

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

XELJANZ 5 mg filmsko obložene tablete
XELJANZ 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

XELJANZ 5 mg filmsko obložene tablete

Ena 5 mg filmsko obložena tableta vsebuje tofacitinibjev citrat v količini, ki ustreza 5 mg tofacitiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 59,44 mg laktoze.

XELJANZ 10 mg filmsko obložene tablete

Ena 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje tofacitinibjev citrat v količini, ki ustreza 10 mg tofacitiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 118,88 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Tofacitinib 5 mg filmsko obložene tablete

Bela, okrogla tableta premera 7,9 mm, z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni in "JKI 5" na drugi strani.

Tofacitinib 10 mg filmsko obložene tablete

Modra, okrogla tableta premera 9,5 mm, z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni in "JKI 10" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Tofacitinib je v kombinaciji z metotreksatom (MTX – *Methotrexate*) indiciran za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa (RA) pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali ali imajo intoleranco na enega ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Tofacitinib je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance na MTX ali kadar zdravljenje z MTX ni primerno (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Psoriatični artritis

Tofacitinib je v kombinaciji z MTX indiciran za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa (PsA) pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali ali imajo intoleranco na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom (DMARD – *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*) (glejte poglavje 5.1).

Ulcerozni kolitis

Tofacitinib je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z zmernim do hudim aktivnim ulceroznim kolitisom (UK), ki so se nezadostno odzvali, so se prenehali odzivati ali so imeli intoleranco na običajno zdravljenje ali biološko zdravilo (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem stanj, za katera je tofacitinib indiciran.

Odmerjanje

Revmatoidni artritis in psoriatični artritis

Priporočeni odmerek je 5 mg dvakrat na dan.

Prilagajanje odmerka

Pri uporabi v kombinaciji z MTX prilagajanje odmerka ni potrebno.

Ulcerozni kolitis

Priporočeni odmerek je 10 mg peroralno dvakrat na dan za 8-tedensko indukcijsko zdravljenje in 5 mg dvakrat na dan za vzdrževalno zdravljenje.

Bolniki, ki po 8 tednih ne dosežejo ustrezne koristi zdravljenja, lahko indukcijski odmerek 10 mg dvakrat na dan prejemajo še dodatnih 8 tednov (skupno torej 16 tednov), čemur sledi 5 mg dvakrat na dan za vzdrževalno zdravljenje. Indukcijsko zdravljenje s tofacitinibom je treba prekiniti pri vsakem bolniku, pri katerem po 16 tednih ne opazimo nobene koristi zdravljenja.

Pri nekaterih bolnikih, kot so tisti, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje z antagonistom tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF) neučinkovito, je treba razmisliti o nadaljnji uporabi odmerka 10 mg dvakrat na dan za vzdrževalno zdravljenje, da bi ohranili korist zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, pri katerih se odziv na vzdrževalno zdravljenje s 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan zmanjša, je lahko koristno povečanje odmerka na 10 mg dvakrat na dan.

Pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje s tofacitinibom, lahko zmanjšamo odmerek kortikosteroidov in/ali prekinemo zdravljenje z njimi v skladu s standardno oskrbo.

Ponovno zdravljenje pri UK

Če zdravljenje s tofacitinibom prekinemo, lahko razmislimo o ponovni uvedbi zdravljenja z njim. Če se bolnik preneha odzivati, lahko razmislimo o ponovnem indukcijskem zdravljenju z 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan. Obdobje prekinitve zdravljenja je v kliničnih preskušanjih trajalo največ 1 leto. Učinkovitost lahko ponovno dosežemo z 8-tedenskim zdravljenjem z odmerkom 10 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Prekinitev zdravljenja

Če se pri bolniku pojavi resna okužba, je treba zdravljenje s tofacitinibom prekiniti, dokler okužba ni obvladana.

Za obvladovanje z odmerkom povezanih nenormalnih rezultatov laboratorijskih preiskav, vključno z limfopenijo, nevtropenijo in anemijo, bo odmerjanje morda treba prekiniti. Priporočila glede začasne ali trajne prekinitve zdravljenja so odvisna od stopnje resnosti nenormalnosti laboratorijskih preiskav, kot je opisano v preglednicah 1, 2 in 3 spodaj (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenja ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z absolutnim številom limfocitov (ALC – *Absolute Lymphocyte Count*), manjšim od 750 celic/mm³.

Preglednica 1: Majhno absolutno število limfocitov

Majhno absolutno število limfocitov (ALC) (glejte poglavje 4.4)	
Laboratorijska vrednost (celic/mm³)	Priporočilo
ALC večje ali enako 750	Odmerek je treba vzdrževati.
ALC 500-750	Pri vztrajnem (2 zaporedni vrednosti v tem razponu pri rutinskem merjenju) zmanjšanju v tem razponu je treba odmerjanje zmanjšati ali prekiniti, dokler ni ALC večje od 750. Pri bolnikih, ki prejemajo 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, je treba odmerek zmanjšati na 5 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih, ki prejemajo 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, je treba odmerjanje prekiniti. Ko je ALC večje od 750, je treba zdravljenje nadaljevati, kot je klinično primerno.
ALC manjše od 500	Če je laboratorijska vrednost potrjena s ponovnim testiranjem v 7 dneh, je treba zdravljenje prekiniti.

Zdravljenja ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC – *Absolute Neutrophil Count*), manjšim od 1.000 celic/mm³.

Preglednica 2: Majhno absolutno število nevtrofilcev

Majhno absolutno število nevtrofilcev (ANC) (poglavje 4.4)	
Laboratorijska vrednost (celic/mm³)	Priporočilo
ANC večje od 1.000	Odmerek je treba vzdrževati.
ANC 500-1.000	Pri vztrajnem (2 zaporedni vrednosti v tem razponu pri rutinskem merjenju) zmanjšanju v tem razponu je treba odmerjanje zmanjšati ali prekiniti, dokler ni ANC večje od 1.000. Pri bolnikih, ki prejemajo 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, je treba odmerek zmanjšati na 5 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih, ki prejemajo 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, je treba odmerjanje prekiniti. Ko je ANC večje od 1.000, je treba zdravljenje nadaljevati, kot je klinično primerno.
ANC manjše od 500	Če je laboratorijska vrednost potrjena s ponovnim testiranjem v 7 dneh, je treba zdravljenje prekiniti.

Zdravljenja ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z vrednostjo hemoglobina, manjšo od 9 g/dl.

Preglednica 3: Majhna vrednost hemoglobina

Majhna vrednost hemoglobina (poglavje 4.4)	
Laboratorijska vrednost (g/dl)	Priporočilo
zmanjšanje za 2 g/dl ali manj in vrednost večja od ali enaka 9,0 g/dl	Odmerek je treba vzdrževati.
zmanjšanje za več kot 2 g/dl ali vrednost manjša od 8,0 g/dl (potrjeno s ponovnim testiranjem)	Odmerjanje je treba prekiniti, dokler se vrednosti hemoglobina ne normalizirajo.

Medsebojna delovanja z drugimi zdravili

Pri bolnikih, ki prejemajo močne zaviralce citokroma P450 (CYP) 3A4 (npr. ketokonazol), in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo 1 ali več zdravil, ki zmerno zavirajo CYP3A4 in hkrati močno zavirajo CYP2C19 (npr. flukonazol) (glejte poglavji 4.4 in 4.5), je treba skupni dnevni odmerek tofacitiniba zmanjšati za polovico, kot sledi:

- pri bolnikih, ki prejemajo 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, je treba odmerek zmanjšati na 5 mg enkrat na dan,
- pri bolnikih, ki prejemajo 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, je treba odmerek zmanjšati na 5 mg dvakrat na dan.

Posebne skupine bolnikov*Starejši*

Pri bolnikih, starih 65 let in več, prilagajanje odmerka ni potrebno. Podatki pri bolnikih, starih 75 let in več, so omejeni.

*Okvara jeter***Preglednica 4: Prilagajanje odmerka pri okvari jeter**

Okvara jeter	Razvrstitev	Prilagajanje odmerka
blaga	Child-Pugh A	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
zmerna	Child-Pugh B	Če je indicirani odmerek v primeru normalnega delovanja jeter 5 mg dvakrat na dan, je treba odmerek zmanjšati na 5 mg enkrat na dan. Če je indicirani odmerek v primeru normalnega delovanja jeter 10 mg dvakrat na dan, je treba odmerek zmanjšati na 5 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2).
huda	Child-Pugh C	Tofacitiniba se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Preglednica 5: Prilaganje odmerka pri okvari ledvic

Okvara ledvic	Očistek kreatinina	Prilaganje odmerka
blaga	50-80 ml/min	Prilaganje odmerka ni potrebno.
zmerna	30-49 ml/min	Prilaganje odmerka ni potrebno.
huda	< 30 ml/min	Če je indicirani odmerek v primeru normalnega delovanja ledvic 5 mg dvakrat na dan, je treba odmerek zmanjšati na 5 mg enkrat na dan. Če je indicirani odmerek v primeru normalnega delovanja ledvic 10 mg dvakrat na dan, je treba odmerek zmanjšati na 5 mg dvakrat na dan. Bolniki s hudo okvaro ledvic morajo tudi po hemodializi še naprej jemati zmanjšani odmerek (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tofacitiniba pri otrocih, starih od 0 do manj kot 18 let, nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Tofacitinib dajemo peroralno s hrano ali brez nje.

Bolnikom, ki imajo težave s požiranjem, se lahko tablete tofacitiniba zdrobi in jih vzamejo z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivna tuberkuloza (TB), resne okužbe, kot je sepsa, ali oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).
- Huda okvara jeter (glejte poglavje 4.2).
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kombinacija z drugimi zdravili

Uporabe tofacitiniba v kombinaciji z biološkimi zdravili, kot so antagonisti TNF, antagonisti interleukina (IL)-1R, antagonisti IL-6R, monoklonska protitelesa proti CD20, antagonisti IL-17, antagonisti IL-12/IL-23, antagonisti integrinov in selektivni modulatorji kostimulacije, ter močnimi imunosupresivi, kot so azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin in takrolimus, niso preučevali, zato se je zaradi možnosti zvečane imunosupresije in zvečanega tveganja za okužbo kombinaciji treba izogibati.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z RA je bila pri kombinaciji tofacitiniba z MTX incidenca neželenih učinkov večja kot pri monoterapiji s tofacitinibom.

Uporabe tofacitiniba v kombinaciji z zaviralci fosfodiesteraze tipa 4 v kliničnih preskušanjih tofacitiniba niso preučevali.

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli tofacitinib, so poročali o resnih in včasih smrtnih okužbah z bakterijskimi, mikobakterijskimi, invazivnimi glivičnimi, virusnimi in drugimi oportunističnimi patogeni. Tveganje za oportunistične okužbe je večje v azijskih geografskih regijah (glejte poglavje 4.8). Bolniki z revmatoidnim artritisom, ki jemljejo kortikosteroide, so lahko dovzetni za okužbe.

Zdravljenja s tofacitinibom se ne sme uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno z lokaliziranimi okužbami.

Pred začetkom zdravljenja s tofacitinibom je treba pretehtati tveganja in koristi zdravljenja pri bolnikih:

- s ponavljajočimi se okužbami,
- z resnimi ali oportunističnimi okužbami v anamnezi,
- ki so bivali na območjih z endemičnimi mikozami ali so tja potovali,
- z osnovnimi stanji, ki lahko zvečajo dovzetnost za okužbe.

Med zdravljenjem s tofacitinibom in po njem je treba bolnike skrbno spremljati glede pojava znakov in simptomov okužb. Če se pri bolniku pojavi resna okužba, oportunistična okužba ali sepsa, je treba zdravljenje prekiniti. Bolniku, pri katerem se med zdravljenjem s tofacitinibom pojavi nova okužba, je treba nemudoma opraviti celovito diagnostično obravnavo, primerno za imunoinkompetentnega bolnika, uvesti ustrezno protimikrobno zdravljenje in bolnika skrbno spremljati.

Ker je incidenca okužb v populacijah starejših in diabetikov na splošno večja, je pri zdravljenju starejših bolnikov in bolnikov z diabetesom potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Tveganje za okužbo je lahko večje z naraščanjem stopnje limfopenije, zato je treba pri ocenjevanju tveganja za okužbo pri posameznem bolniku upoštevati število limfocitov. Kriteriji za prekinitve zdravljenja in spremljanje limfopenije so opisani v poglavju 4.2.

Tuberkuloza

Pred začetkom zdravljenja s tofacitinibom je treba pretehtati tveganja in koristi zdravljenja pri bolnikih:

- ki so bili izpostavljeni TB,
- ki so bivali na območjih z endemično TB ali so tja potovali.

Pred uporabo tofacitiniba in med njo, skladno z veljavnimi smernicami, je treba bolnike pregledati ter testirati glede latentne ali aktivne okužbe.

Bolnike z latentno TB, pri katerih je test pozitiven, je treba pred začetkom uporabe tofacitiniba zdraviti s standardnimi zdravili za zdravljenje mikobakterijskih okužb.

Pred uporabo tofacitiniba je treba pretehtati tudi možnost zdravljenja tuberkuloze pri bolnikih z negativnim testom na TB, ki imajo latentno ali aktivno TB v anamnezi in pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega poteka zdravljenja; ali pri katerih je bil test negativen, vendar imajo dejavnike tveganja za okužbo s TB. Pri odločanju o ustreznosti uvedbe zdravljenja TB pri posameznem bolniku se je priporočljivo posvetovati z zdravnikom specializiranim za zdravljenje TB. Bolnike je treba skrbno spremljati glede pojava znakov in simptomov TB. To velja tudi za bolnike, pri katerih je bil test na latentno okužbo s TB pred začetkom zdravljenja negativen.

Reaktivacija virusov

V kliničnih preskušanjih s tofacitinibom so poročali o reaktivaciji virusov in primerih reaktivacije herpes virusa (npr. herpes zoster). Opazili so, da je pri bolnikih, zdravljenih s tofacitinibom, tveganje za herpes zoster večje pri:

- japonskih ali korejskih bolnikov,
- bolnikov z ALC, manjšim od 1.000 celic/mm^3 (glejte poglavje 4.2),

- bolnikov z dolgotrajnim RA, ki so predhodno prejeli dva ali več bioloških imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (DMARD),
- bolnikov, ki se zdravijo z odmerkom 10 mg dvakrat na dan.

Vpliv tofacitiniba na reaktivacijo kroničnega virusnega hepatitisa ni znan. Bolniki, pri katerih je bil presejalni test za hepatitis B ali C pozitiven, so bili izključeni iz kliničnih preskušanj. Pred začetkom zdravljenja s tofacitinibom je treba opraviti presejanje za virusni hepatitis skladno s kliničnimi smernicami.

Maligne in limfoproliferativne bolezni

Pred uvedbo zdravljenja je treba pri bolnikih z maligno boleznijo ali malignimi boleznimi v anamnezi, z izjemo uspešno zdravljenega nemelanomskega kožnega raka (NMSC – *Non-Melanoma Skin Cancer*), ali pri razmisleku o nadaljevanju zdravljenja s tofacitinibom pri bolnikih, pri katerih se pojavi malignost, pretehtati tveganja in koristi zdravljenja s tofacitinibom. Tofacitinib lahko vpliva na naravno odpornost bolnika proti malignim obolenjem.

Pri bolnikih, zdravljenih s tofacitinibom, so opazili limfome. Pri bolnikih z RA, zlasti tistih z zelo aktivno boleznijo, je lahko tveganje za razvoj limfoma večje (tudi do nekajkrat) kot pri splošni populaciji. Učinek tofacitiniba na razvoj limfoma ni znan.

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila so opazili druge maligne bolezni, med drugim pljučnega raka, raka dojke, melanom, raka prostate in raka trebušne slinavke.

Učinek zdravljenja s tofacitinibom na razvoj in potek malignih bolezni ni znan.

Nemelanomski kožni rak

Pri bolnikih, zdravljenih s tofacitinibom, so opazili primere NMSC. Tveganje za NMSC je lahko večje pri bolnikih, ki se zdravijo z 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, kot pri bolnikih, ki se zdravijo s 5 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih z zvečanim tveganjem za kožnega raka so priporočljivi redni pregledi kože (glejte preglednico 6 v poglavju 4.8).

Intersticijska pljučna bolezen

Previdnost je priporočljiva tudi pri bolnikih s kroničnimi pljučnimi boleznimi v anamnezi, saj so lahko bolj dovzetni za okužbe. Pri bolnikih, ki so tofacitinib prejeli v kliničnih preskušanjih za RA in v obdobju trženja zdravila, so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (nekateri od njih s smrtnim izidom), čeprav vloga zaviranja Janusovih kinaz (JAK) pri teh primerih ni znana. Tveganje za intersticijsko pljučno bolezen je večje pri bolnikih azijske rase z RA, zato je pri zdravljenju teh bolnikov potrebna previdnost.

Perforacije prebavil

V kliničnih preskušanjih so poročali o primerih perforacij prebavil, čeprav vloga zaviranja JAK v teh primerih ni znana. Pri bolnikih, pri katerih je tveganje za perforacijo prebavil lahko zvečano (npr. pri bolnikih z divertikulitisom v anamnezi in bolnikih, ki sočasno uporabljajo kortikosteroide in/ali nesteroidna protivnetna zdravila), je treba tofacitinib uporabljati previdno. Bolnike, pri katerih se na novo pojavijo trebušni znaki in simptomi, je treba takoj pregledati za zgodnje odkrivanje perforacij prebavil.

Srčno-žilno tveganje

Bolniki z RA in PsA imajo zvečano tveganje za nastanek srčno-žilnih bolezni. Pri bolnikih, ki se zdravijo s tofacitinibom, je treba dejavnike tveganja (npr. hipertenzijo, hiperlipidemijo) obravnavati kot del standardne oskrbe.

