbunătățire semnificativ mai mare față de momentul inițial pentru ambele scoruri, comparativ cu placebo, în ORAL Sync, ORAL Standard și ORAL Scan. În ORAL Standard și ORAL Scan, îmbunătățirile medii ale ambelor scoruri au fost menținute pentru 12 luni la pacienții tratați cu tofacitinib.

Menținerea răspunsurilor clinice

Menținerea efectului a fost evaluată cu ratele de răspuns ACR20, ACR50, ACR70, în studii cu o durată de până la doi ani. Modificările scorurilor medii HAQ-DI și DAS28-4(VSH) au fost menținute în ambele grupuri de tratament cu tofacitinib, până la sfârșitul studiilor.

Dovada persistenței eficacității tratamentului cu tofacitinib pentru o durată de până la 7 ani reiese de asemenea din datele din studiile în regim deschis de urmărire pe termen lung, unul în desfășurare și unul finalizat.

Artrita psoriazică

Eficacitatea și siguranța tofacitinib au fost evaluate în 2 studii de fază 3, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienți adulți cu APs activă (≥ 3 articulații tumefiate și ≥ 3 articulații dureroase). Pacienții trebuiau să aibă psoriazis în plăci activ la vizita de selecție. Pentru ambele studii criteriile de evaluare primare au fost rata de răspuns ACR20 și modificarea față de momentul inițial a scorului HAQ-DI în luna 3.

Studiul APs-I (OPAL BROADEN) a evaluat 422 de pacienți care au avut un răspuns anterior inadecvat (din cauza lipsei eficacității sau intoleranței) la un DMARDcs (MTX pentru 92,7% din pacienți); 32,7% din pacienții din acest studiu au avut un răspuns anterior inadecvat la > 1 DMARDcs sau 1 DMARDcs și un DMARD sintetic țintit (DMARDts). În OPAL BROADEN, tratamentul anterior cu un inhibitor de TNF nu a fost permis. A fost obligatoriu ca toți pacienții să aibă tratament concomitent cu 1 DMARDcs; 83,9% din pacienți au primit MTX concomitent, 9,5% din pacienți au primit concomitent sulfasalazină și 5,7% din pacienți au primit concomitent leflunomidă. Durata mediană a bolii APs a fost de 3,8 ani. La momentul inițial, 79,9% și, respectiv, 56,2% din pacienți au avut entezită și, respectiv, dactilită. Pacienții randomizați către tofacitinib au primit 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, timp de 12 luni. Pacienții randomizați către placebo au fost trecuți, în mod orb, în luna 3 fie pe tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și au primit tratament până în luna 12. Pacienții randomizați către adalimumab (brațul de control activ) au primit 40 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni, timp de 12 luni.

Studiul APs-II (OPAL BEYOND) a evaluat 394 de pacienți care au întrerupt tratamentul cu un inhibitor de TNF din cauza lipsei eficacității sau intoleranței; 36,0% au avut un răspuns anterior inadecvat la > 1 DMARD biologic. A fost obligatoriu ca toți pacienții să aibă tratament concomitent cu 1 DMARDcs; 71,6% din pacienți au primit MTX concomitent, 15,7% din pacienți au primit concomitent sulfasalazină și 8,6% din pacienți au primit concomitent leflunomidă. Durata mediană a bolii APs a fost de 7,5 ani. La momentul inițial, 80,7% și, respectiv, 49,2% din pacienți au avut entezită și, respectiv, dactilită. Pacienții randomizați către tofacitinib au primit 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, timp de 6 luni. Pacienții randomizați către placebo au fost trecuți, în mod orb, în luna 3 fie pe tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și au primit tratament până în luna 6.

Semne și simptome

Tratamentul cu tofacitinib a dus la îmbunătățiri semnificative ale unor semne și simptome ale APs, așa cum au fost evaluate de criteriile de răspuns ACR20 comparativ cu placebo în luna 3. Rezultatele de eficacitate pentru criteriile de evaluare importante ale studiului sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12: Proporția (%) de pacienți cu APs care au obținut răspuns clinic și modificarea medie față de momentul inițial în studiile OPAL BROADEN și OPAL BEYOND

	Pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD convențional sintetic ^a (netratați anterior cu TNFi)			Pacienți cu răspuns inadecvat la TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Grupa de tratament	Placebo	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Adalimumab 40 mg SC la 2 săptămâni	Placebo	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Luna 3	33%	50% ^{d,*}	52% [*]	24%	50% ^{d,***}
Luna 6	NC	59%	64%	NC	60%
Luna 12	NC	68%	60%	-	-
ACR50					
Luna 3	10%	28% ^{e,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
Luna 6	NC	38%	42%	NC	38%
Luna 12	NC	45%	41%	-	-
ACR70					
Luna 3	5%	17% ^{e,*}	19% [*]	10%	17%
Luna 6	NC	18%	30%	NC	21%
Luna 12	NC	23%	29%	-	-
ΔLEI ^f					
Luna 3	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
Luna 6	NC	-1,3	-1,3	NC	-1,5
Luna 12	NC	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
Luna 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
Luna 6	NC	-5,2	-5,4	NC	-6,0
Luna 12	NC	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
Luna 3	15%	43% ^{d,***}	39% ^{**}	14%	21%
Luna 6	NC	46%	55%	NC	34%
Luna 12	NC	56%	56%	-	-

* P nominal ≤ 0,05; ** p nominal < 0,001; *** p nominal < 0,0001 pentru tratamentul activ față de placebo în luna 3.

Abrevieri: BSA=suprafață corporală; ΔLEI=modificări față de momentul inițial ale Indicelui de entezită Leeds; ΔDSS= modificări față de momentul inițial ale Scorului de severitate a dactilitei; ACR20/50/70= Colegiul American de Reumatologie ≥ 20%, 50%, 70% îmbunătățire; DMARDcs=medicament antireumatic modificator al bolii convențional sintetic; N=număr de pacienți randomizați și tratați; NC=nu este cazul, deoarece datele pentru tratamentul placebo nu sunt disponibile dincolo de luna 3 pentru că s-a trecut de la placebo la tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi; SC q2w=subcutanat o dată la 2 săptămâni; TNFi= inhibitor al factorului de necroză tumorală; PASI=Suprafața afectată de psoriazis și indicele de severitate; PASI75= ≥ 75% îmbunătățire a PASI.

^a Răspuns inadecvat la cel puțin 1 DMARDcs din cauza lipsei eficacității și/sau intoleranței.

^b Răspuns inadecvat la cel puțin 1 TNFi din cauza lipsei eficacității și/sau intoleranței.

^c OPAL BEYOND a avut o durată de 6 luni.

^d Semnificație statistică obținută global la p ≤ 0,05 conform procedurii statistice pre-specificate de testare secvențială (step-down).

^e Semnificație statistică obținută în cadrul scorurilor ACR (ACR50 și ACR70) la p ≤ 0,05 conform procedurii statistice pre-specificate de testare secvențială (step-down).

^f Pentru pacienți cu scor la momentul inițial > 0.

^g Pentru pacienți cu BSA ≥ 3% și PASI > 0 la momentul inițial.

Atât pacienții netratați anterior cu inhibitor de TNF, cât și pacienții cu răspuns inadecvat la inhibitorul de TNF, care au fost tratați cu tofacitinib 5 mg BID au avut rate de răspuns ACR20 semnificativ mai mari comparativ cu placebo în luna 3. Evaluarea vârstei, sexului, rasei, activității bolii la momentul inițial și subtipului APs nu au identificat diferențe în răspunsul la tofacitinib. Numărul de pacienți cu artrită mutilantă sau cu implicare axială a fost prea mic pentru a permite o evaluare cu semnificație.

Au fost observate rate de răspuns ACR20 semnificative statistic cu tofacitinib 5 mg BID, în ambele studii încă din săptămâna 2 (prima evaluare posibilă după momentul inițial), comparativ cu placebo.

