

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

XELJANZ 5 mg filmdoboz  
XELJANZ 10 mg filmdoboz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

XELJANZ 5 mg filmdoboz

5 mg tofacitinib-nek megfelelő tofacitinib-citrát 5 mg-os filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag  
59,44 mg laktóz filmdobozként.

XELJANZ 10 mg filmdoboz

10 mg tofacitinib-nek megfelelő tofacitinib-citrát 10 mg-os filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag  
118,88 mg laktóz filmdobozként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz (tabletták).

Tofacitinib 5 mg filmdoboz

Fehér színű, kerek, 7,9 mm átmérőjű tabletták, egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer”, másik oldalán „JKI 5” jelzéssel ellátva.

Tofacitinib 10 mg filmdoboz

Kék színű, kerek, 9,5 mm átmérőjű tabletták, egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer”, másik oldalán „JKI 10” jelzéssel ellátva.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A tofacitinib metotrexáttal (MTX) kombinálva a közepesen súlyos vagy súlyos aktív rheumatoid arthritis (RA) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak, vagy akik intoleránsak egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre.

A tofacitinib monoterápiában is alkalmazható metotrexát-intolerancia esetén, vagy akkor, ha a metotrexát-kezelés nem megfelelő (lásd 4.4 és 4.5 pont).

### Arthritis psoriatica

A tofacitinib metotrexáttal kombinálva az aktív arthritis psoriatica (PsA) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak, vagy akik intoleránsak egy betegségmódosító antireumatikus gyógyszerrel (DMARD-dal) végzett korábbi kezelésre (lásd 5.1 pont).

### Colitis ulcerosa

A tofacitinib közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosa (CU) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem megfelelően reagálnak, akiknél eltűnik a válasz, vagy akik intoleránsak vagy a hagyományos terápiára, vagy egy biológiai gyógyszerre (lásd 5.1 pont).

## **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A kezelést csak olyan szakorvos javasolhatja, aki a tofacitinib javallatait képező betegségek diagnosztizálásában és kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkezik.

### Adagolás

#### Rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica

Az ajánlott dózis naponta kétszer 5 mg.

#### *Dózismódosítás*

Metotrexáttal való kombinációban nincs szükség dózismódosításra.

#### Colitis ulcerosa

Az ajánlott bevezető dózis 8 hétig naponta kétszer 10 mg szájon át adva, amelyet naponta kétszer 5 mg fenntartó adag követ.

Azoknál a betegeknél, akiknél a 8. hétre nem alakul ki megfelelő terápiás előny, a naponta kétszer 10 mg-os bevezető adag alkalmazása további 8 hétre kiterjeszhető (ez összesen 16 hetet jelent), amelyet naponta kétszer 5 mg fenntartó adag követ. A tofacitinib bevezető kezelést abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél a 16. hétig nem alakulnak ki a terápiás előnyre utaló bizonyítékok.

Néhány beteg esetében – például azoknál, akik korábban sikertelen tumornekrozisfaktor-antagonista (TNF-antagonista) kezelést kaptak – meg kell fontolni a naponta kétszer 10 mg-os dózis folytatását a fenntartó kezelés során is, hogy megmaradjon a terápiás haszon (lásd 5.1 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél a naponta kétszer 5 mg tofacitinib fenntartó kezelés alkalmazásakor csökken a válasz, lehetséges, hogy előnyös a tofacitinib dózisának naponta kétszer 10 mg-ra emelése.

A tofacitinib-kezelésre reagáló betegeknél a szokásos kezelésnek megfelelően csökkenthető és/vagy elhagyható a kortikoszteroidok alkalmazása.

#### *Megismételt kezelés CU esetén*

A kezelés megszakítása esetén megfontolható a tofacitinib-kezelés újraindítása. A válasz elvesztése esetén megfontolható a naponta kétszer 10 mg tofacitinibbel végzett megismételt indukció. Klinikai vizsgálatokban a kezelés megszakítása legfeljebb 1 évig tartott. A hatásosság visszanyerhető 8 hétig tartó, naponta kétszer 10 mg-mal végzett kezeléssel (lásd 5.1 pont).