Jetrni encimi

Zdravljenje s tofacitinibom je bilo pri nekaterih bolnikih povezano z zvečano incidenco zvečanja vrednosti jetrnih encimov (glejte Testi jetrnih encimov v poglavju 4.8). Pri razmisleku o uvedbi zdravljenja s tofacitinibom pri bolnikih z zvečanimi vrednostmi alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST) je potrebna previdnost, zlasti ob uvedbi v kombinaciji s potencialno hepatotoksičnimi zdravili, kot je MTX. Po uvedbi zdravljenja sta priporočljiva rutinsko spremljanje jetrnih testov in takojšnja raziskava vzrokov kakršnegakoli opaženega zvečanja vrednosti jetrnih encimov z namenom odkrivanja morebitnih primerov z zdravilom povzročene poškodbe jeter. Ob sumu na z zdravilom povzročeno poškodbo jeter je treba prekiniti z dajanjem tofacitiniba, dokler ta diagnoza ni izključena.

Preobčutljivost

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih preobčutljivosti na zdravilo, povezanih z uporabo tofacitiniba. Alergijske reakcije so vključevale angioedem in urtikarijo; pojavile so se resne reakcije. Če se pojavi resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje s tofacitinibom nemudoma prekiniti.

Laboratorijski parametri

Limfociti

Zdravljenje s tofacitinibom je bilo povezano z zvečano incidenco limfopenije v primerjavi s placebom. Število limfocitov, manjše od 750 celic/mm^3 , je bilo povezano z zvečano incidenco resnih okužb. Pri bolnikih s potrjenim številom limfocitov, manjšim od 750 celic/mm^3 , uvedba ali nadaljevanje zdravljenja s tofacitinibom nista priporočljivi. Število limfocitov je treba določiti ob izhodišču in nato na vsake 3 mesece. Za priporočene prilagoditve glede na število limfocitov glejte poglavje 4.2.

Nevtrofilci

Zdravljenje s tofacitinibom je bilo povezano z zvečano incidenco nevtropenije (manj kot 2.000 celic/mm^3) v primerjavi s placebom. Pri bolnikih z absolutnim številom nevtrofilcem (ANC), manjšim od 1.000 celic/mm^3 , uvedba zdravljenja s tofacitinibom ni priporočljiva. Vrednost ANC je treba določiti ob izhodišču, po 4-8 tednih in nato na vsake 3 mesece. Za priporočene prilagoditve glede na vrednost ANC glejte poglavje 4.2.

Hemoglobin

Zdravljenje s tofacitinibom so povezali z znižanji ravni hemoglobina. Zdravljenja s tofacitinibom ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z vrednostjo hemoglobina, manjšo od 9 g/dl . Vrednost hemoglobina je treba določiti ob izhodišču, po 4-8 tednih in nato na vsake 3 mesece. Za priporočene prilagoditve glede na vrednost hemoglobina glejte poglavje 4.2.

Spremljanje lipidov

Zdravljenje s tofacitinibom je bilo povezano z zvečanjem vrednosti lipidnih parametrov, kot so celokupni holesterol, holesterol lipoproteinov nizke gostote (LDL) in holesterol lipoproteinov visoke gostote (HDL). Na splošno so največje učinke opazili v 6 tednih. Vrednosti lipidnih parametrov je treba oceniti 8 tednov po uvedbi zdravljenja s tofacitinibom. Bolnike je treba obravnavati skladno s kliničnimi smernicami za zdravljenje hiperlipidemije. Zvečanje vrednosti celokupnega holesterola in holesterola LDL, povezano z uporabo tofacitiniba, je na ravni pred zdravljenjem mogoče znižati z zdravljenjem s statini.

Cepjenja

Pred začetkom zdravljenja s tofacitinibom je priporočljivo pri vseh bolnikih opraviti vsa cepljenja skladno z veljavnimi smernicami za cepljenje. Živih cepiv ni priporočljivo dajati sočasno s tofacitinibom. Pri odločitvi o uporabi živih cepiv pred zdravljenjem s tofacitinibom je treba upoštevati predhodno imunopresijo pri posameznem bolniku.

Razmisлити je treba o profilaktičnem cepljenju proti pasovcu, zlasti pri bolnikih z dolgotrajnim RA, ki so predhodno prejeli dva ali več bioloških DMARD. Živo cepivo proti pasovcu smejo prejeti le bolniki s potrjeno anamnezo noric ali bolniki, ki so seropozitivni na virus noric (VZV – *Varicella zoster virus*). Če je anamneza noric dvomljiva ali nezanesljiva, je priporočljivo izvesti test na protitelesa proti VZV.

Cepljenje z živimi cepivi je treba opraviti najmanj 2 tedna, po možnosti pa 4 tedne pred začetkom zdravljenja s tofacitinibom ali v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje v povezavi z imunomodulatorji. Ni podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi na bolnike, ki prejemajo tofacitinib.

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

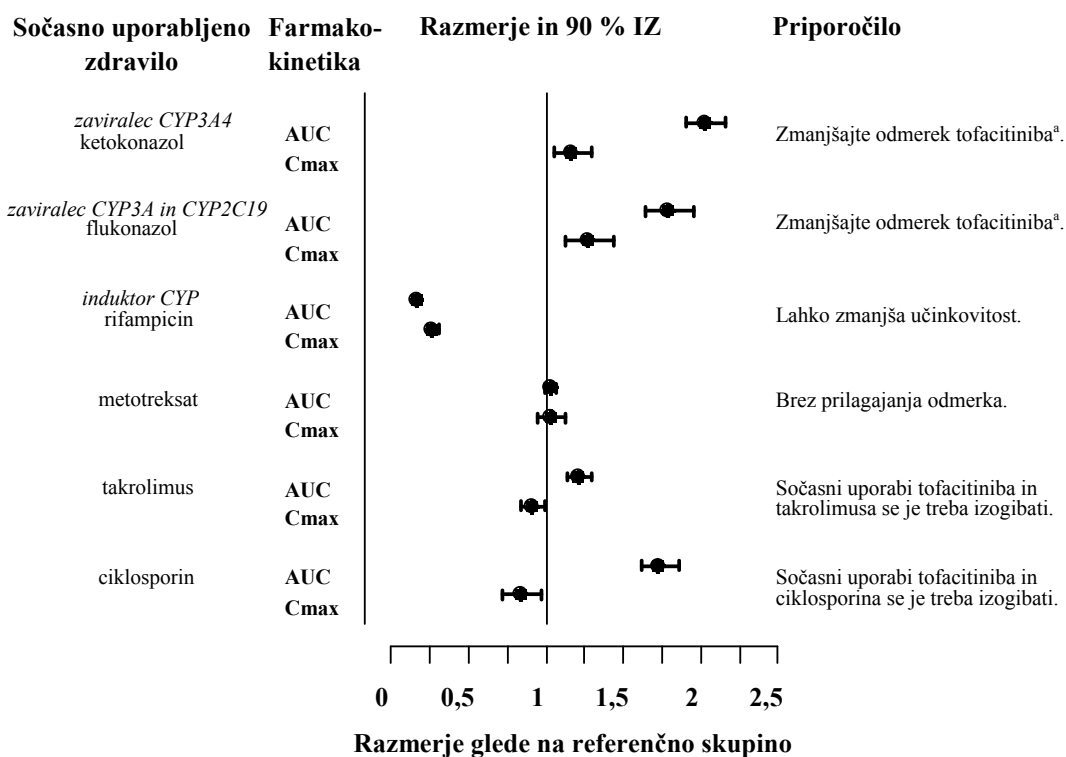
Možnost vpliva drugih zdravil na farmakokinetiko tofacitiniba

Tofacitinib se presnavlja preko CYP3A4, zato je medsebojno delovanje z zdravili, ki zavirajo ali inducirajo CYP3A4, verjetno. Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola) ali kadar sočasna uporaba enega ali več zdravil (npr. flukonazola) povzroči tako zmerno zaviranje CYP3A4 kot tudi močno zaviranje CYP2C19, se izpostavljenost tofacitinibu zveča (glejte poglavje 4.2).

Pri sočasni uporabi močnih induktorjev CYP (npr. rifampicina) se izpostavljenost tofacitinibu zmanjša. Ni verjetno, da bi sami zaviralci CYP2C19 ali P-glikoprotein pomembno spremenili farmakokinetiko tofacitiniba.

Sočasna uporaba ketokonazola (močan zaviralec CYP3A4), flukonazola (zmeren zaviralec CYP3A4 in močan zaviralec CYP2C19), takrolimusa (šibek zaviralec CYP3A4) in ciklosporina (zmeren zaviralec CYP3A4) je zvečala vrednost AUC tofacitiniba, medtem ko je rifampicin (močan induktor CYP) zmanjšal vrednost AUC tofacitiniba. Sočasna uporaba tofacitiniba in močnih induktorjev CYP (npr. rifampicina) lahko povzroči izgubo ali zmanjšanje kliničnega odziva (glejte sliko 1). Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 in tofacitiniba ni priporočljiva. Sočasna uporaba ketokonazola in flukonazola je zvečala vrednost C_{max} tofacitiniba, medtem ko so takrolimus, ciklosporin in rifampicin zmanjšali vrednost C_{max} tofacitiniba. Pri bolnikih z RA sočasna uporaba 15-25 mg MTX enkrat na teden ni imela učinka na farmakokinetiko tofacitiniba (glejte sliko 1).

Slika 1. Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko tofacitiniba



Opomba: referenčna skupina je skupina, ki je prejela samo tofacitinib.

^a Pri bolnikih, ki prejema 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, je treba odmerek zmanjšati na 5 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih, ki prejema 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, je treba odmerek zmanjšati na 5 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Možnost vpliva tofacitiniba na farmakokinetiko drugih zdravil

Sočasna uporaba tofacitiniba pri zdravih prostovoljkih ni imela vpliva na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov, levonorgestrela in etinilestradiola.

Pri bolnikih z RA je sočasna uporaba tofacitiniba in 15-25 mg metotreksata enkrat na teden zmanjšala vrednost AUC MTX za 10 %, vrednost C_{max} MTX pa za 13 %. Spremembe individualnega odmerjanja MTX zaradi zmanjšanja izpostavljenosti MTX niso potrebne.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih in dobro nadzorovanih študij uporabe tofacitiniba pri nosečnicah niso izvedli. Ugotovili so, da je tofacitinib teratogen pri podganah in kuncih ter da vpliva na kotitev in peri-/postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Uporaba tofacitiniba med nosečnostjo je iz previdnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da morajo med zdravljenjem s tofacitinibom in vsaj še 4 tedne po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se tofacitinib izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Tofacitinib se je izločal v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Uporaba tofacitiniba med dojenjem je iz previdnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Formalnih študij o morebitnih učinkih na plodnost pri človeku niso izvedli. Pri podganah je tofacitinib zmanjšal plodnost samic, ne pa tudi plodnosti samcev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tofacitinib nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Revmatoidni artritis

Najpogostejši resni neželeni učinki so bile resne okužbe (glejte poglavje 4.4). Najpogostejše resne okužbe, o katerih so poročali pri zdravljenju s tofacitinibom, so vključevale pljučnico, celulitis, herpes zoster, okužbe sečil, divertikulitis in apendicitis. Med oportunističnimi okužbami so pri zdravljenju s tofacitinibom poročali o TB in drugih mikobakterijskih okužbah, okužbi s kriptokokom, histoplazmozi, kandidozi požiralnika, multidermatomalnem herpes zostru, citomegalovirusu, okužbah z virusom BK in listeriozi. Pri nekaterih bolnikih bolezen ni bila lokalizirana, ampak razširjena. Pojavijo se lahko tudi druge resne okužbe, o katerih v kliničnih preskušanjih niso poročali (npr. kokcidiodomikoza).

Neželeni učinki, o katerih so v prvih 3 mesecih v nadzorovanih kliničnih preskušanjih najpogosteje poročali, so bili glavobol, okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis, diareja, navzea in hipertenzija (glejte preglednico 6, Neželeni učinki zdravila na podlagi trajanj vseh študij).

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje v prvih 3 mesecih dvojno slepih, s placebom ali MTX nadzorovanih preskušanj, je bil 3,8 % pri bolnikih, ki so prejeli tofacitinib. Najpogostejši okužbi, zaradi katerih so prekinili zdravljenje, sta bili herpes zoster in pljučnica.

Psoriatični artritis

Na splošno je bil varnostni profil, ki so ga opazili pri bolnikih z aktivnim PsA, zdravljenih s tofacitinibom, skladen z varnostnim profilom, ki so ga opazili pri bolnikih z RA, zdravljenih s tofacitinibom.

Ulcerozni kolitis

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnikih, ki so v preskušanjih indukcijskega zdravljenja prejeli 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, so bili glavobol, nazofaringitis, navzea in artralgiya.

V preskušanjih indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja so bili najpogostejši resni neželeni učinki v skupinah, ki so jih zdravili s tofacitinibom in placebom, iz skupine boleznih prebavil in okužb, najpogostejši resni neželeni učinek pa je bil poslabšanje UK.

Na splošno je bil varnostni profil, ki so ga opazili pri bolnikih z UK, zdravljenih s tofacitinibom, skladen z varnostnim profilom zdravila za indikacijo RA.

Preglednica neželenih učinkov

V spodnji preglednici navedeni neželeni učinki zdravila so iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z RA, PsA in UK in so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so

opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj razvrstitve pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6: Neželeni učinki zdravila

Organski sistem	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	Redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	Zelo redki $< 1/10.000$	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni	pljučnica, gripa, herpes zoster, okužba sečil, sinuzitis, bronhitis, nazofaringitis, faringitis	tuberkuloza, divertikulitis, pielonefritis, celulitis, herpes simpleks, virusni gastroenteritis, virusna okužba	sepsa, urosepsa, diseminirana TB, nekrotizirajoči fasciitis, bakteriemija, stafilokokna bakteriemija, pljučnica zaradi okužbe s <i>Pneumocystis jirovecii</i> , pnevmokokna pljučnica, bakterijska pljučnica, encefalitis, atipična mikobakterijska okužba, okužba s citomegalovirusom, bakterijski artritis	tuberkuloza osrednjega živčevja, kriptokokni meningitis, okužba s kompleksom <i>Mycobacterium avium</i>	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		nemelanomski kožni rak			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	levkopenija, limfopenija, nevtropenija			
Bolezni imunskega sistema					preobčutljivost na zdravilo*, angioedem*, urtikarija*
Presnovne in prehranske motnje		dislipidemija, hiperlipidemija, dehidracija			
Psihiatrične motnje		nespečnost			
Bolezni živčevja	glavobol	parestezija			
Žilne bolezni	hipertenzija				
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	dispneja, kongestija sinusov			
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu, bruhanje, diareja, navzea, gastritis, dispepsija				

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		jetrna steatoza			
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	eritem, pruritus			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	mišično-skeletna bolečina, otekanje sklepov, tendinitis			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, periferni edem, utrujenost				
Preiskave	zvečanje vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi	zvečanje vrednosti jetrnih encimov, zvečanje vrednosti transaminaz, nenormalni izvidi testov jetrne funkcije, zvečanje vrednosti gama-glutamiltransferaze, zvečanje vrednosti kreatinina v krvi, zvečanje vrednosti holesterola v krvi, zvečanje vrednosti lipoproteinov nizke gostote, zvečanje telesne mase			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		nateg ligamenta, nateg mišic			

* Podatki iz spontanah poročanj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Splošne okužbe

Revmatoidni artritis

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih 3. faze je bila stopnja okužb v 0-3 mesecih 16,2 % (100 bolnikov) v skupini, ki je prejela monoterapijo s 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan (skupno 616 bolnikov), in 17,9 % (115 bolnikov) v skupini, ki je prejela monoterapijo z 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan (skupno 642 bolnikov), v primerjavi z 18,9 % (23 bolnikov) v skupini, ki je prejela placebo (skupno 122 bolnikov). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih 3. faze, v katerih so bolniki prejeli osnovno zdravljenje z DMARD, je bila stopnja okužb v 0-3 mesecih 21,3 % (207 bolnikov) v skupini, ki je prejela 5 mg tofacitiniba in DMARD dvakrat na dan (skupno 973 bolnikov), in 21,8 % (211 bolnikov) v skupini, ki je prejela 10 mg tofacitiniba in DMARD dvakrat na dan (skupno 969 bolnikov), v primerjavi z 18,4 % (103 bolniki) v skupini, ki je prejela placebo in DMARD (skupno 559 bolnikov).

Najpogosteje poročane okužbe so bile okužbe zgornjih dihal (3,7 %) in nazofaringitis (3,2 %).

V vsej izpostavljeni populaciji bolnikov, pri kateri so preučevali dolgoročno varnost (skupno 4.867 bolnikov), je bila celokupna incidenca okužb pri bolnikih, ki so prejeli tofacitinib, 46,1 bolnika z

dogodki na 100 bolnikov-let (43,8 bolnika z dogodki pri odmerku 5 mg dvakrat na dan in 47,2 bolnika z dogodki pri odmerku 10 mg dvakrat na dan). Pri bolnikih, ki so prejeli monoterapijo (skupno 1.750), je bila pri odmerku 5 mg dvakrat na dan incidenca 48,9 bolnika z dogodki na 100 bolnikov-let, pri odmerku 10 mg dvakrat na dan pa 41,9 bolnika z dogodki na 100 bolnikov-let. Pri bolnikih, ki so prejeli osnovno zdravljenje z DMARD (skupno 3.117), je bila pri odmerku 5 mg dvakrat na dan incidenca 41,0 bolnika z dogodki na 100 bolnikov-let, pri odmerku 10 mg dvakrat na dan pa 50,3 bolnika z dogodki na 100 bolnikov-let.

Ulcerozni kolitis

V randomiziranih 8-tedenskih preskušanih indukcijskega zdravljenja 2./3. faze je bil delež bolnikov z okužbami 21,1 % (198 bolnikov) v skupini, ki je prejela 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, v primerjavi s 15,2 % (43 bolnikov) v skupini, ki je prejela placebo. V randomiziranem 52-tedenskem preskušanju vzdrževalnega zdravljenja 3. faze je bil delež bolnikov z okužbami 35,9 % (71 bolnikov) v skupini, ki je prejela 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in 39,8 % (78 bolnikov) v skupini, ki je prejela 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, v primerjavi s 24,2 % (48 bolnikov) v skupini, ki je prejela placebo.