În OPAL BROADEN, răspunsul de Activitate Minimă a Bolii (MDA) a fost obținut de 26,2%, 25,5% și, respectiv, 6,7% dintre pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg BID, adalimumab și, respectiv, placebo (diferența între tratamentul cu tofacitinib 5 mg BID și placebo este de 19,5% [ÎI 95%: 9,9, 29,1]) în luna 3. În OPAL BEYOND, răspunsul MDA a fost obținut de 22,9% pacienți tratați cu tofacitinib 5 mg BID și, respectiv, 14,5% pacienți tratați cu placebo; totuși, tofacitinib 5 mg BID nu a obținut semnificația statistică nominală (diferența între tratament și placebo este de 8,4% [ÎI 95%: -1,0, 17,8] în luna 3).

Răspuns radiografic

În studiul OPAL BROADEN, progresia distrucției structurale a articulației a fost evaluată radiografic utilizând scorul Sharp Total modificat van der Heijde (mTSS) și proporția de pacienți cu progresie radiografică (creșterea mTSS față de momentul inițial mai mare de 0,5) a fost evaluată în luna 12. În luna 12, 96% dintre pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și, respectiv, 98% dintre pacienții cărora li s-a administrat adalimumab 40 mg subcutanat o dată la 2 săptămâni nu au avut progresie radiografică (creșterea mTSS față de momentul inițial mai mică sau egală cu 0,5).

Funcția fizică și calitatea vieții legată de starea de sănătate

Îmbunătățirea funcției fizice a fost măsurată cu HAQ-DI. Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au prezentat o îmbunătățire mai mare ($p \leq 0,05$) față de momentul inițial a funcției fizice comparativ cu placebo în luna 3 (vezi Tabelul 13).

Tabelul 13: Modificări față de momentul inițial ale scorului HAQ-DI în studiile pentru APs OPAL BROADEN și OPAL BEYOND

Grupa de tratament	Modificarea medie a celor mai mici pătrate față de momentul inițial în HAQ-DI				
	Pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD convențional sintetic ^a (netratați anterior cu TNFi)			Pacienți cu răspuns inadecvat la TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Adalimumab 40 mg SC la două săptămâni	Placebo	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi
N	104	107	106	131	129
Luna 3	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
Luna 6	NC	-0,45	-0,43	NC	-0,44
Luna 12	NC	-0,54	-0,45	NC	NC

* P nominal $\leq 0,05$; *** p nominal $< 0,0001$ pentru tratamentul activ față de placebo în luna 3.

Abrevieri: DMARD=medicament antireumatic modificator al bolii; HAQ-DI=Chestionarul de evaluare a stării de sănătate - indicele de dizabilitate; N= număr total de pacienți din analiza statistică; SC q2w= subcutanat o dată la 2 săptămâni; TNFi= inhibitor al factorului de necroză tumorală.

^a Răspuns inadecvat la cel puțin un DMARD convențional sintetic (DMARDcs) din cauza lipsei eficacității și/sau intoleranței.

^b Răspuns inadecvat la cel puțin un inhibitor TNF (TNFi) din cauza lipsei eficacității și/sau intoleranței.

^c Semnificație statistică obținută global la $p \leq 0,05$ conform procedurii statistice pre-specified de testare secvențială (step-down).

Rata de răspuns HAQ-DI (răspuns definit ca având o scădere față de momentul inițial de $\geq 0,35$) în luna 3, în studiile OPAL BROADEN și OPAL BEYOND, a fost de 53% și, respectiv, 50%, la pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, 31% și, respectiv, 28%, la pacienții cărora li s-a administrat placebo și 53% la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab 40 mg subcutanat o dată la 2 săptămâni (numai în OPAL BROADEN).

Calitatea vieții legată de starea de sănătate a fost evaluată prin SF-36v2, fatigabilitatea a fost evaluată prin FACIT-F. Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au prezentat îmbunătățire mai mare față de momentul inițial comparativ cu placebo pentru domeniul funcției fizice al SF-36v2, pentru scorul de sinteză al componentei fizice SF-36v2 și scorurile FACIT-F în luna 3 în

studiile OPAL BROADEN și OPAL BEYOND (p nominal $\leq 0,05$). Îmbunătățirile față de momentul inițial ale SF-36v2 și FACIT-F au fost menținute până în luna 6 (OPAL BROADEN și OPAL BEYOND) și luna 12 (OPAL BROADEN).

Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au prezentat o reducere mai mare a durerii artritice (așa cum a fost măsurată cu o scală analogă vizuală 0-100) față de momentul inițial, în săptămâna 2 (prima evaluare după momentul inițial) până în luna 3 comparativ cu placebo, în studiile OPAL BROADEN și OPAL BEYOND (p nominal $\leq 0,05$).

Colita ulcerativă

Eficacitatea și siguranța tofacitinib pentru tratamentul pacienților adulți cu CU activă, moderată până la severă (scor Mayo 6 până la 12, cu subscor de endoscopie ≥ 2 și subscor de sângerare rectală ≥ 1) au fost evaluate în 3 studii randomizate multicentrice, în regim dublu-orb, controlate cu placebo: 2 studii identice de inducție (OCTAVE Induction 1 și OCTAVE Induction 2), urmate de 1 studiu de menținere (OCTAVE Sustain). Pacienții înrolați aveau eșec terapeutic la cel puțin 1 tratament convențional, inclusiv corticosteroizi, imunomodulatoare și/sau un inhibitor al TNF. Au fost permise doze concomitente stabile de aminosalicilați și corticosteroizi administrați pe cale orală (doza zilnică de prednison sau echivalent de până la 25 mg), cu solicitarea de diminuare progresivă a corticosteroizilor până la întrerupere, cerută în interval de 15 săptămâni de la intrarea în studiul de menținere. Tofacitinib a fost administrat ca monoterapie (adică fără utilizarea concomitentă de biologice și imunosupresoare) pentru CU.

Tabelul 14 oferă informații suplimentare referitoare la designul relevant al studiului și la caracteristicile populației.

Tabelul 14: Studii clinice de fază 3 cu doze de Tofacitinib de 5 și 10 mg de două ori pe zi, la pacienți cu CU

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Grupe de tratament (Rata de randomizare)	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi Placebo (4:1)	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi Placebo (4:1)	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi Placebo (1:1:1)
Număr de pacienți înrolați	598	541	593
Durata studiului	8 săptămâni	8 săptămâni	52 de săptămâni
Criteriul primar de evaluare a eficacității	Remisie	Remisie	Remisie
Criterii secundare, esențiale de evaluare a eficacității	Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei	Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei	Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei Remisie susținută fără corticosteroizi în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial
Eșec anterior la TNFi	51,3%	52,1%	44,7%
Eșec anterior la corticosteroizi	74,9%	71,3%	75,0%
Eșec anterior la imunosupresoare	74,1%	69,5%	69,6%
Utilizare de corticosteroizi la momentul inițial	45,5%	46,8%	50,3%

Abrevieri: TNFi=inhibitor al factorului de necroză tumorală; CU= colită ulcerativă.

În mod suplimentar, siguranța și eficacitatea tofacitinib au fost evaluate într-un studiu de extensie pe termen lung, în regim deschis (OCTAVE Open). Pacienții care au încheiat 1 din studiile de inducție (OCTAVE Induction 1 sau OCTAVE Induction 2), dar care nu au obținut răspuns clinic sau pacienții care au încheiat sau s-au retras precoce din studiul de menținere (OCTAVE Sustain), din cauza eșecului la tratament, au fost eligibili pentru OCTAVE Open. Pacienții din studiile OCTAVE Induction 1 sau OCTAVE Induction 2, care nu au obținut răspuns clinic nici după 8 săptămâni în OCTAVE Open, au fost întreruși de la participarea în studiul OCTAVE Open. Diminuarea progresivă a corticosteroizilor a fost, de asemenea, cerută o dată cu intrarea în OCTAVE Open.