## Az adagolás megszakítása és abbahagyása

Amennyiben a betegnél súlyos fertőzés lép fel, a tofacitinib-kezelést a fertőzés megszűnéséig fel kell függeszteni.

Szükség lehet az adagolás megszakítására a dózisfüggő laboratóriumi eltérések, például lymphopenia, neutropenia és anaemia ellátásának érdekében. Az 1. 2. és 3. táblázatban leírtak alapján a dózis átmeneti szüneteltetése, illetve az adagolás végleges abbahagyása javasolható, a laboratóriumi eltérések súlyossága alapján (lásd 4.4 pont).

Az adagolás megkezdése 750 sejt/mm<sup>3</sup> alatti abszolút lymphocytaszámú (ALC) betegeknél nem javasolt.

### **1. táblázat: Alacsony abszolút lymphocytaszám**

<b>Alacsony abszolút lymphocytaszám (ALC) (lásd 4.4 pont)</b>	
<b>Laboratóriumi érték (sejt/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Ajánlás</b>
ALC ≥ 750	Az adagolást folytatni kell.
ALC 500–750	Tartós csökkenés esetén (két, egymást követő rutin mérés során az ALC-értéke ebben a tartományban) az adagolást csökkenteni kell vagy abba kell hagyni, amíg az ALC > 750 nem lesz.  A naponta kétszer 10 mg tofacitinibet kapó betegek dózisát naponta kétszer 5 mg tofacitinibre kell csökkenteni.  A naponta kétszer 5 mg tofacitinibet kapó betegeknél abba kell hagyni az adagolást.  Ha az ALC > 750, a tofacitinib kezelés a klinikai állapotnak megfelelően folytatható.
ALC < 500	Ha a laboratóriumi értéket egy ismételt mérés 7 napon belül megerősíti, a terápiát abba kell hagyni.

Az adagolás megkezdése 1000 sejt/mm<sup>3</sup> alatti abszolút neutrophilszámú (ANC) betegeknél nem javasolt.

### **2. táblázat: Alacsony abszolút neutrophilszám**

<b>Alacsony abszolút neutrophilszám (ANC) (lásd 4.4 pont)</b>	
<b>Laboratóriumi érték (sejt/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Ajánlás</b>
ANC > 1000	Az adagolást folytatni kell.
ANC 500-1000	Tartós csökkenés esetén (két, egymást követő rutin mérés során az ANC értéke ebben a tartományban) az adagolást csökkenteni kell, vagy abba kell hagyni, amíg az ANC > 1000 nem lesz.  A naponta kétszer 10 mg tofacitinibet kapó betegek dózisát naponta kétszer 5 mg tofacitinibre kell csökkenteni.  A naponta kétszer 5 mg tofacitinibet kapó betegeknél abba kell hagyni az adagolást.  Ha az ANC > 1000, a kezelés a klinikai állapotnak megfelelően folytatható.
ANC < 500	Ha a laboratóriumi értéket egy ismételt mérés 7 napon belül megerősíti, a terápiát abba kell hagyni.

Az adagolás megkezdése 9 g/dl alatti hemoglobinszámú betegeknél nem javasolt.

### 3. táblázat: Alacsony hemoglobinérték

Alacsony hemoglobinérték (4.4 pont)	
Laboratóriumi érték (g/dl)	Ajánlás
≤ 2 g/dl csökkenés és ≥ 9,0 g/dl érték	Az adagolást folytatni kell.
> 2 g/dl csökkenés vagy < 8,0 g/dl érték (ismételt vizsgálattal igazolva)	Az adagolást a hemoglobinértékek normalizálódásáig szüneteltetni kell.

#### Gyógyszerkölsönhatások

A tofacitinib teljes napi adagját felére kell csökkenteni a potens citokróm P450 (CYP) 3A4-inhibitorokat (pl. ketokonazol) kapó betegeknél, valamint azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg 1 vagy több olyan gyógyszert is kapnak, amelyek közepes mértékben gátolják a CYP3A4 enzimet, valamint a CYP2C19 enzim erős inhibitorai (pl. flukonazol) (lásd 4.4 és 4.5 pont). Ehhez a tofacitinib dózisát a következőképpen kell csökkenteni:

- a naponta kétszer 5 mg tofacitinib-et kapó betegek dózisát naponta egyszer 5 mg-ra,
- a naponta kétszer 10 mg tofacitinib-et kapó betegek dózisát naponta kétszer 5 mg-ra.