V vseh preskušanih zdravljenja s tofacitinibom je bila okužba, o kateri so najpogosteje poročali, nazofaringitis, ki se je pojavil pri 18,2 % bolnikov (211 bolnikov).

V vseh preskušanih zdravljenja s tofacitinibom je bila celokupna stopnja incidence okužb 60,3 dogodka na 100 bolnikov-let (vključevala je 49,4 % bolnikov; skupno 572 bolnikov).

Resne okužbe

Revmatoidni artritis

V 6- in 24-mesečnem nadzorovanem kliničnem preskušanju je bila stopnja resnih okužb v skupini, ki je prejela monoterapijo s 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, 1,7 bolnika z dogodki na 100 bolnikov-let. V skupini, ki je prejela monoterapijo z 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, je bila stopnja 1,6 bolnika z dogodki na 100 bolnikov-let, v skupini, ki je prejela placebo, je bila stopnja 0 dogodkov na 100 bolnikov-let, v skupini, ki je prejela MTX, pa je bila stopnja 1,9 bolnika z dogodki na 100 bolnikov-let.

V 6-, 12- ali 24-mesečnih preskušanih je bila stopnja resnih okužb 3,6 bolnika z dogodki na 100 bolnikov-let v skupini, ki je prejela 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan in DMARD, in 3,4 bolnika z dogodki na 100 bolnikov-let v skupini, ki je prejela 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan in DMARD, v primerjavi z 1,7 bolnika z dogodki na 100 bolnikov-let v skupini, ki je prejela placebo in DMARD.

Pri vsej izpostavljeni populaciji, pri kateri so preučevali dolgoročno varnost, je bila celokupna stopnja resnih okužb v skupini, ki je prejela 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, 2,4 bolnika z dogodki na 100 bolnikov-let, v skupini, ki je prejela 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, pa 3,0 bolnika z dogodki na 100 bolnikov-let. Najpogostejše resne okužbe so vključevale pljučnico, herpes zoster, okužbe sečil, celulitis, gastroenteritis in divertikulitis. Poročali so o primerih oportunističnih okužb (glejte poglavje 4.4).

Ulcerozni kolitis

Stopnje incidence in vrste resnih okužb v kliničnih preskušanih pri bolnikih z UK so bile na splošno podobne tistim, o katerih so poročali v kliničnih preskušanih pri bolnikih z RA v skupinah, ki so prejemale monoterapijo s tofacitinibom.

Resne okužbe pri starejših

Od 4.271 bolnikov, ki so bili vključeni v Preskušanja I-VI pri bolnikih z RA (glejte poglavje 5.1), je bilo skupno 608 bolnikov z RA starih 65 let in več, vključno s 85 bolniki, stari 75 let in več. Pogostnost resnih okužb med bolniki, stari 65 let in več, ki so prejeli tofacitinib, je bila večja kot med bolniki, mlajšimi od 65 let (4,8 na 100 bolnikov-let v primerjavi z 2,4 na 100 bolnikov-let).

V populaciji starejših bolnikov je incidenca okužb na splošno večja, zato je pri zdravljenju starejših bolnikov potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Reaktivacija virusov

Pri bolnikih, zdravljenih s tofacitinibom, ki so Japonci ali Korejci, bolnikih z dolgotrajnim RA, ki so predhodno prejeli dva ali več bioloških DMARD, ali bolnikih z ALC, manjšim od 1.000 celic/mm^3 , in bolnikih, ki se zdravijo z odmerkom 10 mg dvakrat na dan, je tveganje za herpes zoster lahko zvečano (glejte poglavje 4.4).

Laboratorijski testi

Limfociti

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z RA so zmanjšanje ALC pod 500 celic/mm^3 potrdili pri skupno 0,3 % bolnikov, zmanjšanje ALC med 500 in 750 celic/mm^3 pa pri skupno 1,9 % bolnikov za skupini, ki sta prejeli odmerke 5 mg dvakrat na dan in 10 mg dvakrat na dan.

V populaciji z RA, pri kateri so preučevali dolgoročno varnost, so zmanjšanje ALC pod 500 celic/mm^3 potrdili pri skupno 1,3 % bolnikov, zmanjšanje ALC med 500 in 750 celic/mm^3 pa pri skupno 8,4 % bolnikov za skupini, ki sta prejeli odmerke 5 mg dvakrat na dan in 10 mg dvakrat na dan.

Potrjeno ALC, manjše od 750 celic/mm^3 , je bilo povezano z zvečano incidenco resnih okužb (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z UK so bile spremembe ALC, ki so jih opazili pri zdravljenju s tofacitinibom, podobne spremembam, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z RA.

Nevtrofilci

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z RA so zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilcev (ANC) pod 1.000 celic/mm^3 potrdili pri skupno 0,08 % bolnikov za skupini, ki sta prejeli odmerke 5 mg dvakrat na dan in 10 mg dvakrat na dan. V nobeni zdravljeni skupini niso potrdili zmanjšanja ANC pod 500 celic/mm^3 . Povezava med nevtropenijo in pojavom resnih okužb ni jasna.

V populaciji z RA, pri kateri so preučevali dolgoročno varnost, sta vzorec in incidenca potrjenega zmanjšanja ANC ostala skladna z opažanji v nadzorovanih kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z UK so bile spremembe ANC, ki so jih opazili pri zdravljenju s tofacitinibom, podobne spremembam, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z RA.

Testi jetrnih encimov

Pri bolnikih z RA so občasno opazili potrjena zvečanja vrednosti jetrnih encimov, večja od 3-kratne zgornje meje normalne vrednosti (3 x ZMN). Pri tistih bolnikih z zvečanimi vrednostmi jetrnih encimov je prilagoditev režima zdravljenja, kot je zmanjšanje odmerka sočasno uporabljenega DMARD, prekinitve zdravljenja s tofacitinibom ali zmanjšanje odmerka tofacitiniba, povzročila zmanjšanje vrednosti jetrnih encimov ali povrnitev na normalne vrednosti.

V nadzorovanem delu preskušanja 3. faze z monoterapijo pri bolnikih z RA (0-3 meseci) (Preskušanje I, glejte poglavje 5.1) so zvečanja vrednosti ALT, večja od 3-kratne vrednosti ZMN, opazili pri 1,65 % bolnikov, ki so prejeli placebo, 0,41 % bolnikov, ki so prejeli 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in 0 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan. V tem preskušanju so zvečanja vrednosti AST, večja od 3-kratne vrednosti ZMN, opazili pri 1,65 % bolnikov, ki so prejeli placebo, 0,41 % bolnikov, ki so prejeli 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in 0 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan.

V preskušanju 3. faze z monoterapijo pri bolnikih z RA (0-24 mesecev) (Preskušanje VI, glejte poglavje 5.1) so zvečanja vrednosti ALT, večja od 3-kratne vrednosti ZMN, opazili pri 7,1 %

bolnikov, ki so prejeli MTX, 3,0 % bolnikov, ki so prejeli 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in 3,0 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan. V tem preskušanju so zvečanja vrednosti AST, večja od 3-kratne vrednosti ZMN, opazili pri 3,3 % bolnikov, ki so prejeli MTX, 1,6 % bolnikov, ki so prejeli 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in 1,5 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan.

V nadzorovanem delu preskušanja 3. faze z osnovnim zdravljenjem z DMARD pri bolnikih z RA (0-3 meseci) (Preskušanje II-V, glejte poglavje 5.1), so zvečanja vrednosti ALT, večja od 3-kratne vrednosti ZMN, opazili pri 0,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo, 1,24 % bolnikov, ki so prejeli 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in 1,14 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan. V teh preskušanjih so zvečanja vrednosti AST, večja od 3-kratne vrednosti ZMN, opazili pri 0,72 % bolnikov, ki so prejeli placebo, 0,5 % bolnikov, ki so prejeli 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in 0,31 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan.

V dolgoročnih podaljšanih preskušanjih z monoterapijo pri bolnikih z RA so zvečanja vrednosti ALT, večja od 3-kratne vrednosti ZMN, opazili pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in 1,4 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan. Zvečanja vrednosti AST, večja od 3-kratne vrednosti ZMN, so v obeh skupinah (5 mg in 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan) opazili pri < 1,0 % bolnikov.

V dolgoročnih podaljšanih preskušanjih z osnovnim zdravljenjem z DMARD pri bolnikih z RA so zvečanja vrednosti ALT, večja od 3-kratne vrednosti ZMN, opazili pri 1,8 % bolnikov, ki so prejeli 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in 1,6 % bolnikov, ki so prejeli 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan. Zvečanja vrednosti AST, večja od 3-kratne vrednosti ZMN, so v obeh skupinah (5 mg in 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan) opazili pri < 1,0 % bolnikov.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z UK so bile spremembe v rezultatih testov jetrnih encimov, ki so jih opazili pri zdravljenju s tofacitinibom, podobne spremembam, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z RA.

Lipidi

Zvečanja vrednosti lipidnih parametrov (celokupni holesterol, holesterol LDL, holesterol HDL, trigliceridi) so prvič ocenili 1 mesec po začetku zdravljenja s tofacitinibom v nadzorovanih dvojno slepih kliničnih preskušanjih RA. Zvečanja so opazili v tej časovni točki, zatem pa se vrednosti niso več spreminjale.

Spremembe lipidnih parametrov od izhodišča do konca preskušanja (6-24 mesecev) v nadzorovanih kliničnih preskušanjih RA so povzete spodaj:

- Povprečna vrednost holesterola LDL se je do 12. meseca zvečala za 15 % v skupini, ki je prejela 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in za 20 % v skupini, ki je prejela 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, do 24. meseca pa se je zvečala za 16 % v skupini, ki je prejela 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in za 19 % v skupini, ki je prejela 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan.
- Povprečna vrednost holesterola HDL se je do 12. meseca zvečala za 17 % v skupini, ki je prejela 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in za 18 % v skupini, ki je prejela 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, do 24. meseca pa se je zvečala za 19 % v skupini, ki je prejela 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in za 20 % v skupini, ki je prejela 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan.

Po prekinitvi zdravljenja s tofacitinibom so se vrednosti lipidov vrnile na izhodiščno vrednost.

Pri bolnikih, ki so prejeli tofacitinib, sta bili povprečni razmerji holesterola LDL/holesterola HDL in apolipoproteina B (ApoB)/apolipoproteina A1 (ApoA1) praktično nespremenjeni.

V nadzorovanem kliničnem preskušanju pri bolnikih z RA so se zvečanja holesterola LDL in ApoB po zdravljenju s statini znižala na ravni pred zdravljenjem.

V populacijah z RA, pri katerih so preučevali dolgoročno varnost, so bila zvečanja vrednosti lipidnih parametrov skladna z zvečanjem, ki so jih opazili v nadzorovanih kliničnih preskušanjih.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z UK so bile spremembe vrednosti lipidov, ki so jih opazili pri zdravljenju s tofacitinibom, podobne spremembam, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z RA.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je bolnika priporočljivo spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje tofacitiniba ni. Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno.

Farmakokinetični podatki do vključno enkratnega odmerka 100 mg pri zdravih prostovoljcih kažejo, da se več kot 95 % uporabljenega odmerka predvidoma izloči v 24 urah.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtski skupini: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti; oznaka ATC: L04AA29.

Mehanizem delovanja

Tofacitinib je močan selektivni zaviralec encimov iz družine JAK. Pri encimskih testih tofacitinib zavira JAK1, JAK2 in JAK3 ter v manjši meri TyK2. Za razliko od tega ima tofacitinib veliko stopnjo selektivnosti proti drugim kinazam v človeškem genomu. V človeških celicah tofacitinib prednostno zavira prenašanje signalov prek heterodimernih citokinskih receptorjev, povezanih z JAK3 in/ali JAK1 z večjo funkcionalno selektivnostjo kot za citokinske receptorje, ki signale prenašajo prek parov z JAK2. Tofacitinib z zaviranjem kinaz JAK1 in JAK3 oslabi signaliziranje interlevkinov (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) ter interferonov tipa I in II, kar povzroči spremembo imunskega in vnetnega odziva.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih z RA je bilo zdravljenje s tofacitinibom, ki je trajalo do 6 mesecev, povezano z od odmerka odvisnim zmanjšanjem števila naravnih celic ubijalk CD16/56+ v krvnem obtoku, pri čemer je do največjega zmanjšanja prišlo približno 8-10 tednov po začetku zdravljenja. Te spremembe so na splošno izzvenele 2-6 tednov po prekinitvi zdravljenja. Zdravljenje s tofacitinibom je bilo povezano z od odmerka odvisnim zvečanjem števila celic B. Spremembe v številu cirkulirajočih limfocitov T in podskupinah limfocitov T (CD3+, CD4+ ter CD8+) so bile majhne in nedosledne.

Po dolgotrajnem zdravljenju (mediano trajanje zdravljenja s tofacitinibom približno 5 let) se je mediano število celic CD4+ zmanjšalo za 28 %, celic CD8+ pa za 27 % glede na izhodiščno vrednost. Za razliko od zmanjšanja po kratkotrajnem odmerjanju se je mediano število naravnih celic ubijalk CD16/56+ zvečalo za 73 % glede na izhodiščno vrednost. Število celic B CD19+ se po dolgotrajnem zdravljenju s tofacitinibom ni dodatno zvečalo. Po začasni prekinitvi zdravljenja so se vse te spremembe v podskupinah limfocitov vrnila proti izhodišnim vrednostim. Ni dokazov o povezavi

med resnimi ali oportunističnimi okužbami ali herpes zostrom in številom celic podskupin limfocitov (za spremljanje absolutnega števila limfocitov glejte poglavje 4.2).

Pri 6-mesečnem odmerjanju tofacitiniba pri bolnikih z RA so bile spremembe ravni skupnih protiteles IgG, IgM in IgA v serumu majhne, neodvisne od odmerka in podobne spremembam, ki so jih opazili pri placebo, kar kaže na odsotnost sistemskega zaviranja humoralnega odziva.

Po zdravljenju s tofacitinibom so pri bolnikih z RA opazili hitra zmanjšanja vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP) v serumu, ki so se ohranila ves čas odmerjanja. Spremembe vrednosti CRP, ki so jih opazili pri zdravljenju s tofacitinibom, se v 2 tednih po prekinitvi zdravljenja niso v celoti povrnila na izhodiščne vrednosti, kar kaže na daljše trajanje farmakodinamične aktivnosti v primerjavi z razpolovnim časom.

Preskušanja s cepivi

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z RA, ki so jim uvedli 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan ali placebo, je bilo število bolnikov, ki so se odzivali na cepivo proti gripi, v obeh skupinah podobno: tofacitinib (57 %) in placebo (62 %). Pri polisaharidnem cepivu proti pnevmokokom je bilo število odzivnih bolnikov naslednje: 32 % pri bolnikih, ki so prejeli tofacitinib in MTX, 62 % pri bolnikih, ki so prejeli samo tofacitinib, 62 % pri bolnikih, ki so prejeli samo MTX, in 77 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Klinični pomen tega ni znan, vendar so podobne rezultate dobili tudi v drugem preskušanju s cepivi, v katerem so uporabili cepivo proti gripi in polisaharidno cepivo proti pnevmokokom pri bolnikih, ki so dolgotrajno prejeli 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan.

Nadzorovano preskušanje so izvedli pri bolnikih z RA, ki so prejeli osnovno zdravljenje z MTX in so bili z živim oslavljenim virusnim cepivom (Zostavax[®]) cepljeni 2 do 3 tedne pred začetkom 12-tedenskega prejemanja 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan ali placeba. V 6. tednu so pri bolnikih, ki so prejeli tofacitinib, in tistih, ki so prejeli placebo, opazili znake humoralnega in celičnega odziva na VZV. Ti odzivi so bili podobni tistim, ki so jih opazili pri zdravih prostovoljcih, starih 50 let in več. Pri bolniku brez okužbe z noricami v anamnezi in brez protiteles proti noricam ob izhodišču je 16 dni po cepljenju prišlo do razsejanja seva noric iz cepiva. Zdravljenje s tofacitinibom so prekinili, bolnik pa je po zdravljenju s standardnimi odmerki protivirusnih zdravil okreval. Pri tem bolniku se je pozneje pojavil močan, čeprav zapoznel humoralni in celični odziv na cepivo (glejte poglavje 4.4).

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

Učinkovitost in varnost tofacitiniba so ocenili v 6 randomiziranih, dvojno slepih, nadzorovanih, multicentričnih preskušanjih pri bolnikih, starejših od 18 let, z aktivnim RA, diagnosticiranim po merilih Ameriške akademije za revmatologijo (ACR – *American College of Rheumatology*). Preglednica 7 vsebuje informacije o ustrezni zasnovi preskušanj in značilnostih populacije.