Date despre eficacitatea terapiei de inducție (OCTAVE Induction și OCTAVE Induction 2)

Criteriul de evaluare primar în studiile OCTAVE Induction 1 sau OCTAVE Induction 2 a fost proporția de pacienți aflați în remisie în săptămâna 8, iar criteriul de evaluare secundar esențial a fost proporția de pacienți cu îmbunătățire a aspectului endoscopic al mucoasei, în săptămâna 8. Remisia a fost definită ca remisie clinică (un scor Mayo total ≤ 2 , cu niciun subscor individual > 1) și subscorul de sângerare rectală de 0. Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca subscor endoscopic de 0 sau 1.

O proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a obținut remisia, îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei și răspunsul clinic în săptămâna 8, comparativ cu placebo, în ambele studii, după cum se arată în Tabelul 15.

Rezultatele de eficacitate bazate pe interpretările endoscopice în centrele de studiu au fost în concordanță cu rezultatele bazate pe interpretările centrale ale endoscopiei.

Tabelul 15: Proporția de pacienți care au îndeplinit criteriile de evaluare a eficacității în săptămâna 8 (OCTAVE Induction - Studiul 1 și OCTAVE Induction - Studiul 2)

Criteriul de evaluare	OCTAVE Induction - Studiul 1			
	Interpretarea centrală a endoscopiei		Interpretarea locală a endoscopiei	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi	Placebo	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi
	N=122	N=476	N=122	N=476
Remisie ^a	8,2%	18,5% [‡]	11,5%	24,8% [‡]
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei ^b	15,6%	31,3% [†]	23,0%	42,4%*
Normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei ^c	1,6%	6,7% [‡]	2,5%	10,9% [‡]
Răspuns clinic ^d	32,8%	59,9%*	34,4%	60,7%*
Criteriul de evaluare	OCTAVE Induction - Studiul 2			
	Interpretarea centrală a endoscopiei		Interpretarea locală a endoscopiei	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi	Placebo	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi
	N=112	N=429	N=112	N=429
Remisie ^a	3,6%	16,6% [†]	5,4%	20,7% [†]
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei ^b	11,6%	28,4% [†]	15,2%	36,4%*
Normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei ^c	1,8%	7,0% [‡]	0,0%	9,1% [‡]
Răspuns clinic ^d	28,6%	55,0%*	29,5%	58,0%*

* p<0,0001; † p<0,001; ‡ p<0,05.

N=număr de pacienți în setul analizat.

- a. Criteriul de evaluare primar: remisia a fost definită ca remisie clinică (un scor Mayo total ≤ 2 , cu niciun subscor individual > 1) și subscorul de sângerare rectală de 0.
- b. Criteriul de evaluare secundar esențial: îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca subscor endoscopic Mayo de 0 (normal sau boală inactivă) sau 1 (eritem, desen vascular redus).
- c. Normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca subscor endoscopic Mayo de 0.
- d. Răspunsul clinic a fost definit ca o scădere față de momentul inițial al scorului Mayo de ≥ 3 puncte și $\geq 30\%$, însoțită de o scădere a subscorului pentru sângerarea rectală de ≥ 1 punct sau subscorul absolut pentru sângerarea rectală de 0 sau 1.

În ambele subgrupuri de pacienți, cu sau fără eșec anterior la un inhibitor de TNF, o proporție mai mare de pacienți tratați cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a atins remisia și îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei în săptămâna 8, comparativ cu placebo. Această diferență de tratament a fost concordantă între cele 2 subgrupuri (Tabelul 16).

Tabelul 16. Proporția de pacienți care au atins criteriile primare și secundare esențiale de evaluare a eficacității la săptămâna 8, în subgrupurile cu tratament anterior cu un inhibitor de TNF (OCTAVE Induction - Studiul 1 și OCTAVE Induction - Studiul 2, interpretare centrală a endoscopiei)

OCTAVE Induction - Studiul 1		
Criteriul de evaluare	Placebo N=122	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=476
Remisie^a		
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF ^b	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei^c		
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF ^b	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)
OCTAVE Induction - Studiul 2		
Criteriul de evaluare	Placebo N=112	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=429
Remisie^a		
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF ^b	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei^c		
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF ^b	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)

TNF=factorul necrozei tumorale; N=număr de pacienți în setul analizat.

- a. Remisia a fost definită ca remisie clinică (un scor Mayo total ≤ 2 , cu niciun subscor individual > 1) și subscorul de sângerare rectală de 0.
- b. Inclusiv pacienți netratați anterior cu inhibitor de TNF
- c. Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca subscor endoscopic Mayo de 0 (normal sau boală inactivă) sau 1 (eritem, desen vascular redus).

Au fost observate diferențe semnificative încă din săptămâna 2, reprezentând cea mai timpurie vizită de studiu programată, și la fiecare vizită ulterioară, între tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și placebo

în ceea ce privește modificările față de momentul inițial ale sângerărilor rectale și frecvenței scaunelor și scorul Mayo parțial.

Terapia de menținere (OCTAVE Sustain)

Pacienții care au încheiat 8 săptămâni în 1 din studiile de inducție și au obținut răspuns clinic, au fost randomizați din nou în cadrul studiului OCTAVE Sustain; 179 din 593 (30,2%) de pacienți au fost în remisie la momentul inițial al studiului OCTAVE Sustain.

Criteriul de evaluare primar în studiul OCTAVE Sustain a fost proporția de pacienți în remisie la săptămâna 52. Cele 2 criterii de evaluare secundare esențiale au fost proporția de pacienți cu îmbunătățirea aspectului endoscopic la săptămâna 52 și proporția de pacienți aflați în remisie susținută fără corticosteroizi, atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52, în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial al studiului OCTAVE Sustain.

O proporție semnificativ mai mare de pacienți, atât din grupul de tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, cât și cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, a obținut următoarele obiective de studiu în săptămâna 52, comparativ cu placebo: remisie, îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei, normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei, menținerea răspunsului clinic, remisie în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial și remisie susținută fără corticosteroizi atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52, în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial, după cum se arată în Tabelul 17.

Tabelul 17: Proporția de pacienți care au atins obiectivele de evaluare a eficacității la săptămâna 52 (OCTAVE Sustain)

Criteriul de evaluare	Interpretarea centrală a endoscopiei			Interpretarea locală a endoscopiei		
	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=198	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=197	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=198	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=197
Remisie ^a	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei ^b	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
Normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei ^c	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
Menținerea răspunsului clinic ^d	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Remisie în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial ^{a,f}	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Remisie susținută fără corticosteroizi atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52, în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial ^{e,f}	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*

Criteriul de evaluare	Interpretarea centrală a endoscopiei			Interpretarea locală a endoscopiei		
	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=198	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=197	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=198	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=197
Remisie fără corticosteroizi în rândul pacienților cărora li se administrau corticosteroizi la momentul inițial ^{a,g}	10,9%	27,7% [†]	27,6% [†]	13,9%	32,7% [†]	31,0% [†]

* p<0,0001; **p<0,001; †p<0,05 pentru tofacitinib față de placebo.

N=număr de pacienți în setul analizat.

- a. Remisia a fost definită ca remisie clinică (un scor Mayo total ≤ 2 , cu niciun subscor individual > 1) și subscorul de sângerare rectală de 0.
- b. Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca subscor endoscopic Mayo de 0 (normal sau boală inactivă) sau 1 (eritem, desen vascular redus).
- c. Normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca subscor endoscopic Mayo de 0.
- d. Menținerea răspunsului clinic a fost definită de scăderea scorului Mayo cu ≥ 3 puncte și $\geq 30\%$ față de momentul inițial al studiului de inducție (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2), însoțită de o scădere a subscorului pentru sângerarea rectală de ≥ 1 punct sau subscorul pentru sângerarea rectală de 0 sau 1. Pacienții trebuiau să prezinte răspuns clinic la momentul inițial al studiului de menținere OCTAVE Sustain.
- e. Remisia susținută fără corticosteroizi a fost definită ca pacientul aflat în remisie și fără administrare de corticosteroizi timp de cel puțin 4 săptămâni anterior vizitei atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52.
- f. N=59 pentru placebo, N=65 pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, N=55 pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi.
- g. N=101 pentru placebo, N=101 pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, N=87 pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi.