#### Speciális betegpopulációk

##### Idősek

65 éves vagy ennél idősebb betegek esetén nem szükséges az adag módosítása. 75 éves vagy ennél idősebb betegeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

##### Májkárosodás

### 4. táblázat: Dózis módosítása májkárosodás esetén

Májkárosodás	Besorolás	Dózmódosítás
Enyhe	Child–Pugh A	Nem szükséges a dózis módosítása.
Középsúlyos	Child–Pugh B	Az adagot naponta egyszer 5 mg-ra kell csökkenteni, ha a normális májfunkció esetén javasolt adag naponta kétszer 5 mg.  Az adagot naponta kétszer 5 mg-ra kell csökkenteni, ha a normális májfunkció esetén javasolt adag naponta kétszer 10 mg (lásd 5.2 pont).
Súlyos	Child–Pugh C	A tofacitinib nem alkalmazható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

**5. táblázat: Dózis módosítása vesekárosodás esetén**

Vesekárosodás	Kreatinin clearance	Dózismódosítás
Enyhe	50–80 ml/perc	Nem szükséges a dózis módosítása.
Középsúlyos	30–49 ml/perc	Nem szükséges a dózis módosítása.
Súlyos	< 30 ml/perc	Az adagot naponta egyszer 5 mg-ra kell csökkenteni, ha a normális vesefunkció esetén javasolt adag naponta kétszer 5 mg.  Az adagot naponta kétszer 5 mg-ra kell csökkenteni, ha a normális vesefunkció esetén javasolt adag naponta kétszer 10 mg.  A súlyos vesekárosodással érintett betegek a hemodialízis után is csökkentett dózist kaphatnak (lásd 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A tofacitinib biztonságosságát és hatásosságát 0 és 18 év közötti gyermekek esetében még nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás.

A tofacitinib étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Olyan betegeknél, akiknek nyelési zavarai vannak, a tofacitinib tablettát összetörhető és vízzel bevehető.

#### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Aktív tuberculosis (TB), súlyos fertőzés, mint például szepszis vagy oportunisták fertőzések (lásd 4.4 pont).
- Súlyos májkárosodás (lásd 4.2 pont).
- Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

A tofacitinib naponta kétszer 10 mg-os dózisa ellenjavallt olyan betegeknél, akiknél az alábbi állapotok közül egy vagy több fennáll:

- kombinált hormonális fogamzásgátlók vagy hormonpótló kezelés alkalmazása
- szívelégtelenség
- korábbi vénás thromboembolia, azaz mélyvénás trombózis vagy tüdőembólia
- örökletes véralvadási zavar
- rosszindulatú daganatok
- nagyobb műtéten átesett betegek.

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Egyéb készítményekkel való kombináció

A tofacitinibet nem vizsgálták, és kombinációban történő alkalmazása kerülendő olyan biológiai

készítményekkel, mint például TNF-antagonisták, interleukin (IL) -1R-antagonisták, IL-6R-antagonisták, CD20-ellenes monoklonális antitestek, IL-17-antagonisták, IL-12/IL-23-antagonisták, anti-integrinek, szelektív kostimuláció modulátorok és erős immunszuppresszánsok, például azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin és takrolimusz, mivel fennáll a fokozott immunszuppressio lehetősége, és a fertőzések fokozott kockázata.

A rheumatoid arthritis klinikai vizsgálataiban magasabb volt a nemkívánatos események előfordulási gyakorisága a tofacitinib plusz metotrexát kombinációs kezelés, mint a tofacitinib monoterápia esetén.

A tofacitinibet értékelő klinikai vizsgálatok nem terjedtek ki a tofacitinib és foszfodiészteráz-4-gátlók együttes alkalmazására.

### Súlyos fertőzések

Tofacitinibbel kezelt betegeknél beszámoltak súlyos, esetenként halálos kimenetelű bakteriális, mycobacterialis, invazív gombás, virális és egyéb opportunistá patogének által okozott fertőzésekről. Az opportunistá fertőzések kockázata az ázsiai térségben magasabb (lásd 4.8 pont). A kortikoszteroidokat szedő rheumatoid arthritises betegek fogékonyakká válhatnak a fertőzésekre.