Preglednica 7: Klinična preskušanja 3. faze uporabe tofacitiniba v odmerkih 5 in 10 mg dvakrat na dan pri bolnikih z RA

Preskušanja	Preskušanje I (ORAL Solo)	Preskušanje II (ORAL Sync)	Preskušanje III (ORAL Standard)	Preskušanje IV (ORAL Scan)	Preskušanje V (ORAL Step)	Preskušanje VI (ORAL Start)	Preskušanje VII (ORAL Strategy)
Populacija	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	antagonist TNF-IR	še ni prejela MTX ^a	MTX-IR
Kontrolna skupina	placebo	placebo	placebo	placebo	placebo	MTX	MTX, ADA
Osnovno zdravljenje	brez ^b	csDMARD	MTX	MTX	MTX	brez ^b	3 vzporedne skupine: <ul style="list-style-type: none"> • monoterapija s tofacitinibom • tofacitinib + MTX • ADA + MTX
Ključne lastnosti	monoterapija	različna csDMARD	kontrolna učinkovina (ADA)	rentgen	antagonist TNF-IR	monoterapija, kontrolna učinkovina (MTX), rentgen	tofacitinib z MTX ali brez njega v primerjavi z ADA z MTX
Število zdravljenih bolnikov	610	792	717	797	399	956	1.146
Skupno trajanje študije	6 mesecev	1 leto	1 leto	2 leti	6 mesecev	2 leti	1 leto
Sočasni primarni opazovani dogodki učinkovitosti ^c	3. mesec: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. mesec: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mesec: HAQ-DI	6. mesec: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mesec: HAQ-DI	6. mesec: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mesec: HAQ-DI	3. mesec: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. mesec: mTSS ACR70	6. mesec: ACR50
Čas obveznega rešilnega prehoda s placeba na tofacitinib 5 mg ali 10 mg dvakrat na dan	3. mesec	6. mesec (preskušanci, ki so prejeli placebo, z < 20 % izboljšanjem števila oteklih in občutljivih sklepov so po 3 mesecih prešli na zdravljenje s tofacitinibom)			3. mesec	NA	NA

^{a.} ≤ 3-tedenski odmerki (bolniki, ki še niso prejeli MTX).

^{b.} Antimalariki so bili dovoljeni.

^{c.} Sočasni primarni opazovani dogodki so bili: povprečna sprememba mTSS glede na izhodišče; odstotek preskušancev, ki je dosegel odziv ACR20 ali ACR70; povprečna sprememba indeksa oviranosti HAQ-DI glede na izhodišče; odstotek preskušancev, ki je dosegel oceno DAS28-4(ESR) < 2,6 (remisija).

mTSS = ocena po prirejeni Sharpovi lestvici (*modified Total Sharp Score*), ACR20(70) = izboljšanje za ≥ 20 % (≥ 70 %) po merilih ACR, DAS28 = ocena aktivnosti bolezni (*Disease Activity Score*) pri 28 sklepih, ESR = hitrost sedimentacije eritrocitov (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), HAQ-DI = indeks oviranosti po vprašalniku za oceno zdravstvenega stanja (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*), DMARD = imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo, IR = bolniki z nezadostnim odzivom (*inadequate responder*), csDMARD = običajni sintetični DMARD, TNF = tumor nekrotizirajoči faktor, NA = ni na voljo (*not applicable*), ADA = adalimumab, MTX = metotreksat.

Klinični odziv

Odziv ACR

Odstotki bolnikov, zdravljenih s tofacitinibom, ki so dosegli odziv ACR20, ACR50 in ACR70 v preskušanjih ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start in Oral Strategy, so prikazani v preglednici 8. V vseh preskušanjih so imeli bolniki, ki so prejeli 5 mg ali 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, po 3 in 6 mesecih statistično pomembne stopnje odziva ACR20, ACR50 in ACR70 v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (ali MTX v preskušanju ORAL Start).

Med preskušanjem ORAL Strategy so bili odzivi na tofacitinib 5 mg dvakrat na dan + MTX številčno podobni kot pri adalimumabu 40 mg + MTX, oboji pa so bili številčno večji kot pri tofacitinibu 5 mg dvakrat na dan.

Učinek zdravljenja je bil pri bolnikih podoben ne glede na status revmatoidnega faktorja, starost, spol, raso ali stanje bolezni. Čas do odziva je bil kratek (že po 2 tednih v preskušanjih ORAL Solo, ORAL Sync in ORAL Step), stopnja odziva pa se je s trajanjem zdravljenja še izboljševala. Tako kot pri celokupnem odzivu ACR pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg ali 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, se je tudi vsaka posamezna komponenta odziva ACR v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in MTX ali druga DMARD, v vseh preskušanjih dosledno izboljšala glede na izhodiščno vrednost, vključno z naslednjimi: število občutljivih in oteklih sklepov; bolnikova in zdravnikova splošna ocena; vrednosti indeksa oviranosti; ocena bolečine in vrednosti CRP.

Preglednica 8: Delež (%) bolnikov z odzivom ACR

ORAL Solo: bolniki z nezadostnim odzivom na DMARD					
Opazovani dogodek	Čas	placebo n = 122	Monoterapija s tofacitinibom 5 mg dvakrat na dan n = 241		Monoterapija s tofacitinibom 10 mg dvakrat na dan n = 243
ACR20	3. mesec	26	60***		65***
	6. mesec	NA	69		71
ACR50	3. mesec	12	31***		37***
	6. mesec	NA	42		47
ACR70	3. mesec	6	15*		20***
	6. mesec	NA	22		29
ORAL Sync: bolniki z nezadostnim odzivom na DMARD					
Opazovani dogodek	Čas	placebo + DMARD**** n = 158	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan + DMARD**** n = 312		tofacitinib 10 mg dvakrat na dan + DMARD**** n = 315
ACR20	3. mesec	27	56***		63***
	6. mesec	31	53***		57***
	12. mesec	NA	51		56
ACR50	3. mesec	9	27***		33***
	6. mesec	13	34***		36***
	12. mesec	NA	33		42
ACR70	3. mesec	2	8**		14***
	6. mesec	3	13***		16***
	12. mesec	NA	19		25
ORAL Standard: bolniki z nezadostnim odzivom na MTX					
Opazovani dogodek	Čas	placebo n = 105	tofacitinib dvakrat na dan + MTX		adalimumab 40 mg vsak drugi teden + MTX n = 199
ACR20			5 mg n = 198	10 mg n = 196	
	3. mesec	26	59***	57***	56***
	6. mesec	28	51***	51***	46**
ACR50	3. mesec	7	33***	27***	24***
	6. mesec	12	36***	34***	27**
	12. mesec	NA	36	36	33
ACR70	3. mesec	2	12**	15***	9*
	6. mesec	2	19***	21***	9*
	12. mesec	NA	22	23	17

ORAL Scan: bolniki z nezadostnim odzivom na MTX				
Opazovani dogodek	Čas	placebo + MTX n = 156	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan + MTX n = 316	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan + MTX n = 309
ACR20	3. mesec	27	55***	66***
	6. mesec	25	50***	62***
	12. mesec	NA	47	55
	24. mesec	NA	40	50
ACR50	3. mesec	8	28***	36***
	6. mesec	8	32***	44***
	12. mesec	NA	32	39
	24. mesec	NA	28	40
ACR70	3. mesec	3	10**	17***
	6. mesec	1	14***	22***
	12. mesec	NA	18	27
	24. mesec	NA	17	26
ORAL Step: bolniki z nezadostnim odzivom na antagoniste TNF				
Opazovani dogodek	Čas	placebo + MTX n = 132	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan + MTX n = 133	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan + MTX n = 134
ACR20	3. mesec	24	41*	48***
	6. mesec	NA	51	54
ACR50	3. mesec	8	26***	28***
	6. mesec	NA	37	30
ACR70	3. mesec	2	14***	10*
	6. mesec	NA	16	16
ORAL Start: bolniki, ki še niso prejeli MTX				
Opazovani dogodek	Čas	MTX n = 184	Monoterapija s tofacitinibom 5 mg dvakrat na dan n = 370	Monoterapija s tofacitinibom 10 mg dvakrat na dan n = 394
ACR20	3. mesec	52	69***	77***
	6. mesec	51	71***	75***
	12. mesec	51	67**	71***
	24. mesec	42	63***	64***
ACR50	3. mesec	20	40***	49***
	6. mesec	27	46***	56***
	12. mesec	33	49**	55***
	24. mesec	28	48***	49***
ACR70	3. mesec	5	20***	26***
	6. mesec	12	25***	37***
	12. mesec	15	28**	38***
	24. mesec	15	34***	37***

ORAL Strategy: bolniki z nezadostnim odzivom na MTX				
Opazovani dogodek	Čas	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan n = 384	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan + MTX n = 376	adalimumab + MTX n = 386
ACR20	3. mesec	62,50	70,48□	69,17
	6. mesec	62,84	73,14□	70,98
	12. mesec	61,72	70,21□	67,62
ACR50	3. mesec	31,51	40,96□	37,31
	6. mesec	38,28	46,01□	43,78
	12. mesec	39,31	47,61□	45,85
ACR70	3. mesec	13,54	19,41□	14,51
	6. mesec	18,23	25,00□	20,73
	12. mesec	21,09	28,99□	25,91

*p < 0,05

**p < 0,001

***p < 0,0001 v primerjavi s placebom (v primerjavi z MTX za ORAL Start)

**** eno ali več DMARD

□ p < 0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX v primerjavi s tofacitinibom 5 mg za ORAL Strategy (normalne p-vrednosti brez korekcije za večkratne primerjave)

n = število analiziranih preskušancev, ACR20/50/70 = izboljšanje za ≥ 20, 50, 70 % po merilih ACR, NA = ni na voljo, MTX = metotreksat.

Odziv DAS28-4(ESR)

Pri bolnikih v preskušanjih 3. faze je bila povprečna ocena aktivnosti bolezni (DAS28-4[ESR]) ob izhodišču 6,1-6,7. V 3. mesecu so opazili pomembno zmanjšanje ocene DAS28-4(ESR) glede na izhodišče (povprečno izboljšanje) za 1,8-2,0 pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg dvakrat na dan, in za 1,9-2,2 pri bolnikih, ki so prejeli 10 mg dvakrat na dan, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (0,7-1,1). Delež bolnikov, ki je v preskušanjih ORAL Step, ORAL Sync in ORAL Standard dosegel klinično remisijo glede na DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6), je prikazan v preglednici 9.

Preglednica 9: Število (%) preskušancev, ki so dosegli remisijo DAS28-4(ESR) < 2,6 v 3. in 6. mesecu

	Časovna točka	n	%
ORAL Step: bolniki z nezadostnim odzivom na antagoniste TNF			
tofacitinib 5 mg dvakrat na dan + MTX	3. mesec	133	6
tofacitinib 10 mg dvakrat na dan + MTX	3. mesec	134	8*
placebo + MTX	3. mesec	132	2
ORAL Sync: bolniki z nezadostnim odzivom na DMARD			
tofacitinib 5 mg dvakrat na dan	6. mesec	312	8*
tofacitinib 10 mg dvakrat na dan	6. mesec	315	11***
placebo	6. mesec	158	3
ORAL Standard: bolniki z nezadostnim odzivom na MTX			
tofacitinib 5 mg dvakrat na dan + MTX	6. mesec	198	6*
tofacitinib 10 mg dvakrat na dan + MTX	6. mesec	197	11***
adalimumab 40 mg subkutano vsak drugi teden + MTX	6. mesec	199	6*
placebo + MTX	6. mesec	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 v primerjavi s placebom, n = število analiziranih preskušancev, DAS28 = ocena aktivnosti bolezni pri 28 sklepov, ESR = hitrost sedimentacije eritrocitov.

Radiografski odziv

V preskušanjih ORAL Scan in ORAL Start so zaviranje napredovanja strukturnih poškodb sklepov ocenili radiografsko v 6. in 12. mesecu in ga izrazili kot povprečno spremembo ocene po prirejeni Sharpovi lestvici (mTSS) in njenih komponentah, ocene erozije sklepov in ocene zožitve sklepne špranje (JSN – Joint Space Narrowing) glede na izhodišče.

V preskušanju ORAL Scan je 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan in osnovno zdravljenje z MTX v 6. in 12. mesecu pomembno bolj zaviralo napredovanje strukturnih poškodb v primerjavi s placebom in MTX. Dajanje tofacitiniba v odmerku 5 mg dvakrat na dan sočasno z MTX je imelo podobne učinke na povprečno napredovanje strukturnih poškodb (razlike niso bile statistično pomembne). Analizi ocen erozije sklepov in JSN sta bili skladni s celokupnimi rezultati.

V skupini, ki je prejela placebo in MTX, v 6. mesecu pri 78 % bolnikov bolezen ni radiografsko napredovala (sprememba mTSS manjša ali enaka 0,5) v primerjavi z 89 % bolnikov v skupini, ki je prejela 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan in MTX, ter 87 % bolnikov v skupini, ki je prejela 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan in MTX (oba rezultata sta statistično pomembna v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in MTX).

V preskušanju ORAL Start je monoterapija s tofacitinibom v 6. in 12. mesecu pomembno bolj zavirala napredovanje strukturnih poškodb v primerjavi z MTX, kot je prikazano v preglednici 10, učinek pa je bil ohranjen še v 24. mesecu. Analizi ocen erozije sklepov in JSN sta bili skladni s celokupnimi rezultati.

V skupini, ki je prejela MTX, v 6. mesecu pri 70 % bolnikov bolezen ni radiografsko napredovala v primerjavi s 83 % bolnikov v skupini, ki je prejela 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in 90 % bolnikov v skupini, ki je prejela 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan (oba rezultata sta statistično pomembna v primerjavi s skupino, ki je prejela MTX).

Preglednica 10: Radiografske spremembe v 6. in 12. mesecu

	ORAL Scan: bolniki z nezadostnim odzivom na MTX				
	placebo + MTX n = 139 povprečje (SD) ^a	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan + MTX n = 277 povprečje (SD) ^a	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan + MTX povprečna razlika glede na placebo ^b (IZ)	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan + MTX n = 290 povprečje (SD) ^a	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan + MTX povprečna razlika glede na placebo ^b (IZ)
mTSS ^c izhodišče	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
6. mesec	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8; 0,0)
12. mesec	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
	ORAL Start: bolniki, ki še niso prejeli MTX				
	MTX n = 168 povprečje (SD) ^a	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan n = 344 povprečje (SD) ^a	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan povprečna razlika glede na MTX ^d (IZ)	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan n = 368 povprečje (SD) ^a	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan povprečna razlika glede na MTX ^d (IZ)
mTSS ^c izhodišče	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
6. mesec	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
12. mesec	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

^a SD = standardni odklon

^b razlika med povprečji najmanjših kvadratov tofacitiniba minus placebo (95 % IZ = 95-odstotni interval zaupanja)

^c podatki v 6. in 12. mesecu so povprečna sprememba glede na izhodišče

^d razlika med povprečji najmanjših kvadratov tofacitiniba minus MTX (95 % IZ = 95-odstotni interval zaupanja)

Odziv telesne funkcije in izidi, povezani z zdravjem

Tofacitinib je samostojno ali v kombinaciji z MTX pokazal izboljšanje telesne funkcije, izmerjeno z indeksom HAQ-DI. Pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg ali 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, je bilo

izboljšanje telesne funkcije v 3. mesecu (preskušanja ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard in ORAL Step) in v 6. mesecu (preskušanja ORAL Sync in ORAL Standard) glede na izhodišče pomembno večje v primerjavi s placebom. V preskušanjih ORAL Solo in ORAL Sync so pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg ali 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, opazili pomembno izboljšanje telesne funkcije v primerjavi s placebom že po 2 tednih. Spremembe HAQ-DI od izhodišča v preskušanjih ORAL Standard, ORAL Step in ORAL Sync so prikazane v preglednici 11.

Preglednica 11: Povprečna sprememba najmanjših kvadratov HAQ-DI od izhodišča v 3. mesecu

Placebo + MTX	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan + MTX	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan + MTX	adalimumab 40 mg vsak drugi teden + MTX
ORAL Standard: bolniki z nezadostnim odzivom na MTX			
n = 96	n = 185	n = 183	n = 188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: bolniki z nezadostnim odzivom na antagoniste TNF			
n = 118	n = 117	n = 125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + DMARD****	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan + DMARD****	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan + DMARD****	
ORAL Sync: bolniki z nezadostnim odzivom na DMARD			
n = 147	n = 292	n = 292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** p < 0,0001, tofacitinib v primerjavi s placebom + MTX, **** eno ali več DMARD, n = število bolnikov, NA = ni na voljo, HAQ-DI = indeks oviranosti po vprašalniku za oceno zdravstvenega stanja

Z zdravjem povezano kakovost življenja so ocenili s kratkim vprašalnikom o zdravju (SF-36 – *Short Form Health Survey*). V preskušanjih ORAL Solo, ORAL Scan in ORAL Step je bilo izboljšanje glede na izhodišče v 3. mesecu v primerjavi s placebom pomembno večje pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg ali 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, v vseh 8 domenah, kot tudi pri rezultatih povzetka telesne komponente (*Physical Component Summary*) in povzetka duševne komponente (*Mental Component Summary*). V preskušanju ORAL Scan so se povprečna izboljšanja SF-36 pri bolnikih, ki so prejeli tofacitinib, ohranila do 12 mesecev.

Izboljšanje utrujenosti so v vseh preskušanjih ocenili v 3. mesecu s funkcijsko oceno zdravljenja kronične bolezni (FACIT-F – *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*). V vseh 5 preskušanjih je bilo pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg ali 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, izboljšanje utrujenosti glede na izhodišče pomembno večje v primerjavi s placebom. V preskušanjih ORAL Standard in ORAL Scan so se povprečna izboljšanja FACIT-F pri bolnikih, ki so prejeli tofacitinib, ohranila do 12 mesecev.

Izboljšanje spanja so v vseh preskušanjih ocenili v 3. mesecu z uporabo zbirnih lestvic indeksa težav s spanjem I in II študije zdravstvenih izidov (MOS-Sleep – *Medical Outcomes Study Sleep*). V preskušanjih ORAL Sync, ORAL Standard in ORAL Scan je bilo pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg ali 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, izboljšanje na obeh lestvicah glede na izhodišče pomembno večje v primerjavi s placebom. V preskušanjih ORAL Standard in ORAL Scan so se povprečna izboljšanja na obeh lestvicah pri bolnikih, ki so prejeli tofacitinib, ohranila do 12 mesecev.

Trajnost kliničnih odzivov

V preskušanjih, ki so trajala do dve leti, so trajnost učinka ocenili s stopnjami odziva ACR20, ACR50 in ACR70. V obeh skupinah, ki sta prejeli tofacitinib, so se spremembe v povprečnem HAQ-DI in povprečnem DAS28-4(ESR) ohranile do konca preskušanj.