În ambele subgrupuri de pacienți, cu sau fără eșec anterior la inhibitorul de TNF, o proporție mai mare de pacienți tratați fie cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, fie cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi au obținut următoarele criterii de evaluare în săptămâna 52 a OCTAVE Sustain, comparativ cu placebo: remisie, îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei sau remisie susținută fără corticosteroizi atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52, în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial (Tabelul 18). Această diferență de tratament față de placebo a fost similară între tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, în subgrupul de pacienți fără eșec anterior la inhibitorul de TNF. În subgrupul de pacienți cu eșec anterior la inhibitorul de TNF, diferența de tratament observată față de placebo a fost numeric mai mare pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi față de tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, cu 9,7 până la 16,7 puncte procentuale în cadrul criteriilor de evaluare primare și secundare esențiale.

Tabelul 18: Proporția de pacienți care au atins criteriile de evaluare primare și secundare esențiale de evaluare a eficacității la săptămâna 52 în subgrupul cu tratament anterior cu un inhibitor de TNF (OCTAVE Sustain, interpretarea centrală a endoscopiei)

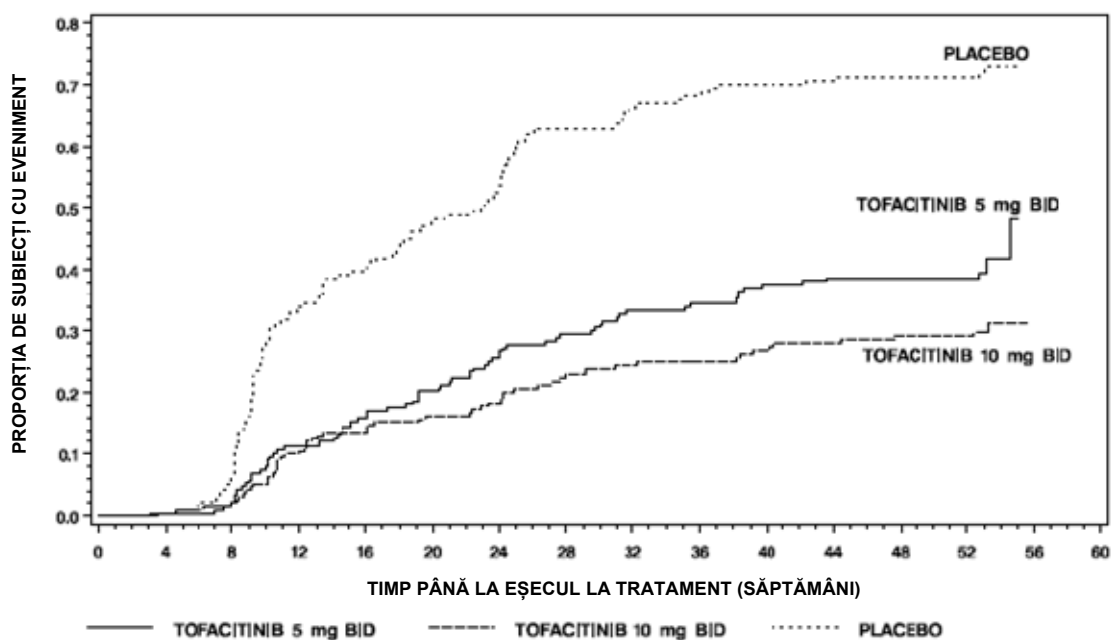
Criteriul de evaluare	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=198	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=197
Remisie^a			
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF ^b	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei^c			
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF ^b	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)
Remisie susținută fără corticosteroizi atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52, în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial^d			
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF ^b	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)

TNF=factorul necrozei tumorale; N=număr de pacienți în setul analizat.

- ^{a.} Remisia a fost definită ca remisie clinică (un scor Mayo total ≤ 2 , cu niciun subscor individual > 1) și subscorul de sângerare rectală de 0.
- ^{b.} Inclusiv pacienți netratați anterior cu inhibitor de TNF.
- ^{c.} Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca subscor endoscopic Mayo de 0 (normal sau boală inactivă) sau 1 (eritem, desen vascular redus).
- ^{d.} Remisia susținută fără corticosteroizi a fost definită ca pacientul aflat în remisie și fără administrare de corticosteroizi timp de cel puțin 4 săptămâni anterior vizitei atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52.

Proporția de pacienți din ambele grupuri cu tofacitinib care au avut eșec la tratament a fost mai scăzută comparativ cu placebo, în fiecare moment al studiului încă din săptămâna 8, reprezentând primul moment în care a fost evaluat eșecul la tratament, așa cum se arată în Figura 2.

Figura 2. Timpul până la eșecul la tratament în studiul de menținere OCTAVE Sustain (curbele Kaplan-Meier)



$p < 0,0001$ pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi față de placebo.

$p < 0,0001$ pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi față de placebo.

BID=de două ori pe zi.

Eșecul la tratament a fost definit drept o creștere a scorului Mayo de ≥ 3 puncte față de momentul inițial al studiului de menținere, însoțită de o creștere a subscorului de sângerare rectală cu ≥ 1 punct și o creștere a subscorului endoscopic de ≥ 1 punct, producând un subscor endoscopic absolut de ≥ 2 după un tratament minim de 8 săptămâni în studiu.

Rezultate legate de starea de sănătate și calitatea vieții

În studiile de inducție (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2), tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a demonstrat o mai mare îmbunătățire față de momentul inițial, a scorurilor de sinteză ale componentei fizice (PCS) și ale componentei mentale (MCS) și a tuturor celor 8 domenii ale SF-36, comparativ cu placebo. În studiul de menținere (OCTAVE Sustain), tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a demonstrat o menținere susținută a îmbunătățirii scorurilor PCS și MCS și a tuturor celor 8 domenii ale SF-36, în săptămâna 24 și săptămâna 52, comparativ cu placebo.

În studiile de inducție (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2), tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a demonstrat în săptămâna 8 o îmbunătățire mai mare față de momentul inițial, a scorului total și a tuturor celor 4 domenii ale Chestionarului de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ) (simptome intestinale, funcție sistemică, funcție emoțională și funcție socială), comparativ cu placebo. În studiul de menținere (OCTAVE Sustain), tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a demonstrat o menținere susținută a îmbunătățirii scorului total și a tuturor celor 4 domenii ale IBDQ în săptămâna 24 și săptămâna 52, comparativ cu placebo.

De asemenea, au fost observate îmbunătățiri ale chestionarului EuroQoL cu 5 dimensiuni (EQ-5D) și în diferite domenii ale chestionarului despre productivitatea muncii și afectarea activității (WPAI-UC), atât în studiile de inducție, cât și în cel de menținere, comparativ cu placebo.

Studiul de extensie în regim deschis (OCTAVE Open)

Pacienților care nu au obținut răspuns clinic în unul din studiile de inducție (OCTAVE Induction 1 sau OCTAVE Induction 2), după 8 săptămâni de tratament cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, li s-a permis să intre într-un studiu de extensie în regim deschis (OCTAVE Open). După 8 săptămâni

suplimentare de tratament cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în OCTAVE Open, 53% (154/293) dintre pacienți au obținut răspuns clinic și 14% (42/293) dintre pacienți au obținut remisia.

Pacienților care au obținut răspuns clinic în 1 din studiile de inducție (OCTAVE Induction 1 sau OCTAVE Induction 2) cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, dar au prezentat eșec la tratament după ce doza a fost redusă la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau ca urmare a întreruperii tratamentului în OCTAVE Sustain (de exemplu, au fost randomizați către placebo), li s-a crescut doza de tofacitinib la 10 mg de două ori pe zi în OCTAVE Open. După 8 săptămâni de tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în OCTAVE Open, remisia a fost obținută la 35% (20/58) dintre pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi în OCTAVE Sustain și la 40% (40/99) dintre pacienții cu întreruperea dozei în OCTAVE Sustain. În luna 12 în OCTAVE Open, 52% (25/48) și, respectiv, 45% (37/83) dintre acești pacienți au atins remisia.