A tofacitinib-kezelést nem szabad elkezdni aktív fertőzésben szenvedő betegeknél, beleértve a lokalizált fertőzéseket is.

A kezelés előnyeit és kockázatait a tofacitinib adagolásának elkezdése előtt meg kell fontolni a következő betegek esetében:

- akik rekurrens fertőzésben szenvednek,
- akik kórelőzményében súlyos vagy opportunistá fertőzés szerepel,
- akik olyan területen éltek vagy utaztak át, ahol endémiás mycosis fordul elő,
- akik olyan társbetegségben szenvednek, amely hajlamosíthatja őket a fertőzésre.

A tofacitinib-kezelés alatt és után a betegeknél gondosan monitorozni kell a fertőzés okozta panaszokat és tüneteket. A kezelést meg kell szakítani, ha a betegnél súlyos fertőzés, opportunistá fertőzés vagy szepszis lép fel. Azt a beteget, akinél a tofacitinib-kezelés során új fertőzés lép fel, azonnali és teljes, a legyengült immunrendszerű betegek számára megfelelő diagnosztikai kivizsgálásnak kell alávetni, a megfelelő antimikrobiális kezelést el kell kezdeni, és a beteget gondosan monitorozni kell.

Mivel időseknél és cukorbetegyeknél általában magasabb a fertőzések gyakorisága, az idősek és cukorbetegyek kezelése során körültekintően kell eljárni (lásd 4.8 pont).

A lymphopenia mértékének fokozódásával a fertőzés kockázata növekedhet, ezért az egyes betegeknél a fertőzési kockázat felmérésekor figyelembe kell venni a lymphocytaszámot. A kezelés megszakítására és a lymphopenia értékelésére vonatkozó kritériumok a 4.2 pontban találhatóak.

### Tuberculosis

A kezelés kockázatait és előnyeit fontolóra kell venni a tofacitinib adagolásának elkezdése előtt a következő betegek esetében:

- akik tuberculosisnak voltak kitéve,
- akik olyan területen éltek vagy utaztak át, ahol endémiás tuberculosis fordul elő.

A tofacitinib-kezelés megkezdése előtt és alkalmazása alatt a betegeket – a hatályos helyi irányelveknek megfelelően – szűrni kell látens és aktív tuberculosis irányában.

Látens tuberculosis fertőzésben szenvedő betegeket, akiknél a tuberculosis teszt pozitívnek bizonyul, a tofacitinib-kezelés megkezdése előtt standard antituberkulotikus kezelésben kell részesíteni.

Megfontolandó a tuberculosis-ellenes kezelés a tofacitinib alkalmazása előtt azoknál a betegeknél, akiknél a tuberculosis teszt negatívnek bizonyul, de akik kórtörténetében látens vagy aktív tuberculosis

szerepel, akiknél nem igazolható megfelelő kezelés elvégzése, és akiknél a tuberculosis teszt negatívnak bizonyul, de a tuberculosis jelentős kockázata áll fent. A tuberculosis kezelésében jártas szakorvossal történő konzultáció ajánlott az egyes betegeknek annak eldöntésére, hogy a tuberculosis-ellenes kezelés kezdeményezése megfelelő-e. Gondosan monitorozni kell a betegeknek a tuberculosisra utaló panaszok és tünetek kialakulását, beleértve az olyan betegeket is, akiknél a látens tuberculosis teszt a kezelés megkezdése előtt negatívnak bizonyult.