Dokazi o ohranjanju učinkovitosti zdravljenja s tofacitinibom do 7 let izhajajo tudi iz podatkov enega odprtega preskušanja, ki še poteka, in enega že zaključenega odprtega preskušanja dolgoročnega spremljanja.

Psoriatični artritis

Učinkovitost in varnost tofacitiniba so ocenili v 2 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih 3. faze pri odraslih bolnikih z aktivnim PsA (≥ 3 otekli in ≥ 3 občutljivi sklepi). Bolniki so morali imeti aktivno psoriaro v plakih ob presejalnem obisku. V obeh preskušanjih sta bila primarna opazovana dogodka stopnja odziva ACR20 in sprememba HAQ-DI od izhodišča do 3. meseca.

V preskušanju PsA-I (OPAL BROADEN) so ocenili 422 bolnikov, ki so se predhodno nezadostno odzvali (zaradi nezadostne učinkovitosti ali intolerance) na csDMARD (MTX pri 92,7 % bolnikov); 32,7 % bolnikov iz tega preskušanja se je predhodno nezadostno odzvalo na > 1 csDMARD ali 1 csDMARD in tarčno sintetično DMARD (tsDMARD). V preskušanju OPAL BROADEN niso dovolili predhodnega zdravljenja z antagonistom TNF. Vsi bolniki so morali sočasno prejemati 1 csDMARD; 83,9 % bolnikov je sočasno prejelo MTX, 9,5 % bolnikov je sočasno prejelo sulfasalazin in 5,7 % bolnikov je sočasno prejelo leflunomid. Mediano trajanje PsA je bilo 3,8 leta. Ob izhodišču je 79,9 % bolnikov imelo entezitis, 56,2 % bolnikov pa daktilitis. Bolniki, ki so jih randomizirali v skupino s tofacitinibom, so 12 mesecev prejeli 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan ali 10 mg dvakrat na dan. Bolnike, ki so jih randomizirali v skupino s placebom, so po 3. mesecih slepo prerazporedili tako, da so prejeli bodisi 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan bodisi 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan do 12. meseca. Bolniki, ki so jih randomizirali v skupino z adalimumabom (skupina z aktivno kontrolo), so 12 mesecev prejeli 40 mg subkutano vsaka 2 tedna.

V preskušanju PsA-II (OPAL BEYOND) so ocenili 394 bolnikov, ki so prekinili zdravljenje z antagonistom TNF zaradi nezadostne učinkovitosti ali intolerance; 36,0 % se jih je predhodno nezadostno odzvalo na > 1 biološko DMARD. Vsi bolniki so morali sočasno prejemati 1 csDMARD; 71,6% bolnikov je sočasno prejelo MTX, 15,7 % bolnikov je sočasno prejelo sulfasalazin in 8,6 % bolnikov je sočasno prejelo leflunomid. Mediano trajanje PsA je bilo 7,5 leta. Ob izhodišču je 80,7 % bolnikov imelo entezitis, 49,2 % bolnikov pa daktilitis. Bolniki, ki so jih randomizirali v skupino s tofacitinibom, so 6 mesecev prejeli 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan ali 10 mg dvakrat na dan. Bolnike, ki so jih randomizirali v skupino s placebom, so po 3. mesecih slepo prerazporedili tako, da so prejeli bodisi 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan bodisi 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan do 6. meseca.

Znaki in simptomi

Zdravljenje s tofacitinibom je povzročilo bistveno izboljšanje nekaterih znakov in simptomov PsA, ocenjeno po merilih za odziv ACR20, v primerjavi s placebom po 3 mesecih. Rezultati učinkovitosti za pomembne opazovane dogodke, ki so jih ocenjevali, so prikazani v preglednici 12.

Preglednica 12: Delež (%) bolnikov s PsA, ki so dosegli klinični odziv, in povprečna sprememba od izhodišča v preskušanih OPAL BROADEN in OPAL BEYOND

	Običajno sintetično DMARD bolniki z nezadostnim odzivom ^a (brez predhodnega zdravljenja z antagonistom TNF)			bolniki z nezadostnim odzivom na antagonist TNF ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Skupina zdravljenja	placebo	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan	adalimumab 40 mg SC q2W	placebo	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan
n	105	107	106	131	131
ACR20					
3. mesec	33 %	50 % ^{d,*}	52 % [*]	24 %	50 % ^{d,***}
6. mesec	NA	59 %	64 %	NA	60 %
12. mesec	NA	68 %	60 %	-	-
ACR50					
3. mesec	10 %	28 % ^{e,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{e,*}
6. mesec	NA	38 %	42 %	NA	38 %
12. mesec	NA	45 %	41 %	-	-
ACR70					
3. mesec	5 %	17 % ^{e,*}	19 % [*]	10 %	17 %
6. mesec	NA	18 %	30 %	NA	21 %
12. mesec	NA	23 %	29 %	-	-
Δ LEI ^f					
3. mesec	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
6. mesec	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
12. mesec	NA	-1,7	-1,6	-	-
Δ DSS ^f					
3. mesec	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
6. mesec	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
12. mesec	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
3. mesec	15 %	43 % ^{d,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
6. mesec	NA	46 %	55 %	NA	34 %
12. mesec	NA	56 %	56 %	-	-

* Nominalna vrednost $p \leq 0,05$; ** nominalna vrednost $p < 0,001$; *** nominalna vrednost $p < 0,0001$ za aktivno zdravljenje v primerjavi s placebom po 3 mesecih.

Okrajšave: BSA = telesna površina (*Body Surface Area*); Δ LEI = sprememba Leedsovega indeksa entezitisa (LEI – *Leeds Enthesitis Index*) od izhodišča; Δ DSS = sprememba ocene izraženosti daktilitisa (DSS – *Dactylitis Severity Score*) od izhodišča; ACR20/50/70 = izboljšanja za $\geq 20\%$, $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ po merilih ACR; csDMARD = običajno sintetično imunomodilirajoče antirevmatično zdravilo; n = število randomiziranih in zdravljenih bolnikov; NA = ni na voljo, ker podatki za zdravljenje s placebom od 3. meseca dalje niso na voljo, saj so bolnike s placebo preražporedili na bodisi 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan bodisi 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan; SC q2w = subkutano enkrat na 2 tedna; TNF = tumorje nekrotizirajoči faktor; PASI = indeks površine in izrazitosti psoriaze (*Psoriasis Area and Severity Index*); PASI75 = izboljšanje PASI za $\geq 75\%$.

^a Nezadosten odziv na najmanj 1 csDMARD zaradi nezadostne učinkovitosti in/ali intolerance.

^b Nezadosten odziv na najmanj 1 antagonist TNF zaradi nezadostne učinkovitosti in/ali intolerance.

^c Preskušanje OPAL BEYOND je trajalo 6 mesecev.

^d Splošno statistično značilnost so dosegli pri $p \leq 0,05$ po vnaprej določenem postopku testiranja s postopno regresijo.

^e Statistično značilnost znotraj družine ACR (ACR50 in ACR70) so dosegli pri $p \leq 0,05$ po vnaprej določenem postopku testiranja s postopno regresijo.

^f Za bolnike z izhodiščno oceno > 0 .

^g Za bolnike z izhodiščno BSA $\geq 3\%$ in PASI > 0 .

Tako bolniki, ki se predhodno niso zdravili z antagonistom TNF, kot bolniki, ki se nanj niso zadostno odzvali, so po 3 mesecih zdravljenja s 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan imeli pomembno večjo stopnjo odziva ACR20 v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Pri pregledu starosti, spola, rase, aktivnosti bolezni ob izhodišču in podtipa PsA niso odkrili razlik v odzivu na tofacitinib. Bolnikov z

mutilirajočim artritisom ali aksialno prizadetostjo je bilo premalo, da bi lahko podali relevantno oceno. Statistično značilne stopnje odziva ACR20 v primerjavi s placebom so pri zdravljenju s 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan v obeh preskušanjih opazili že 2. teden (ob prvem ocenjevanju po izhodiščnem).

V preskušanju OPAL BROADEN je odziv, opredeljen kot minimalna aktivnost bolezni (MDA – *Minimal Disease Activity*), po 3 mesecih doseglo 26,2 % bolnikov, zdravljenih s 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, 25,5 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in 6,7 % bolnikov, zdravljenih s placebom (razlika med zdravljenjem s 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan in placebom je bila 19,5 % [95 % IZ: 9,9; 29,1]). V preskušanju OPAL BEYOND je MDA doseglo 22,9 % bolnikov, zdravljenih s 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in 14,5 % bolnikov, zdravljenih s placebom, vendar bolniki, zdravljeni s 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, niso dosegli nominalne statistične pomembnosti (po 3 mesecih je bila razlika med zdravljenjem in placebom 8,4 % [95 % IZ: -1,0; 17,8]).

Radiografski odziv

V preskušanju OPAL BROADEN so napredovanje strukturnih poškodb sklepov ocenili radiografsko z van der Heijdejevo prirejeno Sharpovo lestvico (mTSS), po 12 mesecih pa so ocenili delež bolnikov, pri katerih je bolezen radiografsko napredovala (zvišanje mTSS za več kot 0,5 od izhodišča). Po 12 mesecih pri 96 % bolnikov, ki so prejeli 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in 98 % bolnikov, ki so prejeli 40 mg adalimumaba subkutano vsaka 2 tedna, niso opazili radiografskega napredovanja (zvišanje mTSS za največ 0,5 od izhodišča).

Telesna funkcija in z zdravjem povezana kakovost življenja

Izboljšanje telesne funkcije so merili z HAQ-DI. Pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, so po 3 mesecih opazili večje izboljšanje ($p \leq 0,05$) telesne funkcije od izhodišča v primerjavi s placebom (glejte preglednico 13).

Preglednica 13: Sprememba HAQ-DI od izhodišča v preskušanjih pri bolnikih s PsA OPAL BROADEN in OPAL BEYOND

Skupina zdravljenja	Povprečna sprememba najmanjših kvadratov HAQ-DI od izhodišča				
	Običajno sintetično DMARD bolniki z nezadostnim odzivom ^a (brez predhodnega zdravljenja z antagonistom TNF)			bolniki z nezadostnim odzivom na antagonist TNF ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	placebo	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan	adalimumab 40 mg SC q2W	placebo	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan
n	104	107	106	131	129
3. mesec	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
6. mesec	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
12. mesec	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

* Nominalna vrednost $p \leq 0,05$; *** nominalna vrednost $p < 0,0001$ za aktivno zdravljenje v primerjavi s placebom po 3. mesecih.

Okrajšave: DMARD = imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo; HAQ-DI = indeks oviranosti po vprašalniku za oceno zdravstvenega stanja (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*); n = skupno število bolnikov v statistični analizi; SC q2w = subkutano enkrat na 2 tedna; TNF = tumorje nekrotizirajoči faktor.

^a Nezadosten odziv na najmanj 1 običajno sintetično DMARD (csDMARD) zaradi nezadostne učinkovitosti in/ali intolerance.

^b Nezadosten odziv na najmanj 1 zaviralec TNF (TNFi) zaradi nezadostne učinkovitosti in/ali intolerance.

^c Splošno statistično značilnost so dosegli pri $p \leq 0,05$ po vnaprej določenem postopku testiranja s postopno regresijo.

Stopnja odziva glede na HAQ-DI (odziv so opredelili kot znižanje od izhodišča za $\geq 0,35$) po 3 mesecih je bila v preskušanjih OPAL BROADEN in OPAL BEYOND 53 % oziroma 50 % pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, 31 % oziroma 28 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 53 % pri bolnikih, ki so prejeli 40 mg adalimumaba subkutano enkrat na 2 tedna (samo v preskušanju OPAL BROADEN).

Z zdravjem povezano kakovost življenja so ocenili z vprašalnikom SF-36v2, utrujenost pa s funkcijsko oceno FACIT-F. Pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, so v preskušanjih OPAL BROADEN in OPAL BEYOND po 3 mesecih opazili večje izboljšanje telesne funkcije po SF-36v2, rezultatov povzetka telesne komponente SF-36v2 in ocen FACIT-F od izhodišča v primerjavi s placebom (nominalna vrednost $p \leq 0,05$). Izboljšanja ocen SF-36v2 in FACIT-F glede na izhodišče so se ohranila do 6. meseca (OPAL BROADEN in OPAL BEYOND) oziroma 12. meseca (OPAL BROADEN).

V preskušanjih OPAL BROADEN in OPAL BEYOND so pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, od 2. tedna (prvega ocenjevanja po izhodiščnem) do 3. meseca opazili večje izboljšanje artritčne bolečine (izmerjene po vizualni analogni lestvici 0-100) od izhodišča v primerjavi s placebom (nominalna vrednost $p \leq 0,05$).

Ulcerozni kolitis

Učinkovitost in varnost tofacitiniba pri zdravljenju odraslih bolnikov z zmerno do močno aktivnim UK (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno ≥ 2 in podoceno rektalnih krvavitev ≥ 1) so ocenili v 3 multicentričnih, dvojno slepih, randomiziranih in s placebom nadzorovanih preskušanjih: 2 identičnih preskušanjih indukcijskega zdravljenja (OCTAVE Induction 1 in OCTAVE Induction 2), ki jima je sledilo 1 preskušanje vzdrževalnega zdravljenja (OCTAVE Sustain). V preskušanja so vključili bolnike, pri katerih je bilo predhodno neučinkovito vsaj 1 običajno zdravljenje, ki je vključevalo kortikosteroide, imunomodulatorje in/ali zaviralec TNF. Sočasno jemanje stabilnih odmerkov peroralnih aminosalicilatov in kortikosteroidov (dnevni odmerek prednizona ali druge enakovredne učinkovine do 25 mg) so dovolili s postopnim zmanjševanjem odmerka kortikosteroidov do prekinitve zdravljenja, do katere je moralo priti v 15 tednih od vključitve v preskušanje vzdrževalnega zdravljenja. Tofacitinib so dajali kot monoterapijo (tj. brez sočasne uporabe bioloških zdravil in imunosupresivov) za zdravljenje UK.

Preglednica 14 vsebuje dodatne informacije o ustrezni zasnovi preskušanj in značilnostih populacije.

Preglednica 14: Klinična preskušanja 3. faze uporabe tofacitiniba v odmerkih 5 in 10 mg dvakrat na dan pri bolnikih z UK

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Skupine zdravljenja (razmerje randomizacije)	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan placebo (4 : 1)	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan placebo (4 : 1)	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan tofacitinib 10 mg dvakrat na dan placebo (1 : 1 : 1)
Število vključenih bolnikov	598	541	593
Trajanje preskušanja	8 tednov	8 tednov	52 tednov
Primarni opazovani dogodek učinkovitosti	remisija	remisija	remisija
Ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti	izboljšanje endoskopskega videza sluznice	izboljšanje endoskopskega videza sluznice	izboljšanje endoskopskega videza sluznice ohranjena remisija brez jemanja kortikosteroidov pri bolnikih, ki so bili ob izhodišču v remisiji
Predhodno neučinkovito zdravljenje s TNFi	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Predhodno neučinkovito zdravljenje s kortikosteroidi	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Predhodno neučinkovito zdravljenje z imunosupresivi	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Uporaba kortikosteroidov ob izhodišču	45,5 %	46,8 %	50,3 %

Okrajšave: TNFi = zaviralec tumorje nekrotizirajočega faktorja (*Tumour Necrosis Factor inhibitor*); UK = ulcerozni kolitis.

Poleg tega so varnost in učinkovitost tofacitiniba ocenili tudi v odprtem, dolgoročnem podaljšanem preskušanju (OCTAVE Open). Za vključitev v preskušanje OCTAVE Open so bili primerni bolniki, ki so dokončali eno od preskušanj indukcijskega zdravljenja (OCTAVE Induction 1 ali OCTAVE Induction 2), vendar niso dosegli kliničnega odziva, in bolniki, ki so dokončali preskušanje vzdrževalnega zdravljenja (OCTAVE Sustain) ali so iz njega predčasno izstopili zaradi neučinkovitosti zdravljenja. Bolnike iz preskušanja OCTAVE Induction 1 ali OCTAVE Induction 2, ki v preskušanju OCTAVE Open po 8 tednih niso dosegli kliničnega odziva, so morali iz tega preskušanja izključiti. Ob vključitvi v preskušanje OCTAVE Open je bilo potrebno tudi postopno zmanjšanje odmerka kortikosteroidov.

Podatki o učinkovitosti indukcijskega zdravljenja (OCTAVE Induction 1 in OCTAVE Induction 2)

Primarni opazovani dogodek v preskušanjih OCTAVE Induction 1 in OCTAVE Induction 2 je bil delež bolnikov v remisiji po 8 tednih, ključni sekundarni opazovani dogodek pa je bil delež bolnikov, pri katerih so po 8 tednih opazili izboljšanje endoskopskega videza sluznice. Remisijo so opredelili kot klinična remisija (celokupna ocena Mayo ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) in podocena rektalnih krvavitev 0. Izboljšanje endoskopskega videza sluznice so opredelili kot endoskopska podocena 0 ali 1.

V obeh preskušanjih so remisijo, izboljšanje endoskopskega videza sluznice in klinični odziv po 8 tednih opazili pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jih zdravili z 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, v primerjavi s placebom, kot je prikazano v preglednici 15.

Rezultati učinkovitosti, ki so temeljili na pregledu endoskopskih posnetkov na mestu kliničnega preskušanja, so bili skladni z rezultati, ki so temeljili na centraliziranem pregledu endoskopskih posnetkov.