În plus, în luna 12 a studiului OCTAVE Open, 74% (48/65) dintre pacienții care au atins remisia la sfârșitul studiului OCTAVE Sustain, fie cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, fie cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, au rămas în remisie în timp ce li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tofacitinib la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru artrită juvenilă idiopatică și pentru colita ulcerativă (vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul FC al tofacitinib este caracterizat prin absorbție rapidă (concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în interval de 0,5-1 oră), eliminare rapidă (timp de înjumătățire plasmatică de ~3 ore) și creșteri proporționale cu doza la expunerea sistemică. Concentrațiile din starea de echilibru sunt obținute în 24-48 ore, cu acumulare neglijabilă după administrarea de două ori pe zi.

Absorbție și distribuție

Tofacitinib este bine absorbit, cu o biodisponibilitate orală de 74%. Administrarea concomitentă a tofacitinib cu o masă cu conținut ridicat de lipide nu a determinat nicio schimbare a ASC, în timp ce C_{max} a fost redusă cu 32%. În studiile clinice, tofacitinib a fost administrat fără a ține cont de masă.

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție este de 87 l. Aproximativ 40% din tofacitinib circulant este legat de proteine plasmatice. Tofacitinib se leagă predominant de albumină și nu pare să se lege de glicoproteina acidă α_1 . Tofacitinib se distribuie egal între globulele roșii și plasmă.

Metabolizare și eliminare

Mecanismele de clearance pentru tofacitinib sunt aproximativ 70% metabolizare hepatică și 30% excreție renală a medicamentului nemodificat. Metabolizarea tofacitinib este mediată în principal de CYP3A4, cu o contribuție minoră a CYP2C19. Într-un studiu cu marcaj radioactiv care a inclus subiecți umani, mai mult de 65% din totalul radioactivității circulante a fost reprezentată de substanța activă nemodificată, cu restul de 35% atribuită celor 8 metaboliți, fiecare reprezentând mai puțin de 8% din radioactivitatea totală. Toți metaboliții au fost observați la speciile de animale și se anticipează că au mai puțin de 10 ori din potența tofacitinib pentru inhibarea JAK1/3. Nu au fost detectate dovezi de stereoconversie în probele umane. Activitatea farmacologică a tofacitinib este atribuită moleculei nemodificate. Tofacitinib nu este un inhibitor sau inductor al CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4) și nu este un inhibitor al UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 și UGT2B7). *In vitro*, tofacitinib este un substrat pentru MDR1, dar nu pentru proteina asociată rezistenței la terapie în cancerul de sân (BCRP), OATP1B1/1B3 sau OCT 1/2 și nu este un inhibitor al MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 sau MRP la concentrații semnificative clinic.

Farmacocinetica la pacienți

Activitatea enzimatică a enzimelor CYP este redusă la pacienții cu AR din cauza inflamației cronice. La pacienții cu AR, clearance-ul oral al tofacitinib nu variază în timp, indicând faptul că tratamentul cu tofacitinib nu normalizează activitatea enzimatică a CYP.

Analiza FC în populația de pacienți cu AR a arătat că expunerile sistemice (ASC) la tofacitinib în grupele extreme de greutate corporală (40 de kg, 140 de kg) au fost similare (în interval de 5%) cu cea a unui pacient de 70 de kg. S-a estimat că pacienții vârstnici, cu vârsta de 80 de ani, au o ASC cu mai puțin de 5% mai mare față de media vârstei de 55 de ani. S-a estimat că femeile au o ASC cu 7% mai scăzută comparativ cu bărbații. De asemenea, datele disponibile au arătat că nu există diferențe majore la ASC a tofacitinib între pacienții caucazieni, negri și asiatici. A fost observată o legătură aproximativ lineară între greutatea corporală și volumul de distribuție, ducând la concentrații maxime (C_{max}) mai mari și concentrații minime (C_{min}) mai reduse la pacienții cu o greutate corporală mai mică. Totuși, această diferență nu se consideră a fi clinic relevantă. Se estimează că variabilitatea între subiecți (coeficientul procentual al variației) a ASC la tofacitinib este de aproximativ 27%.

Rezultate de la analiza FC populațională la pacienții cu APs activă sau CU moderată până la severă au fost în concordanță cu cele de la pacienții cu AR.

Insuficiență renală

Subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) au avut ASC cu 37%, 43% și, respectiv, 123% mai mare comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2). La subiecții cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), contribuția dializei la clearance-ul total al tofacitinib a fost relativ mică. După o doză unică de 10 mg, ASC medie la subiecții cu IRST, pe baza concentrațiilor măsurate într-o zi fără dializă a fost cu aproximativ 40% (intervale de încredere 90%: 1,5-95%) mai mare comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. În studiile clinice, tofacitinib nu a fost evaluat la pacienți cu valori ale clearance-ului creatininei la momentul inițial (estimate prin ecuația Cockcroft-Gault) mai mici de 40 ml/min (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) și moderată (Child Pugh B) au avut ASC cu 3% și, respectiv, 65% mai mare comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. În studiile clinice, tofacitinib nu a fost evaluat la subiecții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) (vezi pct. 4.2 și 4.4) sau la pacienții depistați pozitivi pentru hepatita B sau C.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice, au fost observate efecte asupra sistemelor imunitar și hematopoietic, care au fost atribuite proprietăților farmacologice (inhibarea JAK) ale tofacitinib. La doze clinic relevante, au fost observate efecte secundare ale imunosupresiei, cum sunt infecțiile bacteriene și virale și limfomul. Limfomul a fost observat la 3 din 8 maimuțe adulte, la o expunere la tofacitinib de 6 sau 3 ori mai mare față de nivelul clinic (la om ASC pentru tofacitinib liber la o doză de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi) și la 0 din 14 maimuțe tinere la o expunere de 5 sau 2,5 ori mai mare față de nivelul clinic de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. La maimuțe nivelul de expunere la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL) pentru apariția limfoamelor a fost de aproximativ 1 sau 0,5 ori nivelul de expunere clinică de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. Alte constatări la doze care depășesc expunerile umane au inclus efecte asupra sistemelor hepatic și gastrointestinal.

Tofacitinib nu este mutagenic sau genotoxic, pe baza rezultatelor unei serii de teste *in vitro* și *in vivo* pentru mutații genetice și aberații cromozomiale.

Potențialul carcinogen al tofacitinib a fost evaluat într-un studiu de carcinogenitate de 6 luni, efectuat la șoareci transgenici rasH2 și într-un studiu de carcinogenitate de 2 ani, la șobolani. Tofacitinib nu a fost carcinogen la șoareci la expuneri de până la de 38 sau 19 ori nivelul de expunere clinică de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. Au fost observate tumori cu celule testiculare interstițiale (Leydig)

benigne la șobolani: tumorile cu celule Leydig benigne la șobolani nu se asociază cu un risc de tumori cu celule Leydig la om. Au fost observate hibernoame (neoplazie a țesutului adipos brun) la șobolanii femele, la expuneri mai mari sau egale cu de 83 sau 41 de ori nivelul de expunere clinică de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. Au fost observate timoame benigne la șobolanii femele, la de 187 sau 94 de ori nivelul de expunere clinică de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi.

S-a evidențiat faptul că tofacitinib este teratogen la șobolani și iepuri și că are efecte la șobolani, asupra fertilității feminine (rată scăzută de sarcini, scăderi ale numărului de corpi luteali, locuri de implantare și feți viabili și o creștere a resorbției precoce), asupra nașterii și dezvoltării peri/postnatale. Tofacitinib nu a avut efecte asupra fertilității masculine, motilității sau concentrației spermei. Tofacitinib a fost secretat în laptele șobolanilor femele care alăptează în concentrații de aproximativ 2 ori față de cele din ser, de la 1 până la 8 ore după administrarea dozei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

celuloză microcristalină
lactoză monohidrat
croscarmeloză sodică
stearat de magneziu

Stratul filmat

hipromeloză 6cP (E 464)
dioxid de titan (E171)
lactoză monohidrat
macrogol 3350
triacetină (E1518)
FD&C Blue #2/Lac aluminiu indigo carmin (E132) (numai pentru concentrația 10 mg)
FD&C Blue #1/Lac aluminiu albastru briliant FCF (E133) (numai pentru concentrația 10 mg)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original, flacon și/sau blister, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

XELJANZ 5 mg comprimate filmate

Flacoane din PEÎD cu desicant silicagel și capace cu sistem de închidere securizat pentru copii conținând 60 sau 180 comprimate filmate.