### Vírus reaktiváció

Tofacitinibbel végzett klinikai vizsgálatok során vírusreaktivációt és herpeszvírus-reaktivációt (pl. herpes zoster) eseteit figyelték meg. A tofacitinibbel kezelt betegek közül a herpes zoster kockázata magasabb:

- a japán vagy koreai betegeknek.
- olyan betegeknek, akiknél az ALC kevesebb mint  $1000 \text{ sejt/mm}^3$  (lásd 4.2 pont).
- hosszú ideje fennálló rheumatoid arthritisben szenvedő olyan betegeknek, akik kettő vagy annál több biológiai betegségmódosító reumaellenes szerrel (DMARD-okkal) végzett kezelést kaptak.
- a naponta kétszer 10 mg-mal kezelt betegeknek

A tofacitinib hatása a krónikus vírusos hepatitis reaktivációjára nem ismert. A hepatitis B- vagy C-pozitív betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból. A tofacitinib-kezelés megkezdése előtt vírus hepatitis szűrést kell végezni, a klinikai irányelveknek megfelelően.

### Malignitások és lymphoproliferatív rendellenességek

A tofacitinib-kezelés előnyeit és kockázatait meg kell fontolni a kezelés megkezdése előtt azoknál a betegeknek, akik kórelőzményében malignitás szerepel, vagy az jelenleg fennáll – kivéve a sikeresen kezelt nem melanomás bőrrákot (NMSC) –, illetve a tofacitinib-kezelés folytatásának megfontolásakor olyan betegeknek, akiknél malignitás alakult ki. A tofacitinib befolyásolhatja a szervezet malignitásokkal szembeni védekezőképességét.

A tofacitinibbel kezelt betegeknek lymphomák kialakulását figyelték meg. Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknek, különösen magas betegségaktivitás esetén magasabb lehet a lymphomák kockázata (akár hétszeresen), mint a normál népességben. A tofacitinib hatása a lymphomák kialakulására nem tisztázott.

Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően egyéb malignitásokat is megfigyeltek, többek között tüdőrákot, emlőrákot, melanómát, prosztatarákot és hasnyálmirigyrákot.

A tofacitinib hatása a malignitások kialakulására és lefolyására nem ismert.

### Nem melanomás bőrrák

Tofacitinibbel kezelt betegeknek NMSC esetekről számoltak be. Lehetséges, hogy az NMSC kockázata magasabb naponta kétszer 10 mg tofacitinibbel kezelt betegeknek, mint azoknak, akik naponta kétszer 5 mg-os dózist kapnak. Ajánlatos a bőr rendszeres, időszakonkénti vizsgálata olyan betegeknek, akiknél a bőrrák fokozott kockázata áll fenn (lásd 4.8 pont, 6. táblázat).

### Pulmonális embólia

Tüdőembóliát figyeltek meg a tofacitinibbel kezelt betegek körében klinikai vizsgálatok során és posztmarketing jelentésekben. A tofacitinib naponta kétszer 10 mg-os dózisa ellenjavallt olyan betegeknek, akiknél a tüdőembólia fokozott kockázata áll fenn (lásd 4.3 pont). További kockázati tényezők, amelyeket figyelembe kell venni a beteg tüdőembólia-kockázatának meghatározásakor: az idősebb életkor, az elhízás, a dohányzás és az immobilizáció.



## Interstitialis tüdőbetegség

Óvatosság ajánlott azoknál a betegeknél is, akik kórelőzményében krónikus tüdőbetegség szerepel, mivel hajlamosabbak lehetnek a fertőzésekre. A rheumatoid arthritis klinikai vizsgálataiban és a forgalomba hozatal követően tofacitinibbel kezelt betegeknél beszámoltak interstitialis tüdőbetegség (egyes esetekben halálos kimenetelű) eseteiről, bár a Janus-kináz (JAK) gátlás szerepe ezekben az esetekben nem ismert. Az ázsiai rheumatoid arthritises betegeknél magasabb az interstitialis tüdőbetegség kockázata, ezért ezeknek a betegeknek a kezelése során óvatosan kell eljárni.

## Gastrointestinalis perforációk

Klinikai vizsgálatokban gastrointestinalis perforációk eseteiről számoltak be, bár a JAK-gátlás szerepe ezekben az esetekben nem ismert. A tofacitinibet óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél a gastrointestinalis perforáció kockázata magasabb (pl. a beteg kórelőzményében diverticulitis szerepel, a beteg egyidejűleg kortikoszteroidokat és/vagy nem szteroid gyulladásgátló gyógyszereket szed). Az újonnan fellépő hasi panaszokat és tüneteket mutató betegeket azonnal ki kell vizsgálni a gastrointestinalis perforáció mielőbbi azonosítása érdekében.