Preglednica 15: Delež bolnikov, pri katerih so po 8 tednih potrdili opazovane dogodke učinkovitosti (preskušanje OCTAVE Induction 1 in preskušanje OCTAVE Induction 2)

	Preskušanje OCTAVE Induction 1			
	Centraliziran pregled endoskopskih posnetkov		Pregled endoskopskih posnetkov na mestu kliničnega preskušanja	
Opazovani dogodek	placebo	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan	placebo	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan
	n = 122	n = 476	n = 122	n = 476
remisija ^a	8,2 %	18,5 % [‡]	11,5 %	24,8 % [‡]
izboljšanje endoskopskega videza sluznice ^b	15,6 %	31,3 % [†]	23,0 %	42,4 %*
normalizacija endoskopskega videza sluznice ^c	1,6 %	6,7 % [‡]	2,5 %	10,9 % [‡]
klinični odziv ^d	32,8 %	59,9 %*	34,4 %	60,7 %*
	Preskušanje OCTAVE Induction 2			
	Centraliziran pregled endoskopskih posnetkov		Pregled endoskopskih posnetkov na mestu kliničnega preskušanja	
Opazovani dogodek	placebo	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan	placebo	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan
	n = 112	n = 429	n = 112	n = 429
remisija ^a	3,6 %	16,6 % [†]	5,4 %	20,7 % [†]
izboljšanje endoskopskega videza sluznice ^b	11,6 %	28,4 % [†]	15,2 %	36,4 %*
normalizacija endoskopskega videza sluznice ^c	1,8 %	7,0 % [‡]	0,0 %	9,1 % [‡]
klinični odziv ^d	28,6 %	55,0 %*	29,5 %	58,0 %*

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

n = število bolnikov v analizirani skupini.

^a. Primarni opazovani dogodek: remisijo so opredelili kot klinična remisija (ocena Mayo ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) in podocena rektalnih krvavitev 0.

^b. Ključni sekundarni opazovani dogodek: izboljšanje endoskopskega videza sluznice so opredelili kot endoskopska podocena Mayo 0 (normalen videz ali neaktivna bolezen) ali 1 (eritem, zmanjšan žilni vzorec).

^c. Normalizacijo endoskopskega videza sluznice so opredelili kot endoskopska podocena Mayo 0.

^d. Klinični odziv so opredelili kot znižanje izhodiščne ocene Mayo za ≥ 3 točke in ≥ 30 % s spremljajočim znižanjem podocene rektalnih krvavitev za ≥ 1 točko ali absolutno podoceno rektalnih krvavitev 0 ali 1.

Tako v podskupini bolnikov s predhodnim neučinkovitim zdravljenjem z zaviralcem TNF kot v podskupini brez njega so remisijo in izboljšanje endoskopskega videza sluznice po 8 tednih opazili pri večjem deležu bolnikov, ki so jih zdravili z 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, v primerjavi s placebom. Ta razlika med zdravljenjema je bila konsistentna med obema podskupinama (preglednica 16).

Preglednica 16. Delež bolnikov, pri katerih so po 8 tednih potrdili primarni in ključna sekundarna opazovana dogodka učinkovitosti, po posameznih podskupinah, ločenih glede na zdravljenje z zaviralcem TNF (preskušanje OCTAVE Induction 1 in preskušanje OCTAVE Induction 2, centraliziran pregled endoskopskih posnetkov)

Preskušanje OCTAVE Induction 1		
Opazovani dogodek	placebo n = 122	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan n = 476
remisija ^a		
predhodno neučinkovito zdravljenje z zaviralcem TNF	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
brez predhodnega neučinkovitega zdravljenja z zaviralcem TNF ^b	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
izboljšanje endoskopskega videza sluznice ^c		
predhodno neučinkovito zdravljenje z zaviralcem TNF	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
brez predhodnega neučinkovitega zdravljenja z zaviralcem TNF ^b	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)
Preskušanje OCTAVE Induction 2		
Opazovani dogodek	placebo n = 112	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan n = 429
remisija ^a		
predhodno neučinkovito zdravljenje z zaviralcem TNF	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
brez predhodnega neučinkovitega zdravljenja z zaviralcem TNF ^b	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
izboljšanje endoskopskega videza sluznice ^c		
predhodno neučinkovito zdravljenje z zaviralcem TNF	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
brez predhodnega neučinkovitega zdravljenja z zaviralcem TNF ^b	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

TNF = tumorje nekrotizirajoči faktor, n = število bolnikov v analizirani skupini.

^a Remisijo so opredelili kot klinična remisija (ocena Mayo ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) in podocena rektalnih krvavitev 0.

^b Vključili so bolnike, ki se predhodno niso zdravili z zaviralcem TNF.

^c Izboljšanje endoskopskega videza sluznice so opredelili kot endoskopska podocena Mayo 0 (normalen videz ali neaktivna bolezen) ali 1 (eritem, zmanjšan žilni vzorec).

Že ob prvem načrtovanem obisku v preskušanju po 2 tednih in ob vsakem naslednjem obisku so opazili pomembne razlike med 10 mg odmerkom tofacitiniba dvakrat na dan in placebom pri spremembi rektalnih krvavitev in pogostnosti odvajanja od izhodišča ter pri delni oceni Mayo.

Vzdrževalno zdravljenje (OCTAVE Sustain)

Bolnike, ki so dokončali 1 od 8-tedenskih preskušanj induksijskega zdravljenja in dosegli klinični odziv, so ponovno randomizirali v preskušanje OCTAVE Sustain; 179 od 593 (30,2 %) bolnikov je bilo ob izhodišču preskušanja OCTAVE Sustain v remisiji.

Primarni opazovani dogodek v preskušanju OCTAVE Sustain je bil delež bolnikov, ki so bili po 52 tednih v remisiji. 2 ključna sekundarna opazovana dogodka sta bila delež bolnikov z izboljšanjem endoskopskega videza po 52 tednih in delež bolnikov z ohranjeno remisijo brez jemanja kortikosteroidov po 24 in 52 tednih med tistimi, ki so bili ob izhodišču preskušanja OCTAVE Sustain v remisiji.

Tako v skupini, ki je prejela 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, kot v skupini, ki je prejela 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, so po 52 tednih pri pomembno večjem deležu bolnikov kot v skupini s placebom potrdili naslednje opazovane dogodke: remisijo, izboljšanje endoskopskega videza sluznice, normalizacijo endoskopskega videza sluznice, ohranitev kliničnega odziva, remisijo pri bolnikih, ki so bili ob izhodišču v remisiji, in ohranjeno remisijo brez jemanja kortikosteroidov po 24 in 52 tednih pri bolnikih, ki so bili ob izhodišču v remisiji, kot je prikazano v preglednici 17.

Preglednica 17: Delež bolnikov, pri katerih so po 52 tednih potrdili opazovane dogodke učinkovitosti (OCTAVE Sustain)

Opazovani dogodek	Centraliziran pregled endoskopskih posnetkov			Pregled endoskopskih posnetkov na mestu kliničnega preskušanja		
	placebo n = 198	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan n = 198	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan n = 197	placebo n = 198	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan n = 198	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan n = 197
remisija ^a	11,1 %	34,3 %*	40,6 %*	13,1 %	39,4 %*	47,7 %*
izboljšanje endoskopskega videza sluznice ^b	13,1 %	37,4 %*	45,7 %*	15,7 %	44,9 %*	53,8 %*
normalizacija endoskopskega videza sluznice ^c	4,0 %	14,6 %**	16,8 %*	5,6 %	22,2 %*	29,4 %*
ohranitev kliničnega odziva ^d	20,2 %	51,5 %*	61,9 %*	20,7 %	51,0 %*	61,4 %*
remisija pri bolnikih, ki so bili ob izhodišču v remisiji ^{a,f}	10,2 %	46,2 %*	56,4 %*	11,9 %	50,8 %*	65,5 %*
ohranjena remisija brez jemanja kortikosteroidov po 24 in 52 tednih pri bolnikih, ki so bili ob izhodišču v remisiji ^{e,f}	5,1 %	35,4 %*	47,3 %*	11,9 %	47,7 %*	58,2 %*
remisija brez jemanja kortikosteroidov pri bolnikih, ki so ob izhodišču jemali kortikosteroide ^{a,g}	10,9 %	27,7 % [†]	27,6 % [†]	13,9 %	32,7 % [†]	31,0 % [†]

* p < 0,0001; **p < 0,001; †p < 0,05 za tofacitinib v primerjavi s placebom.

n = število bolnikov v analizirani skupini.

^a. Remisijo so opredelili kot klinična remisija (ocena Mayo ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) in podocena rektalnih krvavitev 0.

^b. Izboljšanje endoskopskega videza sluznice so opredelili kot endoskopska podocena Mayo 0 (normalen videz ali neaktivna bolezen) ali 1 (eritem, zmanjšan žilni vzorec).

^c. Normalizacijo endoskopskega videza sluznice so opredelili kot endoskopska podocena Mayo 0.

^d. Ohranitev kliničnega odziva so opredelili kot znižanje izhodiščne ocene Mayo iz preskušanja indukcijskega zdravljenja (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) za ≥ 3 točke in ≥ 30 % s spremljajočim znižanjem podocene rektalnih krvavitev za ≥ 1 točko ali s podoceno rektalnih krvavitev 0 ali 1. Ob izhodišču preskušanja vzdrževalnega zdravljenja OCTAVE Sustain je moral biti pri bolnikih prisoten klinični odziv.

^e. Ohranjena remisija brez jemanja kortikosteroidov je pomenila, da je bil bolnik v remisiji in ni jemal kortikosteroidov vsaj 4 tedne pred obiskom po 24 tednih in obiskom po 52 tednih.

^f. n = 59 za placebo, n = 65 za 5 mg odmerka tofacitiniba dvakrat na dan, n = 55 za 10 mg odmerka tofacitiniba dvakrat na dan.

^g. n = 101 za placebo, n = 101 za 5 mg odmerka tofacitiniba dvakrat na dan, n = 87 za 10 mg odmerka tofacitiniba dvakrat na dan.

Tako v podskupini bolnikov s predhodnim neučinkovitim zdravljenjem z zaviralcem TNF kot v podskupini brez njega so po 52 tednih preskušanja OCTAVE Sustain pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so se zdravili s 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan ali 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, kot v skupini s placebom potrdili naslednje opazovane dogodke: remisijo, izboljšanje endoskopskega videza sluznice ali ohranjeno remisijo brez jemanja kortikosteroidov po 24 in 52 tednih pri bolnikih, ki so bili ob izhodišču v remisiji (preglednica 18). V podskupini bolnikov brez predhodnega neučinkovitega zdravljenja z zaviralcem TNF je bila razlika v primerjavi z zdravljenjem s placebom pri 5 mg odmerku tofacitiniba dvakrat na dan podobna kot pri 10 mg odmerku tofacitiniba dvakrat na dan. V podskupini bolnikov s predhodnim neučinkovitim zdravljenjem z zaviralcem TNF je bila razlika v primerjavi z zdravljenjem s placebom pri 10 mg odmerku tofacitiniba dvakrat na dan številčno večja kot pri 5 mg odmerku tofacitiniba dvakrat na dan, in sicer za 9,7 do 16,7 odstotne točke pri primarnem in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkih.

Preglednica 18: Delež bolnikov, pri katerih so po 52 tednih potrdili primarni in ključna sekundarna opazovana dogodka učinkovitosti, po posameznih podskupinah, ločenih glede na zdravljenje z zaviralcem TNF (OCTAVE Sustain, centraliziran pregled endoskopskih posnetkov)

Opazovani dogodek	placebo n = 198	tofacitinib 5 mg dvakrat na dan n = 198	tofacitinib 10 mg dvakrat na dan n = 197
remisija ^a			
predhodno neučinkovito zdravljenje z zaviralcem TNF	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
brez predhodnega neučinkovitega zdravljenja z zaviralcem TNF ^b	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
izboljšanje endoskopskega videza sluznice ^c			
predhodno neučinkovito zdravljenje z zaviralcem TNF	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)
brez predhodnega neučinkovitega zdravljenja z zaviralcem TNF ^b	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
ohranjena remisija brez jemanja kortikosteroidov po 24 in 52 tednih pri bolnikih, ki so bili ob izhodišču v remisiji ^d			
predhodno neučinkovito zdravljenje z zaviralcem TNF	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
brez predhodnega neučinkovitega zdravljenja z zaviralcem TNF ^b	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)

TNF = tumorje nekrotizirajoči faktor, n = število bolnikov v analizirani skupini.

^a Remisijo so opredelili kot klinična remisija (ocena Mayo ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) in podocena rektalnih krvavitev 0.

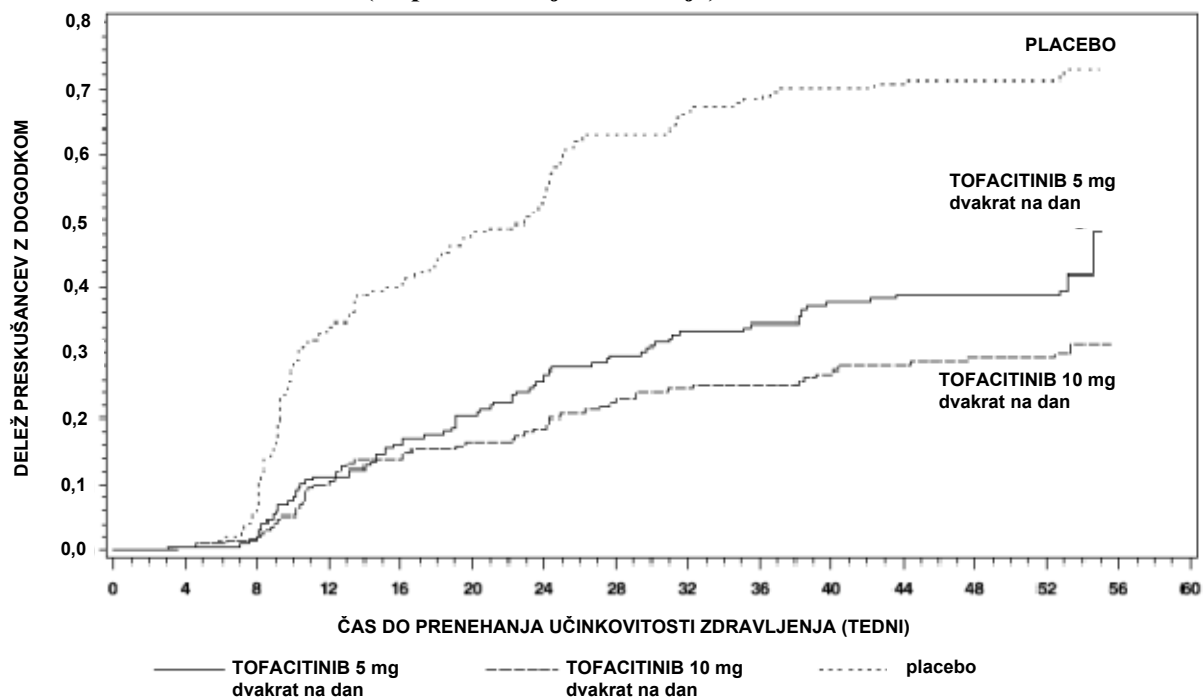
^b Vključili so bolnike, ki se predhodno niso zdravili z zaviralcem TNF.

^c Izboljšanje endoskopskega videza sluznice so opredelili kot endoskopska podocena Mayo 0 (normalen videz ali neaktivna bolezen) ali 1 (eritem, zmanjšan žilni vzorec).

^d Ohranjena remisija brez jemanja kortikosteroidov je pomenila, da je bil bolnik v remisiji in ni jemal kortikosteroidov vsaj 4 tedne pred obiskom po 24 tednih in obiskom po 52 tednih.

Delež bolnikov v obeh skupinah, zdravljenih s tofacitinibom, pri katerih zdravljenje ni bilo več učinkovito, je bil manjši v primerjavi s placebom na vseh časovnih točkah že od 8. tedna, prve časovne točke, na kateri so ocenili neučinkovitost zdravljenja, kot prikazuje slika 2.

Slika 2. Čas do prenehanja učinkovitosti zdravljenja v preskušanju vzdrževalnega zdravljenja OCTAVE Sustain (Kaplan-Meierjeve krivulje)



$p < 0,0001$ za 5 mg odmerek tofacitiniba dvakrat na dan v primerjavi s placebom.

$p < 0,0001$ za 10 mg odmerek tofacitiniba dvakrat na dan v primerjavi s placebom.

Prenehanje učinkovitosti zdravljenja so opredelili kot zvišanje ocene Mayo za ≥ 3 točke od izhodišča preskušanja vzdrževalnega zdravljenja skupaj z zvišanjem podocene rektalnih krvavitev za ≥ 1 točko in zvišanjem endoskopske podocene za ≥ 1 točko, kar je pomenilo absolutno endoskopsko podoceno ≥ 2 po najmanj 8-tedenskem zdravljenju v preskušanju.

Izidi, povezani z zdravjem in kakovostjo življenja

V preskušanjih indukcijskega zdravljenja (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) so pri uporabi 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan opazili večje izboljšanje od izhodišča pri rezultatih povzetka telesne komponente (PCS – *Physical Component Summary*) in povzetka duševne komponente (MCS – *Mental Component Summary*) ter v vseh 8 domenah vprašalnika SF-36 v primerjavi s placebom. V preskušanju vzdrževalnega zdravljenja (OCTAVE Sustain) se je izboljšanje rezultatov PCS in MCS ter v vseh 8 domenah vprašalnika SF-36 po 24 in 52 tednih boljše ohranilo pri uporabi 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan ali 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan v primerjavi s placebom.

V preskušanjih indukcijskega zdravljenja (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) so po 8 tednih pri uporabi 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan opazili večje izboljšanje od izhodišča celokupne ocene in ocen v vseh 4 domenah vprašalnika za oceno vnetne črevesne bolezni (IBDQ – *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) (črevesni simptomi, sistemska funkcija, čustveno delovanje in družbeno delovanje) v primerjavi s placebom. V preskušanju vzdrževalnega zdravljenja (OCTAVE Sustain) se je izboljšanje celokupne ocene in ocen v vseh 4 domenah vprašalnika IBDQ po 24 in 52 tednih boljše ohranilo pri uporabi 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan ali 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan v primerjavi s placebom.