Blistere din folie de aluminiu/PVC/aluminiu conținând 14 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 56, 112 sau 182 comprimate filmate.

XELJANZ 10 mg comprimate filmate

Flacoane din PEÎD cu desicant silicagel și capace cu sistem de închidere securizat pentru copii conținând 60 sau 180 comprimate filmate.

Blistere din folie de aluminiu/PVC/aluminiu conținând 14 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 56, 112 sau 182 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 martie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea pe piață a Xeljanz în fiecare Stat Membru, DAPP trebuie să agreeze cu autoritatea națională competentă conținutul și formatul programului educațional, cuprinzând comunicatele de presă, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Obiectivul principal al programului este de creștere a conștientizării privind riscurile produsului, în mod specific cele cu privire la infecțiile grave, herpes zoster, tuberculoză (TBC) și alte infecții oportuniste, neoplazii, perforații gastro-intestinale, boală pulmonară interstițială și modificări ale rezultatelor testelor de laborator.

DAPP se va asigura că în fiecare Stat Membru în care Xeljanz este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății care pot prescrie și pacienții/apartenenții care vor utiliza Xeljanz au acces la/li se furnizează următorul pachet educațional:

- Material educațional pentru medic
- Pachet cu informații pentru pacient

- **Materialul educațional pentru medic trebuie să conțină:**
 - Rezumatul Caracteristicilor Produsului
 - Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății
 - Lista de verificare pentru medicul prescriptor
 - Cardul de avertizare a pacientului
 - O referință către site-ul cu materialul educațional și cardul de avertizare a pacientului

- **Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele elemente cheie:**
 - Informații relevante referitoare la aspectele de siguranță adresate de către Măsurile de Minimizare a Riscului (de exemplu, gravitate, severitate, frecvență, timpul până la debut, reversibilitatea reacțiilor adverse, dacă este cazul)
 - Detalii privind grupele de pacienți cu risc crescut pentru aspectele de siguranță adresate de către Măsurile de Minimizare a Riscului (de exemplu, contraindicații, factori de risc, risc crescut prin interacțiunile cu alt medicament)
 - Detalii privind modul de minimizare a aspectelor de siguranță adresate prin Măsurile de Minimizare a Riscului, prin monitorizare și gestionare adecvată (de exemplu, ce trebuie făcut, ce nu trebuie făcut și cine este mai probabil să fie impactat conform diferitelor scenarii, cum ar fi momentul limitării sau opririi prescrierii/ingestiei, modul de administrare a medicamentului, momentul creșterii/scăderii dozei conform rezultatelor testelor de laborator, semne și simptome)
 - Mesaje cheie care trebuie transmise în consilierea pacienților
 - Instrucțiuni privind modul de gestionare a posibilelor reacții adverse
 - Informații privind registrele BSRBR, ARTIS, RABBIT și BIODABASER și registrele din CU și importanța contribuției la acestea

- **Lista de verificare pentru medicul prescriptor trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:**
 - Lista testelor care trebuie efectuate în timpul consultației inițiale a pacientului
 - Schema de vaccinare care trebuie finalizată înainte de tratament
 - Comorbiditățile relevante pentru care este necesară precauție la administrarea Xeljanz și condițiile în care Xeljanz nu trebuie administrat
 - Lista de tratamente simultane care nu sunt compatibile cu tratamentul cu Xeljanz
 - Necesitatea discutării cu pacienții a riscurilor asociate cu utilizarea Xeljanz, în mod specific, cele cu privire la infecțiile grave, herpes zoster, tuberculoză (TBC) și alte infecții oportuniste, neoplazii, perforații gastro-intestinale, boală pulmonară interstițială și modificări ale rezultatelor testelor de laborator
 - Necesitatea monitorizării oricăror semne și simptome și a modificărilor testelor de laborator, pentru identificarea riscurilor mai sus menționate.

- **Cardul de avertizare a pacientului trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:**
 - Un mesaj de avertizare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care pot trata pacientul în orice moment, inclusiv în condiții de urgență, că pacientul utilizează Xeljanz
 - Tratamentul cu Xeljanz poate crește riscul de infecții și cancer de piele non-melanom
 - Pacienții trebuie să informeze profesioniștii din domeniul sănătății dacă urmează să li se administreze orice vaccin sau pacientele să rămână gravide
 - Semne și simptome ale următoarelor aspecte de siguranță și când să solicite sfatul unui profesionist din domeniul sănătății: infecții, reactivarea herpes zoster, cancer de piele non-

melanom, creșterea transaminazei și potențialul de lezare hepatică indusă de medicament, perforație gastro-intestinală, boală pulmonară interstițială, imunosupresie crescută când se utilizează în asociere cu biologice și imunosupresoare, inclusiv agenți de depleție ai limfocitelor B, risc crescut de reacții adverse când XELJANZ se administrează în asociere cu MTX, expunere crescută când XELJANZ se administrează în asociere cu inhibitori ai CYP3A4 și CYP2C19, efecte asupra sarcinii și fătului, utilizarea în timpul alăptării, efectul asupra eficacității vaccinării și utilizarea vaccinurilor cu virusuri vii/atenuate.

- Detaliile de contact ale medicului prescriptor
- **Site-ul centralizat** trebuie să conțină:
 - Materialul educațional în format digital
 - Cardul de avertizare a pacientului în format digital
- **Pachetul de informații pentru pacient** trebuie să conțină:
 - Prospectul
 - Cardul de avertizare a pacientului

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU AMBALAJUL CU BLISTERE DE 5 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 5 mg comprimate filmate
tofacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tofacitinib 5 mg (sub formă de tofacitinib citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate filmate
112 comprimate filmate
182 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1178/003 56 comprimate filmate
EU/1/17/1178/004 182 comprimate filmate
EU/1/17/1178/014 112 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

XELJANZ 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU COMPRIMATE 5 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 5 mg comprimate
tofacitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (sub formă de logo al deținătorului APP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, Jo, Vi, Sb, Du

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
ETICHETA PENTRU AMBALAJUL PRIMAR AL FLACONULUI DE 5 MG**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 5 mg comprimate filmate
tofacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tofacitinib 5 mg (sub formă de tofacitinib citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate
180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1178/001 60 comprimate filmate
EU/1/17/1178/002 180 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

XELJANZ 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU AMBALAJUL CU BLISTERE 10 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 10 mg comprimate filmate
tofacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tofacitinib 10 mg (sub formă de tofacitinib citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate filmate
112 comprimate filmate
182 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1178/007 56 comprimate filmate
EU/1/17/1178/008 112 comprimate filmate
EU/1/17/1178/009 182 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

XELJANZ 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU COMPRIMATE 10 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 10 mg comprimate
tofacitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (sub formă de logo al deținătorului APP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, Jo, Vi, Sb, Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA PENTRU AMBALAJ PRIMAR FLACON 10 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 10 mg comprimate filmate
tofacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tofacitinib 10 mg (sub formă de tofacitinib citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate
180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1178/005 60 comprimate filmate
EU/1/17/1178/006 180 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

XELJANZ 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient
XELJANZ 5 mg comprimate filmate
XELJANZ 10 mg comprimate filmate
tofacitinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Pe lângă acest prospect, medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea și Cardul de Avertizare a Pacientului, care conține informații importante de siguranță despre care va trebui să fiți informat înainte să vi se administreze XELJANZ și în timpul tratamentului cu XELJANZ. Păstrați la dumneavoastră acest Card de Avertizare a Pacientului.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este XELJANZ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați XELJANZ
3. Cum să luați XELJANZ
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează XELJANZ
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este XELJANZ și pentru ce se utilizează

XELJANZ este un medicament care conține substanța activă tofacitinib.