## Cardiovascularis kockázat

Rheumatoid arthritises és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél magasabb a cardiovascularis betegségek kockázata. A tofacitinibbel kezelt betegeknél a kockázati tényezőket (pl. hypertonia, hyperlipidaemia) a szokásos orvosi ellátás keretében kezelni kell.

## Májenzimek

A tofacitinib-kezelés a májenzimszintek emelkedésének magasabb incidenciájával járt néhány betegnél (lásd 4.8 pont, májenzim vizsgálatok). Óvatosság szükséges a tofacitinib-kezelés megkezdésének megfontolásakor az emelkedett alanin-aminotranszferáz (ALT) vagy aszpartát-aminotranszferáz (AST) szinttel rendelkező betegeknél, különösen potenciálisan májkárosító gyógyszerekkel, például MTX-szel kombinációban történő elkezdésénél. A kezelés megkezdését követően a májenzimek rutinszerű monitorozása és az esetleges májenzimszint-emelkedés haladéktalan kivizsgálása ajánlott a gyógyszer által indukált májkárosodás potenciális eseteinek azonosítása érdekében. Ha felmerül a gyógyszer által indukált májkárosodás gyanúja, a tofacitinib alkalmazását meg kell szakítani, amíg ez a diagnózis kizárásra nem került.

## Túlérzékenység

A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok során a tofacitinib alkalmazásával kapcsolatosan gyógyszer túlérzékenység eseteiről számoltak be. Az allergiás reakciók közé tartozott az angiooedema és a csalánkiütés. Súlyos reakciók fordultak elő. Amennyiben bármilyen súlyos allergiás vagy anafilaxiás reakció jelentkezik, a tofacitinib adását azonnal fel kell függeszteni.

## Laboratóriumi paraméterek

### *Lymphocyták*

A tofacitinibbel történő kezelés a lymphopenia placebohoz viszonyított magasabb incidenciájával társult. 750 sejt/mm<sup>3</sup> alatti lymphocytaszám esetén magasabb a súlyos fertőzések kockázata. Nem ajánlott a tofacitinib-kezelés elkezdése vagy folytatása olyan betegeknél, akiknél a lymphocytaszám igazoltan 750 sejt/mm<sup>3</sup> alatti. A lymphocytaszámot a kezelés elkezdésekor és azt követően 3 havonta ellenőrizni kell. A lymphocytaszámon alapuló dózismódosítás ajánlásokat lásd a 4.2 pontban.

### *Neutrophilek*

A tofacitinib-kezelés a neutropenia (< 2000 sejt/mm<sup>3</sup>) placebohoz viszonyított magasabb incidenciájával társult. Nem ajánlott a tofacitinib-kezelés elkezdése olyan betegeknél, akiknél az ANC igazoltan 1000 sejt/mm<sup>3</sup> alatti. Az ANC értéket a kezelés elkezdésekor, a kezelés megkezdése után 4–

8 héttel, majd pedig 3 havonta ellenőrizni kell. Az ANC értékeken alapuló dózismódosítási ajánlásokat lásd a 4.2 pontban.

### *Hemoglobin*

A tofacitinib-kezelés a hemoglobinszint csökkenéséhez vezethet. Nem ajánlott a tofacitinib-kezelés elkezdése azoknál a betegeknél, akiknél a hemoglobinszint < 9 g/dl. A hemoglobinszintet a kezelés elkezdésekor a kezelés megkezdése után 4–8 héttel, majd pedig 3 havonta ellenőrizni kell. A hemoglobinszinteken alapuló dózismódosítási ajánlásokat lásd a 4.2 pontban.

### *A lipidszint ellenőrzése*

A tofacitinib-kezelés a lipidparaméterek, mint például az összkoleszterin, az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) és a nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) szintjének emelkedéséhez vezethet. A lipidértékek maximális emelkedése általában 6 héten belül megfigyelhető volt. A lipidszinteket tofacitinib-kezelés megkezdése után 8 héttel meg kell határozni. A beteget a hyperlipidaemia kezelésére vonatkozó klinikai irányelveknek megfelelően kell kezelni. Az össz- és LDL koleszterinszint tofacitinib-kezeléssel összefüggő emelkedése sztatinterápiával lecsökkenthető a kezelés előtti szintre.