Tako v preskušanjih indukcijskega zdravljenja kot v preskušanju vzdrževalnega zdravljenja so opazili tudi izboljšanje pri rezultatih petdimenzionalnega vprašalnika EuroQoL (EQ-5D – *EuroQoL 5-Dimension*) in v različnih domenah vprašalnika za oceno zmanjšanja delovne učinkovitosti in aktivnosti zaradi ulceroznega kolitisa (WPAI-UC – *Work Productivity and Activity Impairment – Ulcerative Colitis*) v primerjavi s placebom.

Odprto podaljšano preskušanje (OCTAVE Open)

Bolniki, ki v enem od preskušanj indukcijskega zdravljenja (OCTAVE Induction 1 ali OCTAVE Induction 2) po 8 tednih zdravljenja z 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan niso dosegli kliničnega odziva, so lahko sodelovali v odprtem podaljšanem preskušanju (OCTAVE Open). Po dodatnih 8 tednih zdravljenja z 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan v preskušanju OCTAVE Open je 53 % (154/293) bolnikov doseglo klinični odziv, 14 % (42/293) bolnikov pa remisijo.

Pri bolnikih, ki so v enem od preskušanj indukcijskega zdravljenja (OCTAVE Induction 1 ali OCTAVE Induction 2) dosegli klinični odziv pri uporabi 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, vendar po zmanjšanju odmerka na 5 mg dvakrat na dan ali po prekinitvi zdravljenja v preskušanju OCTAVE Sustain (če so jih randomizirali v skupino s placebom) zdravljenje pri njih ni bilo več učinkovito, so v preskušanju OCTAVE Open odmerke tofacitiniba povečali na 10 mg dvakrat na dan. Po 8 tednih zdravljenja z 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan v preskušanju OCTAVE Open je remisijo doseglo 35 % (20/58) bolnikov, ki so v preskušanju OCTAVE Sustain prejeli 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan, in 40 % (40/99) bolnikov, pri katerih so v preskušanju OCTAVE Sustain prekinili zdravljenje. Po 12 mesecih v preskušanju OCTAVE Open je remisijo doseglo 52 % (25/48) oziroma 45 % (37/83) teh bolnikov.

Poleg tega je po 12 mesecih v preskušanju OCTAVE Open 74 % (48/65) bolnikov, ki so pri uporabi 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan ali 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan ob koncu preskušanja OCTAVE Sustain dosegli remisijo, ostalo v remisiji tudi med prejemanjem 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s tofacitinibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije z juvenilnim idiopatskim artritisom in z ulceroznim kolitisom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Za farmakokinetični profil tofacitiniba so značilni hitra absorpcija (največje koncentracije v plazmi doseže v 0,5-1 uri), hitro izločanje (razpolovni čas je približno 3 ure) in odmerku sorazmerna zvečanja sistemske izpostavljenosti. Po odmerjanju dvakrat na dan zdravilo doseže koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja v 24-48 urah z zanemarljivim kopičenjem.

Absorpcija in porazdelitev

Tofacitinib se dobro absorbira, peroralna biološka uporabnost pa je 74 %. Pri sočasni uporabi tofacitiniba z obrokom z veliko vsebnostjo maščob se vrednost AUC ni spremenila, vrednost C_{max} pa se je zmanjšala za 32 %. V kliničnih preskušanjih so tofacitinib dajali ne glede na obroke.

Po intravenski uporabi je volumen porazdelitve 87 l. Približno 40 % cirkulirajočega tofacitiniba je vezanega na beljakovine v plazmi. Tofacitinib se veže predvsem na albumin in ni videti, da bi se vezal na α 1-kisli glikoprotein. Tofacitinib se enakomerno porazdeli med eritrocite in plazmo.

Biotransformacija in izločanje

Mehanizma očistka tofacitiniba sta presnova v jetrih (približno 70 %) in izločanje nespremenjene učinkovine preko ledvic (približno 30 %). Tofacitinib se presnavlja predvsem preko encima CYP3A4, z manjšim prispevkom encima CYP2C19. V študiji radioaktivno označenega zdravila pri človeku je več kot 65 % celokupne cirkulirajoče radioaktivnosti prispevala nespremenjena učinkovina, preostalih 35 % pa 8 presnovkov, pri čemer je vsak od posameznih presnovkov prispeval manj kot 8 % celokupne radioaktivnosti. Vse presnovke so opazili pri živalskih vrstah in predvidevajo, da imajo manj kot 10-kratno jakost zaviranja kinaz JAK1/3 kot tofacitinib. Pri človeških vzorcih niso odkrili dokazov o stereo-konverziji. Farmakološko aktivnost tofacitiniba pripisujejo nespremenjeni molekuli. Tofacitinib ni niti inhibitor niti induktor CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4), prav tako pa ni inhibitor UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 in UGT2B7). Tofacitinib je *in vitro* substrat za MDR1, ne pa tudi za beljakovino odpornosti pri raku

dojke (BCRP – *Breast Cancer Resistance Protein*), OATP1B1/1B3 ali OCT1/2, in v klinično pomembnih koncentracijah ni zaviralec MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ali MRP.

Farmakokinetika pri bolnikih

Pri bolnikih z RA je encimska aktivnost encimov CYP zmanjšana zaradi kroničnega vnetja. Pri bolnikih z RA se peroralni očistek tofacitiniba ne spreminja s časom, kar kaže na to, da zdravljenje s tofacitinibom ne normalizira aktivnosti encimov CYP.

Populacijska analiza farmakokinetike pri bolnikih z RA je pokazala, da je sistemska izpostavljenost (AUC) tofacitinibu pri bolnikih z ekstremno telesno maso (40 kg, 140 kg) podobna (znotraj 5 %) kot pri bolniku s telesno maso 70 kg. Ocenjujejo, da je pri starejših bolnikih, starih 80 let, vrednost AUC za manj kot 5 % večja kot v populaciji s povprečno starostjo 55 let. Ocenjujejo, da je vrednost AUC pri ženskah za 7 % manjša kot pri moških. Razpoložljivi podatki so pokazali tudi, da med belopolnimi, temnopolnimi in bolniki azijske rase ni večjih razlik v vrednosti AUC tofacitiniba. Opazili so približno linearno povezavo med telesno maso in volumnom porazdelitve, kar je pri bolnikih z manjšo telesno maso povzročilo večjo največjo (C_{max}) in nižjo najnižjo (C_{min}) koncentracijo. Kljub temu ta razlika ni klinično pomembna. Ocenjujejo, da je variabilnost vrednosti AUC tofacitiniba med preskušanci (odstotek koeficienta variance) približno 27 %.

Rezultati populacijske analize farmakokinetike pri bolnikih z aktivnim PsA ali zmernim do hudim UK so bili skladni z rezultati pri bolnikih z RA.

Okvara ledvic

Pri preskušancih z blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min), zmerno (očistek kreatinina 30-49 ml/min) in hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je bila vrednost AUC za 37 %, 43 % in 123 % večja kot pri preskušancih z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2). Pri preskušancih s končno ledvično odpovedjo je bil prispevek dialize k celokupnemu očistku tofacitiniba relativno majhen. Pri preskušancih s končno ledvično odpovedjo je bila povprečna vrednost AUC na podlagi koncentracij, izmerjenih na dan brez dialize, po enem 10 mg odmerku približno za 40 % (90 % intervali zaupanja: 1,5-95 %) večja kot pri preskušancih z normalnim delovanjem ledvic. Tofacitiniba v kliničnih preskušanjih niso ocenjevali pri bolnikih z očistkom kreatinina (ocenjenim po Cockcroft-Gaultovi enačbi), manjšim od 40 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

V primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter je bila vrednost AUC pri preskušancih z blago (Child-Pugh A) in zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) za 3 % oziroma 65 % večja. Tofacitiniba v kliničnih preskušanjih niso ocenjevali pri preskušancih s hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4) ali bolnikih, pri katerih je bil presejalni test za hepatitis B ali C pozitiven.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V nekliničnih preskušanjih so opazili učinke na imunski in hematopoetski sistem, ki so jih pripisali farmakološkimi značilnostim (zaviranje encimov JAK) tofacitiniba. Pri klinično pomembnih odmerkih so opazili sekundarne učinke zaradi imunosupresije, kot so bakterijske in virusne okužbe ter limfom. Limfom so opazili pri 3 od 8 odraslih opic pri 6-kratni oziroma 3-kratni klinični izpostavljenosti tofacitinibu (vrednost AUC nevezane učinkovine pri človeku pri odmerku 5 mg oziroma 10 mg dvakrat na dan), in pri 0 od 14 mladičev opic pri 5-kratni oziroma 2,5-kratni klinični izpostavljenosti pri odmerku 5 mg oziroma 10 mg dvakrat na dan. Pri opicah je bila izpostavljenost pri ravni brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*) za limfome približno 1-krat oziroma 0,5-krat večja od ravni klinične izpostavljenosti pri odmerku 5 mg oziroma 10 mg dvakrat na dan. Druge ugotovitve pri odmerkih, ki presegajo izpostavljenost pri človeku, so vključevale učinke na jetrni in prebavni sistem.

Na podlagi rezultatov vrste testov genskih mutacij in kromosomskih aberacij *in vitro* ter *in vivo* tofacitinib ni mutagen ali genotoksičen.

Kancerogeni potencial tofacitiniba so ocenili v 6-mesečnem preskušanju kancerogenosti pri transgenih miših rasH2 in v 2-letnem preskušanju kancerogenosti pri podganah. Pri miših pri izpostavljenostih, ki so do 38-krat oziroma 19-krat presegale raven klinične izpostavljenosti pri odmerku 5 mg oziroma 10 mg dvakrat na dan, tofacitinib ni bil kancerogen. Pri podganah so opazili benigne tumorje intersticijskih (Leydigovih) celic v modih: benigni tumorji Leydigovih celic pri podganah niso povezani s tveganjem za tumorje Leydigovih celic pri človeku. Pri samicah podgan so pri izpostavljenostih, ki so bile enake ali večje od 83-kratne oziroma 41-kratne ravni klinične izpostavljenosti pri odmerku 5 mg oziroma 10 mg dvakrat na dan, opazili hibernome (maligno bolezen rjavega maščobnega tkiva). Pri samicah podgan so pri 187-kratni oziroma 94-kratni klinični izpostavljenosti pri odmerku 5 mg oziroma 10 mg dvakrat na dan opazili benigne timome.

Dokazali so, da je tofacitinib teratogen pri podganah in kuncih in pri podganah vpliva na plodnost samic (zmanjšana stopnja brejosti; zmanjšanje števila rumenih telesc, mest implantacije in za preživetje sposobnih plodov; ter zvečanje števila zgodnjih resorpcij), kotitev in peri-/postnatalni razvoj. Tofacitinib ni imel učinka na plodnost pri samcih, gibljivost spermijev ali koncentracijo sperme. Tofacitinib se je izločal v mleko pri doječih podganah pri koncentracijah, ki so bile približno 2-krat večje od koncentracij v serumu 1 do 8 ur po odmerjanju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza 6 cP (E464)
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
makrogol 3350
triacetin (E1518)
indigotin (E132) (samo jakost 10 mg)
briljantno modro FCF (E133) (samo jakost 10 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini, plastenki ali pretisnem omotu, za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

XELJANZ 5 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz HDPE s silikagelom kot sušilnim sredstvom in za otroke varno zaporko, ki vsebujejo 60 ali 180 filmsko obloženih tablet.

Pretisni omoti iz aluminijaste folije/aluminijaste folije s podlago iz PVC, ki vsebujejo 14 filmsko obloženih tablet. Eno pakiranje vsebuje 56, 112 ali 182 filmsko obloženih tablet.

XELJANZ 10 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz HDPE s silikagelom kot sušilnim sredstvom in za otroke varno zaporko, ki vsebujejo 60 ali 180 filmsko obloženih tablet.

Pretisni omoti iz aluminijaste folije/aluminijaste folije s podlago iz PVC, ki vsebujejo 14 filmsko obloženih tablet. Eno pakiranje vsebuje 56, 112 ali 182 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. marec 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred pričetkom trženja zdravila XELJANZ v vsaki državi članici s pristojnim organom v tej državi dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s komunikacijskimi sredstvi, načinom distribucije in vsemi drugimi vidiki programa.

Glavni cilj programa je povečanje ozaveščenosti glede tveganj zdravila, še zlasti v povezavi z resnimi okužbami, herpes zostrom, tuberkulozo (TB) in drugimi oportunističnimi okužbami, malignimi boleznimi, perforacijami prebavil, intersticijsko pljučno boleznijo in nenormalnostmi laboratorijskih preiskav.

Imetnik DzP mora v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo XELJANZ trži, vsem zdravstvenim delavcem in bolnikom/skrbnikom, za katere je pričakovati, da bodo predpisovali oziroma uporabljali zdravilo XELJANZ, zagotoviti dostop do naslednjega izobraževalnega gradiva:

- izobraževalno gradivo za zdravnika;
- paket informacij za bolnika.

- **Izobraževalno gradivo za zdravnika** mora vsebovati:
 - povzetek glavnih značilnosti zdravila;
 - brošuro za predpisovalce;
 - kontrolni seznam za predpisovalce;
 - opozorilno kartico za bolnika;
 - napotilo na spletno stran z izobraževalnim gradivom in opozorilno kartico za bolnika.

- **Brošura za predpisovalce** mora vsebovati naslednje ključne sestavine:
 - ustrezne informacije o pomislekih glede varnosti, obravnavanih v sklopu dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganj (npr. resnost, stopnja resnosti, pogostnost, čas do pojava, reverzibilnost neželenih učinkov (NU), kot je primerno);
 - podrobnosti o populacijah z večjim tveganjem za pomisleke glede varnosti, obravnavane v sklopu dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganj (tj. kontraindikacije, dejavniki tveganja, povečano tveganje zaradi medsebojnih delovanj z določenimi zdravili);
 - podrobnosti o načinih zmanjševanja pomislekov glede varnosti, obravnavanih v sklopu dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganj (tj. kaj storiti, česa ne storiti, na koga bo najverjetneje vplivalo glede na različne scenarije, kdaj omejiti ali prekiniti predpisovanje/jemanje, kako jemati zdravilo, kdaj zvečati/zmanjšati odmerek glede na laboratorijske meritve, znake in simptome);
 - ključno sporočilo, ki ga je treba predati pri svetovanju bolnikom;
 - navodila za obvladovanje možnih neželenih učinkov;
 - informacije o registrih BSRBR, ARTIS, RABBIT in BIODABASER ter registrih za UK in pomembnost prispevanja vanje.

- **Kontrolni seznam za predpisovalce** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:
 - seznam testov, ki jih je treba opraviti pri prvem pregledu bolnika;
 - cepljenja, ki jih je treba opraviti pred začetkom zdravljenja;
 - obstoječa bolezenska stanja, pri katerih se priporoča previdnost ob jemanju zdravila XELJANZ in primeri, ko se zdravila XELJANZ ne sme jemati;
 - seznam sočasno uporabljenih zdravil, ki niso kompatibilna z zdravljenjem z zdravilom XELJANZ;
 - potreba po pogovoru z bolnikom glede tveganj, povezanih z uporabo zdravila XELJANZ, še zlasti v povezavi z okužbami, herpes zostrom, tuberkulozo (TB) in drugimi oportunističnimi okužbami, malignimi boleznimi, perforacijami prebavil, intersticijsko pljučno boleznijo in nenormalnostmi laboratorijskih preiskav;
 - potreba po spremljanju kakršnihkoli znakov in simptomov in laboratorijskih nenormalnosti za zgodnje odkrivanje zgoraj navedenih tveganj.

- **Opozorilna kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:
 - opozorilo za zdravstvene delavce, ki kadarkoli zdravijo bolnika (tudi v urgentnih okoliščinah), da bolnik jemlje zdravilo XELJANZ;
 - da lahko zdravljenje z zdravilom XELJANZ zveča tveganje za okužbe in nemelanomskega kožnega raka;
 - da mora bolnik zdravstvenega delavca obvestiti, če načrtuje prejem kateregakoli cepiva ali zanositev;
 - znake in simptome navedenih pomislekov glede varnosti in kdaj poiskati pomoč pri zdravstvenem delavcu: okužbe; reaktivacija herpes zoster; nemelanomski kožni rak; zvečane vrednosti transaminaz in možnost z zdravilom povzročene poškodbe jeter; perforacija prebavil; intersticijska pljučna bolezen; zvečana imunosupresija pri uporabi v kombinaciji z biološkimi zdravili in imunosupresivi, vključno z učinkovinami za zmanjšanje števila limfocitov B; povečano tveganje za neželene učinke, kadar je zdravilo XELJANZ

uporabljeno v kombinaciji z MTX; povečana izpostavljenost zdravilu XELJANZ pri sočasni uporabi z zaviralci CYP3A4 in CYP2C19; učinki na nosečnost in plod; uporaba med dojenjem; vpliv na učinkovitost cepljenja in uporaba živih/oslabljenih cepiv;

- kontaktne podatke predpisovalca.
- **Osrednja spletna stran** mora vsebovati:
 - izobraževalno gradivo v elektronski obliki;
 - opozorilno kartico za bolnika v elektronski obliki.
- **Paket informacij za bolnika** mora vsebovati:
 - navodilo za uporabo;
 - opozorilno kartico za bolnika.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT ZA 5 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

XELJANZ 5 mg filmsko obložene tablete
tofacitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg tofacitiniba (v obliki tofacitinibijevega citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet
112 filmsko obloženih tablet
182 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1178/003 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/17/1178/004 182 filmsko obloženih tablet
EU/1/17/1178/014 112 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

XELJANZ 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA 5 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

XELJANZ 5 mg tablete
tofacitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG (kot logo imetnika dovoljenja za promet)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

pon., tor., sre., čet., pet., sob., ned.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NALEPKA ZA STIČNO OVOJNINO – PLASTENKO ZA 5 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

XELJANZ 5 mg filmsko obložene tablete
tofacitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg tofacitiniba (v obliki tofacitinibijevega citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1178/001 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/17/1178/002 180 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

XELJANZ 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT ZA 10 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

XELJANZ 10 mg filmsko obložene tablete
tofacitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg tofacitiniba (v obliki tofacitinibijevega citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet
112 filmsko obloženih tablet
182 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1178/007 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/17/1178/008 112 filmsko obloženih tablet
EU/1/17/1178/009 182 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

XELJANZ 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA 10 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

XELJANZ 10 mg tablete
tofacitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG (kot logo imetnika dovoljenja za promet)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

pon., tor., sre., čet., pet., sob., ned.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NALEPKA ZA STIČNO OVOJNINO – PLASTENKO ZA 10 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

XELJANZ 10 mg filmsko obložene tablete
tofacitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg tofacitiniba (v obliki tofacitinibijevega citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1178/005 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/17/1178/006 180 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

XELJANZ 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo
XELJANZ 5 mg filmsko obložene tablete
XELJANZ 10 mg filmsko obložene tablete
tofacitinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Poleg tega navodila za uporabo vam bo zdravnik dal tudi opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne varnostne informacije, ki jih morate poznati, preden vam dajo zdravilo XELJANZ in med zdravljenjem z zdravilom XELJANZ. To opozorilno kartico imejte vedno pri sebi.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo XELJANZ in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo XELJANZ
3. Kako jemati zdravilo XELJANZ
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila XELJANZ
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo XELJANZ in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo XELJANZ vsebuje učinkovino tofacitinib.