XELJANZ este utilizat pentru tratarea următoarelor boli inflamatorii:

- artrita reumatoidă
- artrita psoriazică
- colită ulcerativă

Artrita reumatoidă

XELJANZ este utilizat pentru a trata pacienții adulți cu artrită reumatoidă activă, moderată până la severă, o boală de lungă durată ce cauzează în principal durere și umflarea articulațiilor dumneavoastră.

XELJANZ este utilizat împreună cu metotrexat când tratamentul anterior pentru artrită reumatoidă nu a fost suficient sau nu a fost bine tolerat. De asemenea, XELJANZ poate fi luat în monoterapie, în acele cazuri în care tratamentul cu metotrexat nu este tolerat sau când tratamentul cu metotrexat nu este recomandat.

S-a demonstrat că XELJANZ reduce durerea și umflarea articulațiilor și îmbunătățește abilitatea de a efectua activitățile zilnice atunci când este administrat în monoterapie sau împreună cu metotrexat.

Artrita psoriazică

XELJANZ este utilizat pentru a trata o afecțiune numită artrită psoriazică. Această afecțiune este o boală inflamatorie a articulațiilor, adesea însoțită de psoriazis. Dacă aveți artrită psoriazică activă, vi se va administra mai întâi un alt medicament pentru a vă trata artrita psoriazică. Dacă nu răspundeți suficient de bine sau dacă medicamentul nu este tolerat, vi se poate administra XELJANZ pentru a reduce semnele și simptomele de artrită psoriazică activă și a îmbunătăți abilitatea de a efectua activitățile zilnice.

XELJANZ este utilizat împreună cu metotrexat pentru a trata pacienții adulți cu artrită psoriazică activă.

Colita ulcerativă

Colita ulcerativă este o boală inflamatorie a intestinului gros. XELJANZ este utilizat pentru a reduce semnele și simptomele de colită ulcerativă, atunci când nu ați răspuns suficient de bine sau nu ați tolerat tratamentele anterioare pentru colita ulcerativă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați XELJANZ

Nu luați XELJANZ:

- dacă sunteți alergic la tofacitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți o infecție severă cum este o infecție a sistemului circulator sau tuberculoză activă
- dacă ați fost informat că aveți probleme severe de ficat, inclusiv ciroză (cicatrici ale ficatului)
- dacă sunteți gravidă sau alăptați

Dacă nu sunteți sigur referitor la orice informație furnizată mai sus, vă rugăm să-l contactați pe medicul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați XELJANZ, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă credeți că aveți o infecție sau aveți simptomele unei infecții, cum sunt febră, transpirație, frisoane, dureri musculare, tuse, scurtare a respirației, flegmă nouă sau modificări ale flegmei, pierdere în greutate, piele sau inflamații calde sau roșii sau dureroase pe corpul dumneavoastră, dificultate sau durere la înghițit, diaree sau durere de stomac, arsură la urinat sau urinat mai frecvent decât normal, senzație de mare oboseală
- dacă aveți orice afecțiune care vă crește șansele de infecție (de exemplu, diabet, HIV/SIDA sau un sistem imunitar slăbit)
- dacă aveți orice tip de infecție, sunteți tratat pentru orice infecție sau dacă aveți infecții care continuă să revină. Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă vă simțiți bolnav. XELJANZ poate reduce capacitatea corpului dumneavoastră de a răspunde la infecții și poate înrăutăți o infecție existentă sau să crească șansa de a face o nouă infecție
- dacă aveți tuberculoză sau ați avut în trecut tuberculoză sau dacă ați avut contact apropiat cu cineva cu tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru tuberculoză înainte de a începe tratamentul cu XELJANZ și vă poate retesta în timpul tratamentului.
- dacă aveți orice boală de plămâni cronică
- dacă aveți probleme cu ficatul
- dacă aveți sau ați avut hepatită B sau hepatită C (virusuri care afectează ficatul). Virusul poate deveni activ în timp ce luați XELJANZ. Medicul dumneavoastră poate face analize de sânge pentru hepatită înainte să începeți tratamentul cu XELJANZ și în timp ce luați XELJANZ
- dacă ați avut vreodată orice tip de cancer. XELJANZ vă poate crește riscul pentru anumite cancere. La pacienții tratați cu XELJANZ au fost raportate limfom și alte cancere (cum sunt cancerul pulmonar, mamar, melanom, prostatic sau pancreatic). Dacă dezvoltați cancer în timpul tratamentului cu XELJANZ, medicul dumneavoastră va decide dacă să opriți tratamentul cu XELJANZ
- dacă prezentați un risc crescut de a dezvolta cancer de piele, medicul dumneavoastră v-ar putea recomanda examinări regulate ale pielii în timpul tratamentului cu XELJANZ

- dacă ați avut diverticulită (un tip de inflamație a intestinului gros) sau ulcere la stomac sau intestine (vezi pct. 4)
- dacă aveți probleme cu rinichii
- dacă intenționați să vă vaccinați, spuneți medicului dumneavoastră. Anumite tipuri de vaccinuri nu trebuie administrate atunci când luați XELJANZ. Înainte de a începe să luați XELJANZ trebuie să fiți la zi cu toate vaccinările recomandate. Medicul dumneavoastră va decide dacă este nevoie să vă vaccinați pentru herpes zoster.
- dacă aveți probleme cardiace, tensiune arterială crescută sau colesterol crescut

Analize suplimentare de monitorizare

Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze analize de sânge înainte de a începe să luați XELJANZ și după 4 până la 8 săptămâni de tratament, și apoi la fiecare 3 luni, pentru a stabili dacă aveți un număr scăzut de globule albe (neutrofile sau limfocite) sau un număr scăzut de globule roșii (anemie).

Nu trebuie să luați XELJANZ dacă numărul dumneavoastră de globule albe (neutrofile sau limfocite) sau numărul de globule roșii este prea scăzut. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul dumneavoastră cu XELJANZ pentru a reduce riscul de infecție (numărul de globule albe) sau anemia (numărul de globule roșii).

De asemenea, medicul dumneavoastră poate să efectueze alte analize, de exemplu să verifice concentrațiile de colesterol din sângele dumneavoastră sau să monitorizeze sănătatea ficatului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră trebuie să testeze concentrațiile dumneavoastră de colesterol la 8 săptămâni după ce ați început să luați XELJANZ. Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze periodic teste hepatice.

Vârstnici

Există o rată mai mare de infecții la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare. Spuneți medicului dumneavoastră de îndată ce observați orice semne sau simptome de infecție.

Pacienți asiatici

Există o rată mai mare de zona zoster la pacienții japonezi și coreeni. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați orice vezicule dureroase pe pielea dumneavoastră.

Puteți, de asemenea, să aveți un risc mai mare pentru anumite probleme pulmonare. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați orice dificultăți de respirație.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea XELJANZ la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și beneficiile XELJANZ la copii sau adolescenți nu au fost încă stabilite .

XELJANZ împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

XELJANZ poate fi utilizat în asociere cu metotrexat sau uneori în monoterapie atunci când este utilizat pentru a trata artrita reumatoidă. În general, au apărut mai puține reacții adverse când XELJANZ a fost utilizat în monoterapie pentru artrita reumatoidă.

Unele medicamente nu trebuie luate cu XELJANZ. Dacă sunt luate cu XELJANZ, acestea ar putea să modifice concentrația de XELJANZ din corpul dumneavoastră, iar doza de XELJANZ ar putea necesita ajustarea. Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați alte medicamente (luate oral) care conțin oricare din următoarele substanțe active:

- antibiotice, cum sunt claritromicină și rifampicină, utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene
- fluconazol, ketoconazol, clotrimazol, itraconazol și voriconazol, utilizate pentru a trata infecțiile fungice

XELJANZ nu se recomandă pentru utilizarea concomitentă cu medicamente care deprimă sistemul imunitar, inclusiv terapiile biologice specifice (anticorpi), cum sunt cele care inhibă factorul de necroză tumorală, interleukina-17, interleukina-12/interleukina-23, anti-integrine și imunosupresivele chimice puternice, inclusiv azatioprină, mercaptopurină, ciclosporină și tacrolimus. Administrarea XELJANZ cu aceste medicamente vă poate crește riscul de reacții adverse, inclusiv de infecție.