### Védőoltások

A tofacitinib-kezelés megkezdése előtt ajánlott minden betegnél az érvényes védőoltási irányelveknek megfelelő immunizációk naprakész elvégzése. A tofacitinib és élő kórokozót tartalmazó vakcina együttes adása nem javasolt. Az élő kórokozót tartalmazó vakcina alkalmazására vonatkozó döntés meghozatalakor figyelembe kell venni az egyes betegeknél már fennálló immunszuppressziót.

A zoster vakcina profilaktikus beadása megfontolandó a védőoltási irányelveknek megfelelően. Különösen fontolóra kell venni a tartós rheumatoid arthritisben szenvedő olyan betegeknél, akik korábban kettő vagy annál több biológiai DMARD-kezelést kaptak. Élő kórokozót tartalmazó zoster vakcina kizárólag olyan betegnek adható be, akinek a kórelőzményében bárányhimlő szerepel vagy szeropozitív a varicella zoster vírusra (VZV). A beteg kórelőzményében szereplő bárányhimlővel kapcsolatos kétség vagy bizonytalanság esetén javasolt varicella zoster vírus ellenes antitestek meghatározása.

Az élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltásnak legalább 2 héttel, de lehetőség szerint inkább 4 héttel a tofacitinib bevezetése előtt, illetve az immunmoduláns gyógyszerekre vonatkozó érvényes védőoltási irányelveknek megfelelően kell megtörténnie. Nincs adat arról, hogy a tofacitinibvel kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhet-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

### Laktóz

A tofacitinib laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, laktóz-intoleranciában vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

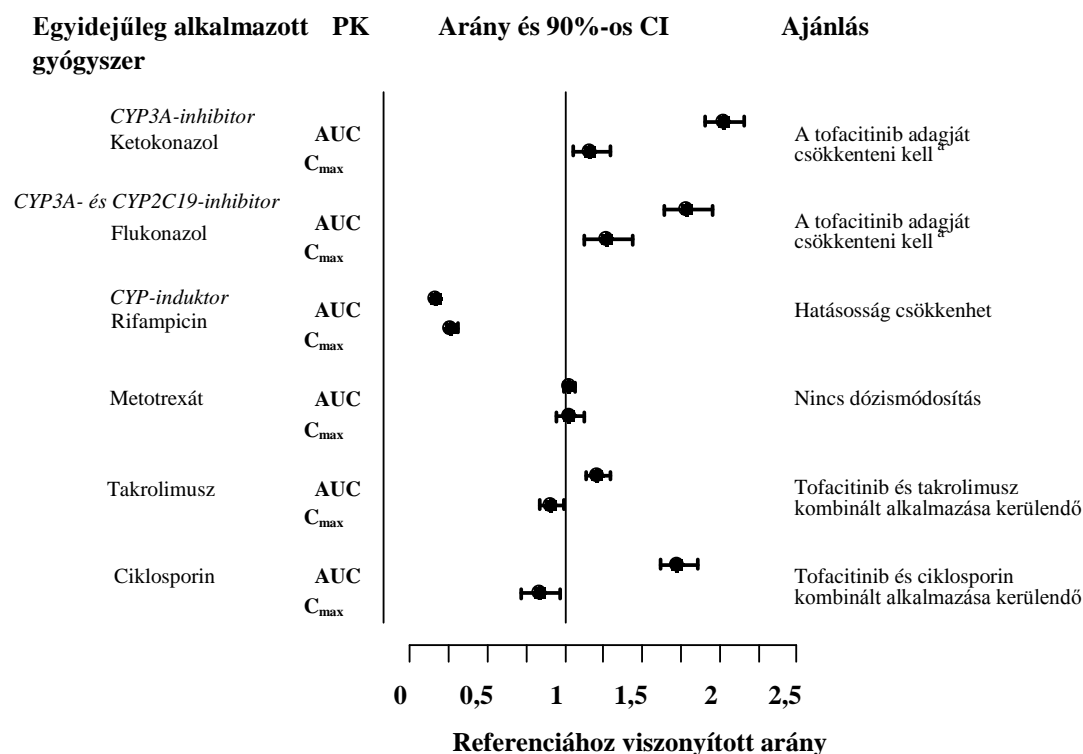
### Egyéb gyógyszerek hatása a tofacitinib farmakokinetikájára