Zdravilo XELJANZ se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- revmatoidni artritis,
- psoriatični artritis,
- ulcerozni kolitis.

Revmatoidni artritis

Zdravilo XELJANZ se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmernim do hudim revmatoidnim artritisom, dolgotrajno boleznijo, ki povzroča predvsem bolečine in otekanje sklepov.

Zdravilo XELJANZ se uporablja skupaj z metotreksatom, kadar predhodno zdravljenje revmatoidnega artritisa ni bilo zadostno ali ga bolnik ni dobro prenašal. Zdravilo XELJANZ se lahko uporablja tudi samostojno v primerih, če bolnik zdravljenja z metotreksatom ne prenaša ali zdravljenje z metotreksatom ni priporočljivo.

Dokazali so, da zdravilo XELJANZ samostojno ali v kombinaciji z metotreksatom zmanjša bolečine in otekanje sklepov ter izboljša sposobnost izvajanja vsakodnevnih dejavnosti.

Psoriatični artritis

Zdravilo XELJANZ se uporablja za zdravljenje bolezni, ki jo imenujemo psoriatični artritis. To je vnetna bolezen sklepov, ki jo pogosto spremlja psoriza. Če imate aktivni psoriatični artritis, vam

bodo najprej dali drugo zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje psoriatičnega artritisa. Če se na to zdravilo ne boste dovolj dobro odzvali ali ga ne boste prenašali, vam bodo morda dali zdravilo XELJANZ za zmanjšanje znakov in simptomov aktivnega psoriatičnega artritisa in izboljšanje sposobnosti izvajanja vsakodnevnih dejavnosti.

Zdravilo XELJANZ se uporablja skupaj z metotreksatom za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim psoriatičnim artritidom.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa. Zdravilo XELJANZ se uporablja za zmanjšanje znakov in simptomov ulceroznega kolitisa, kadar se na predhodno zdravljenje za to bolezen ne odzivate dovolj dobro ali ga ne prenašate.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo XELJANZ

Ne jemljite zdravila XELJANZ:

- če ste alergični na tofacitinib ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, kot sta okužba krvnega obtoka ali aktivna tuberkuloza.
- če so vam povedali, da imate hude težave z jetri, vključno s cirozo (brazgotinjenje jeter).
- če ste noseči ali dojite.

Če ste glede katerekoli navedene informacije negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila XELJANZ se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če mislite, da imate okužbo ali imate simptome okužbe, kot so vročina, znojenje, mrzlica, bolečine v mišicah, kašelj, kratka sapa, nov ali spremenjen izmeček iz dihalnih poti, zmanjšanje telesne mase, topla, rdeča oziroma boleča koža ali razjede na telesu, težave ali bolečine pri požiranju, driska ali bolečine v želodcu, pekoč občutek pri uriniranju ali pogostejše uriniranje kot običajno, občutek hude utrujenosti.
- če imate kakršnokoli bolezen, ki povečuje verjetnost okužbe (npr. sladkorno bolezen, HIV/AIDS ali oslabele imunske sisteme).
- če imate kakršnokoli okužbo, se zdravite zaradi okužbe ali imate okužbe, ki se ponavljajo. Nemudoma obvestite zdravnika, če se ne počutite dobro. Zdravilo XELJANZ lahko zmanjša sposobnost telesa za odzivanje na okužbe in poslabša obstoječe okužbe ali zveča verjetnost za pojav nove okužbe.
- če imate ali ste imeli tuberkulozo, ali ste bili v tesnem stiku z nekom, ki je imel tuberkulozo. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom XELJANZ in morda tudi med zdravljenjem vas bo zdravnik testiral za tuberkulozo.
- če imate kakršnokoli kronično pljučno bolezen.
- če imate težave z jetri.
- če imate ali ste imeli hepatitis B ali hepatitis C (virusa, ki prizadene jetra). Med jemanjem zdravila XELJANZ lahko virus znova postane aktiven. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom XELJANZ in med njim bo zdravnik morda opravil krvne preiskave za ugotavljanje hepatitisa.
- če ste kadarkoli imeli katerokoli vrsto raka. Zdravilo XELJANZ lahko zveča tveganje za pojav nekaterih vrst raka. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo XELJANZ, so poročali o limfomu in drugih vrstah raka (kot so pljučni rak, rak dojke, melanom, rak prostate in rak trebušne slinavke). Če se vam med jemanjem zdravila XELJANZ pojavi rak, bo zdravnik ocenil, ali je treba z zdravljenjem z zdravilom XELJANZ prenehati.
- če imate veliko tveganje za pojav kožnega raka, vam bo zdravnik morda svetoval, da vam med jemanjem zdravila XELJANZ opravljajo redne preglede kože.
- če ste kdaj imeli divertikulitis (vrsto vnetja debelega črevesa) ali razjede v želodcu ali črevesju (glejte poglavje 4).
- če imate težave z ledvicami.
- če načrtujete cepljenje, obvestite zdravnika. Med zdravljenjem z zdravilom XELJANZ bolniki ne smejo prejeti nekaterih vrst cepiv. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom XELJANZ morate

opraviti vsa priporočena cepljenja. Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete cepljenje proti herpesu zostru.

- če imate težave s srcem, visok krvni tlak ali zvišano raven holesterola v krvi.

Dodatni testi za spremljanje

Zdravnik mora pred začetkom jemanja zdravila XELJANZ in po 4 do 8 tednih zdravljenja ter nato vsake 3 mesece opraviti krvne preiskave, da preveri, če imate zmanjšano število belih krvnih celic (nevtrofilcev ali limfocitov) ali rdečih krvnih celic (anemijo).

Če je število belih krvnih celic (nevtrofilcev ali limfocitov) ali rdečih krvnih celic premajhno, zdravila XELJANZ ne smete prejeti. Če bo treba, lahko zdravnik zdravljenje z zdravilom XELJANZ za nekaj časa prekine, da zmanjša tveganje za okužbo (število belih krvnih celic) ali anemijo (število rdečih krvnih celic).

Zdravnik bo morda opravil tudi druge preiskave, na primer za preverjanje ravni holesterola v krvi ali spremljanje delovanja jeter. Zdravnik mora ravni holesterola preveriti 8 tednov po začetku jemanja zdravila XELJANZ. Zdravnik mora občasno opraviti jetrne preiskave.

Starejši

Pri bolnikih, starih 65 let in več, so okužbe pogostejše. Zdravnika obvestite takoj, ko opazite kakršnekoli znake ali simptome okužb.

Bolniki azijske rase

Pri japonskih in korejskih bolnikih je pasovec pogostejši. Obvestite zdravnika, če opazite boleče mehurje na koži.

Morda obstaja tudi večje tveganje za nekatere težave s pljuči. Obvestite zdravnika, če opazite kakršnekoli težave z dihanjem.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila XELJANZ pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva. Varnosti in koristi zdravila XELJANZ pri otrocih ali mladostnikih še niso dokazali.

Druga zdravila in zdravilo XELJANZ

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Zdravilo XELJANZ se lahko uporablja v kombinaciji z metotreksatom, včasih pa tudi samostojno, kadar ga uporabljamo za zdravljenje revmatoidnega artritisa. Na splošno so pri samostojni uporabi zdravila XELJANZ pri revmatoidnem artritisu opažali manj neželenih učinkov.

Nekaterih zdravil ne smete jemati skupaj z zdravilom XELJANZ. Če jih jemljete skupaj z zdravilom XELJANZ, lahko spremenijo raven zdravila XELJANZ v telesu, zato bo odmerek zdravila XELJANZ morda treba prilagoditi. Zdravniku povejte, če uporabljate zdravila (jih jemljete tako, da jih pogoltnete), ki vsebujejo katerokoli izmed naslednjih učinkovin:

- antibiotiki, kot sta klaritromicin in rifampicin, ki se uporabljata za zdravljenje bakterijskih okužb,
- flukonazol, ketokonazol, klotrimazol, itraconazol in vorikonazol, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb.

Zdravila XELJANZ ni priporočljivo uporabljati skupaj z zdravili, ki zavirajo imunski sistem, vključno s tako imenovanimi tarčnimi biološkimi (protitelesi) zdraviljenji, kot so tista za zaviranje tumorje nekrotizirajočega faktorja, interlevkini-17 in interlevkini-12/interlevkini-23, antagonist integrinov in močnimi kemičnimi imunosupresivi, vključno z azatioprinom, merkaptopurinom, ciklosporinom in takrolimusom. Jemanje zdravila XELJANZ skupaj s temi zdravili lahko zveča tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z okužbo.

Resne okužbe so lahko pogostejše pri ljudeh, ki jemljejo tudi kortikosteroide (npr. prednizon).

Nosečnost in dojenje

Če ste ženska v rodni dobi, morate med zdravljenjem z zdravilom XELJANZ in še vsaj 4 tedne po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravila XELJANZ ne smete uporabljati med nosečnostjo. Če med jemanjem zdravila XELJANZ zanosite, takoj obvestite zdravnika.

Če jemljete zdravilo XELJANZ in dojite, morate dojenje prekiniti, dokler se ne posvetujete z zdravnikom o prekinitvi zdravljenja z zdravilom XELJANZ.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo XELJANZ nima vpliva ali ima omejen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo XELJANZ vsebuje laktozo

Ena 5 mg filmsko obložena tableta zdravila XELJANZ vsebuje približno 59 mg laktoze, ena 10 mg filmsko obložena tableta zdravila XELJANZ pa približno 119 mg laktoze. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo XELJANZ

Vaše zdravljenje bo nadzoroval zdravnik specialist z izkušnjami z zdravljenjem vaše bolezni, ki vam je to zdravilo tudi predpisal.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Revmatoidni artritis

- Priporočeni odmerek je 5 mg dvakrat na dan.

Psoriatični artritis

- Priporočeni odmerek je 5 mg dvakrat na dan.

Ulcerozni kolitis

- Priporočeni odmerek je 10 mg dvakrat na dan 8 tednov in zatem 5 mg dvakrat na dan.
- Zdravnik se lahko odloči, da začetno zdravljenje z odmerkom 10 mg dvakrat na dan podaljša za dodatnih 8 tednov (na skupno 16 tednov) in zatem uvede odmerek 5 mg dvakrat na dan.
- Zdravnik se lahko odloči za prekinitve zdravljenja z zdravilom XELJANZ, če zdravilo po 16 tednih pri vas ne bo učinkovito.
- Pri bolnikih, ki so predhodno jemali biološka zdravila za zdravljenje ulceroznega kolitisa (kot so tista, ki zavirajo delovanje tumorje nekrotizirajočega faktorja v telesu) in ta niso bila učinkovita, se zdravnik lahko odloči za nadaljevanje zdravljenja z odmerkom 10 mg dvakrat na dan. Zdravnik vam bo povedal, ali to velja za vas.
- Če zdravljenje s 5 mg zdravila XELJANZ dvakrat na dan pri vas ne bo učinkovito, lahko zdravnik poveča odmerek na 10 mg na dan.
- Če je vaše zdravljenje prekinjeno, se zdravnik lahko odloči, da ga ponovno začne.

Tableto poskusite vzeti vsak dan ob isti uri (eno tableto zjutraj in eno tableto zvečer).

Če imate težave z jetri ali ledvicami ali če so vam predpisali nekatera druga zdravila, vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek. Zdravnik vam lahko zdravljenje začasno ali trajno prekine, če rezultati krvnih preiskav kažejo na majhno število belih ali rdečih krvnih celic.

Zdravilo XELJANZ je za peroralno uporabo. Zdravilo XELJANZ lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila XELJANZ, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, **nemudoma** obvestite zdravnika ali farmacevta.

Če ste pozabili vzeti zdravilo XELJANZ

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto. Naslednjo tableto vzemite ob običajnem času in nadaljujte z jemanjem kot običajno.

Če ste prenehali jemati zdravilo XELJANZ

Zdravila XELJANZ ne smete prenehati jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri so lahko resni in zahtevajo zdravniško pomoč.

Možni resni neželeni učinki

V redkih primerih so okužbe lahko življenjsko ogrožajoče.

Če opazite kateregakoli izmed naslednjih resnih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika.

Znaki resnih okužb (pogosti) vključujejo:

- vročino ali mrzlico,
- kašelj,
- mehurje na koži,
- bolečine v želodcu,
- trdovratne glavobole.

Znaki alergijskih reakcij (redki) vključujejo:

- tiščanje v prsnem košu,
- piskajoče dihanje,
- hudo vrtoglavico ali omotico,
- otekanje ustnic, jezika ali žrela,
- koprivnica (srbenje ali kožni izpuščaji).

Znaki želodčnih težav (občasni: razjede ali predrtje v želodcu in črevesju) vključujejo:

- vročino,
- bolečino v predelu želodca ali trebuha,
- kri v blatu,
- nepojasnjene spremembe pri izločanju blata.

Do predrtja v želodcu ali črevesju najpogosteje pride pri ljudeh, ki jemljejo tudi nesteroidna protivnetna zdravila ali kortikosteroide (npr. prednizon).

Drugi neželeni učinki, ki so jih opazili pri jemanju zdravila XELJANZ, so navedeni spodaj.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): okužba pljuč (pljučnica in bronhitis), pasovec (herpes zoster), okužbe nosu, žrela ali sapnika (nazofaringitis), gripa, sinuzitis, okužba sečnega mehurja (cistitis), vnetje žrela (faringitis), zvečanje vrednosti mišičnih encimov v krvi (znaki težav z mišicami), bolečine v želodcu (trebuhi) (ki so lahko posledica vnetja želodčne sluznice), bruhanje, driska, občutek siljenja na bruhanje (navzea), prebavne motnje, zvin sklepa, zmanjšanje števila rdečih

krvnih celic (anemija), vročina, utrujenost, otekanje stopal in dlani, glavobol, zvišan krvni tlak (hipertenzija), kašelj, izpuščaj.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): tuberkuloza, okužba ledvic, okužba kože, herpes simpleks ali razjede zaradi herpesa (ustni herpes), zmanjšanje števila belih krvnih celic, zvečanje vrednosti jetrnih encimov v krvi (znak težav z jetri), zvečanje vrednosti kreatinina v krvi (morebitni znak težav z ledvicami), zvečan holesterol, zvečanje telesne mase, dehidracija, nateg mišic, bolečine v mišicah in sklepih, vnetje tetiv, otekanje sklepov, nenormalni občutki, težave s spanjem, zamašenost sinusov, kratka sapa ali težave z dihanjem, rdečina na koži, srbenje, zamaščena jetra, boleče vnetje majhnih žepkov na sluznici črevesja (divertikulitis), virusne okužbe, virusne okužbe, ki prizadenejo črevesje, nekatere vrste kožnega raka (nemelanomski kožni rak).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov): okužba krvi (sepsa), razsejana tuberkuloza, ki zajame kosti in druge organe, ter druge neobičajne okužbe, okužbe sklepov.

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov): tuberkuloza, ki zajame možgane in hrbtenjačo, meningitis.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila XELJANZ

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Ne uporabljajte tega zdravila, če na tabletah opazite vidne znake kvarjenja (na primer, če so poškodovane ali spremenjene barve).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo XELJANZ

XELJANZ 5 mg filmsko obložene tablete

- Učinkovina je tofacitinib.
- Ena 5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg tofacitiniba (v obliki tofacitinibijevega citrata).
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat (glejte poglavje 2), premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, hipromeloza 6 cP (E464), titanov dioksid (E171), makrogol 3350 in triacetin (E1518).

XELJANZ 10 mg filmsko obložene tablete

- Učinkovina je tofacitinib.

- Ena 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg tofacitiniba (v obliki tofacitinibijevega citrata).
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat (glejte poglavje 2), premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, hipromeloza 6 cP (E464), titanov dioksid (E171), makrogol 3350, triacetin (E1518), indigotin (E132) in briljantno modro FCF (E133).

Izgled zdravila XELJANZ in vsebina pakiranja

XELJANZ 5 mg filmsko obložene tablete so bele in okrogle.

XELJANZ 10 mg filmsko obložene tablete so modre in okrogle.

XELJANZ 5 mg filmsko obložene tablete

Tablete so na voljo v pretisnih oмотih, ki vsebujejo 14 tablet. Eno pakiranje vsebuje 56, 112 ali 182 tablet, ena platenka pa vsebuje 60 ali 180 tablet.

XELJANZ 10 mg filmsko obložene tablete

Tablete so na voljo v pretisnih oмотih, ki vsebujejo 14 tablet. Eno pakiranje vsebuje 56, 112 ali 182 tablet, ena platenka pa vsebuje 60 ali 180 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Izdelovalec

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België /Belgique / Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.