Infecțiile grave pot apărea mai frecvent la persoanele cărora li se administrează, de asemenea, corticosteroizi (de exemplu, prednison).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți o femeie la vârsta fertilă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu XELJANZ și timp de cel puțin 4 săptămâni după ultima doză.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. XELJANZ nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă rămâneți gravidă în timp ce luați XELJANZ.

Dacă luați XELJANZ și alăptați, trebuie să întrerupeți alăptarea până când vorbiți cu medicul dumneavoastră despre întreruperea tratamentului cu XELJANZ.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

XELJANZ nu are efect sau are un efect limitat asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

XELJANZ conține lactoză

XELJANZ 5 mg comprimate filmate conține lactoză, aproximativ 59 mg în fiecare comprimat și XELJANZ 10 mg comprimate filmate conține lactoză, aproximativ 119 mg în fiecare comprimat. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite zaharuri, contactați-l pe medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați XELJANZ

Acest medicament v-a fost dat dumneavoastră și supravegheat de către un medic specialist care știe cum să trateze afecțiunea dumneavoastră.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Artrita reumatoidă

Doza recomandată este de 5 mg de două ori pe zi.

Artrita psoriazică

Doza recomandată este de 5 mg de două ori pe zi.

Colita ulcerativă

- Doza recomandată este de 10 mg de două ori pe zi, timp de 8 săptămâni, urmată de 5 mg de două ori pe zi.
- Medicul dumneavoastră poate decide să extindă tratamentul inițial cu 10 mg de două ori pe zi pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (în total 16 săptămâni), urmată de 5 mg de două ori pe zi.
- Medicul dumneavoastră poate decide să întrerupă XELJANZ dacă XELJANZ nu funcționează pentru dumneavoastră în interval de 16 săptămâni.
- Pentru pacienții cărora li s-au administrat anterior medicamente biologice pentru a trata colita ulcerativă (cum sunt cele care blochează activitatea factorului de necroză tumorală în organism),

și aceste medicamente nu au funcționat, medicul poate decide să continue administrarea a 10 mg de două ori pe zi. Medicul vă va spune dacă această situație se aplică pentru dumneavoastră.

- Dacă menținerea XELJANZ 5 mg de două ori pe zi nu a funcționat pentru dumneavoastră, medicul dumneavoastră poate decide să crească doza la 10 mg de două ori pe zi.
- Dacă tratamentul este întrerupt, medicul dumneavoastră poate decide să reînceapă tratamentul.

Încercați să vă luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi (un comprimat dimineața și un comprimat seara).

Medicul dumneavoastră poate reduce doza dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii sau dacă vi s-au prescris anumite alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate, de asemenea, opri temporar sau permanent tratamentul dumneavoastră dacă testele dumneavoastră de sânge arată o scădere a numărului de globule albe sau roșii.

XELJANZ se administrează pe cale orală. Puteți să luați XELJANZ cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult XELJANZ decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie, spuneți **imediat** medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să luați XELJANZ

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Luați următorul comprimat la ora obișnuită și continuați ca înainte.

Dacă încetați să luați XELJANZ

Nu trebuie să încetați să luați XELJANZ fără să discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele pot să fie grave și să necesite asistență medicală.

Posibile reacții adverse grave

În cazuri rare, infecția vă poate pune viața în pericol.

Dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse trebuie să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Semnele infecțiilor grave (frecvent) includ

- febră și frisoane
- tuse
- vezicule pe piele
- durere de stomac
- dureri de cap persistente

Semnele reacțiilor alergice (rare) includ

- senzație de apăsare în piept
- respirație șuierătoare
- amețeală severă sau stare de confuzie
- umflare a buzelor, limbii sau gâtului
- urticarie (mâncărime pe piele sau erupție trecătoare pe piele)

Semnele problemelor de stomac (mai puțin frecvent: ulcere sau perforații în stomacul dumneavoastră sau în intestine) includ

- febră
- durere de stomac sau durere abdominală
- sânge în fecale
- modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal

Perforații în stomac sau intestine au apărut mai des la persoanele care au luat, de asemenea, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau corticosteroizi (de exemplu, prednison).

Alte reacții adverse care au fost observate cu XELJANZ sunt enumerate mai jos.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): infecție pulmonară (pneumonie și bronșită), zona zoster (herpes zoster), infecții ale nasului, gâtului sau traheii (nazofaringită), gripă, sinuzită, infecție a vezicii urinare (cistită), gât inflamă (faringită), enzime musculare crescute în sânge (semn al unor probleme ale mușchiului), durere de stomac (burtă) (care poate fi de la inflamația mucoasei stomacului), vărsături, diaree, stare de rău (greață), indigestie, entorsă articulară, număr scăzut de globule roșii (anemie), febră, fatigabilitate (oboseală), umflare a picioarelor și a mâinilor, durere de cap, tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială), tuse, erupție trecătoare pe piele.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): tuberculoză, infecție renală, infecție a pielii, herpes simplex sau stomatită herpetică (herpes bucal), număr scăzut de globule albe, valori crescute ale enzimelor ficatului în sânge (semn al unor probleme ale ficatului), creatinină sangvină crescută (un posibil semn al unor probleme renale), colesterol crescut, creștere în greutate, deshidratare, întindere musculară, durere de mușchi și articulații, tendinită, umflare a articulațiilor, sensibilitate neobișnuită, somn insuficient, congestie a sinusurilor, dificultăți de respirație, roșeață a pielii, mâncărime, ficat gras, inflamația dureroasă a micilor umflături ale mucoasei intestinului dumneavoastră (diverticulită), infecții virale, infecții virale afectând intestinul, unele tipuri de cancer de piele (tipurile non-melanom).

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane): infecție a sângelui (sepsis), tuberculoză diseminată implicând oasele și alte organe, alte infecții neobișnuite, infecții articulare.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane): tuberculoză implicând creierul și măduva spinării, meningită.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează XELJANZ

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că pe comprimate sunt prezente semne vizibile de deteriorare (de exemplu, sunt sparte sau decolorate).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține XELJANZ

XELJANZ 5 mg comprimate filmate

- Substanța activă este tofacitinib.
- Fiecare comprimat filmat de 5 mg conține tofacitinib 5 mg (sub formă de tofacitinib citrat).
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, lactoză monohidrat (vezi pct. 2), croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, hipromeloză 6cP (E464), dioxid de titan (E171), macrogol 3350 și triacetină (E1518).

-

XELJANZ 10 mg comprimate filmate

- Substanța activă este tofacitinib.
- Fiecare comprimat filmat de 10 mg conține tofacitinib 10 mg (sub formă de tofacitinib citrat).
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, lactoză monohidrat (vezi pct. 2), croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, hipromeloză 6cP (E464), dioxid de titan (E171), macrogol 3350, triacetină (E1518), FD&C Blue #2/ Lac aluminiu indigo carmin (E132) și FD&C Blue #1/ Lac aluminiu albastru brilliant FCF (E133).

Cum arată XELJANZ și conținutul ambalajului

Comprimatul filmat de XELJANZ 5 mg este de culoare albă și are aspect rotund.

Comprimatul filmat de XELJANZ 10 mg este de culoare albastră și are aspect rotund.

XELJANZ 5 mg comprimate filmate

Comprimatele sunt furnizate în blistere conținând 14 comprimate. Fiecare cutie conține 56, 112 sau 182 comprimate și fiecare flacon conține 60 sau 180 comprimate.

XELJANZ 10 mg comprimate filmate

Comprimatele sunt furnizate în blistere conținând 14 comprimate. Fiecare cutie conține 56, 112 sau 182 comprimate și fiecare flacon conține 60 sau 180 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma 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 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

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

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.