Mivel a tofacitinibet a CYP3A4 metabolizálja, valószínűsíthető az olyan gyógyszerekkel fellépő kölcsönhatás, amelyek gátolják vagy indukálják a CYP3A4-et. A tofacitinib-expozíció növekszik erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. ketokonazzal) való együttadáskor, vagy ha egy vagy több egyidejűleg alkalmazott gyógyszerkészítmény közepes mértékben gátolja a CYP3A4-et, és egyben erősen gátolja a CYP2C19-et (pl. flukonazol) (lásd 4.2 pont).

A tofacitinib-expozíció csökken erős CYP-induktorokkal (pl. rifampicinnel) való együttadáskor. Az önmagában alkalmazott CYP2C19- vagy P-glikoprotein-inhibitorok nagy valószínűséggel nem befolyásolják jelentős mértékben a tofacitinib farmakokinetikáját.

Ketokonazollal (erős CYP3A4-inhibitor), flukonazollal (közepesen erős CYP3A4- és erős CYP2C19-inhibitor), takrolimusszal (gyenge CYP3A4-inhibitor) és ciklosporinnal (közepesen erős CYP3A4-inhibitor) való együttes alkalmazás növeli a tofacitinib AUC-értékét, míg a rifampicin (erős CYP-induktor) csökkenti a tofacitinib AUC-értékét. A tofacitinib erős CYP-induktorokkal (pl. rifampicinnel) való együttadása a klinikai válasz megszűnését vagy csökkenését eredményezheti (lásd 1. ábra). Erős CYP3A4-induktorok és tofacitinib egyidejű alkalmazása nem ajánlott. Ketokonazollal és flukonazollal való együttadása növelte a tofacitinib  $C_{max}$ -értékét, míg takrolimusszal, ciklosporinnal és rifampicinnel való együttadása csökkentette a tofacitinib  $C_{max}$ -értékét. Rheumatoid arthritises betegekben hetente egyszer 15–25 mg MTX-szel való együttadás nem befolyásolta a tofacitinib farmakokinetikáját (lásd 1. ábra).

### 1. ábra. Más gyógyszerkészítmények hatása a tofacitinib farmakokinetikájára



Megjegyzés: a referenciacsoport az önmagában alkalmazott tofacitinib

<sup>a</sup> A tofacitinib dózísát a naponta kétszer 10 mg-ot kapó betegeknél naponta kétszer 5 mg-ra kell csökkenteni. A tofacitinib dózísát a naponta kétszer 5 mg-ot kapó betegeknél naponta egyszer 5 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 pont).

#### A tofacitinib lehetséges hatása egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára

A tofacitinib egyidejű alkalmazása nem befolyásolta az orális fogamzásgátlók, mint a levonorgesztrel és etinilösztradiol farmakokinetikáját egészséges önkéntes női vizsgálati alanyoknál.

Rheumatoid arthritises betegeknél a XELJANZ egyidejű alkalmazása hetente egyszer 15-25 mg MTX-szel 10 %-kal csökkentette az MTX AUC-értékét, illetve 13 %-kal csökkentette a  $C_{max}$ -értékét. Az MTX-expozíció csökkenésének mértéke nem indokolja az MTX egyéni dózisének módosítását.

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Terhesség

A tofacitinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre elegendő és megfelelően kontrollált klinikai vizsgálat. A tofacitinib teratogén hatásának bizonyult patkányokban és nyulakban, és befolyásolta a ellést és a peri-, illetve posztnatális fejlődést (lásd 5.3 pont).

A tofacitinib alkalmazása a terhesség alatt elővigyázatossági megfontolásból ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

#### Fogamzóképes korú nők/fogamzásgátlás nőknél

A fogamzóképes korú nőknek a tofacitinib-kezelés alatt és azt az utolsó adagot követően még legalább 4 hétig megfelelő fogamzásgátlást kell javasolni.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a tofacitinib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A szoptatott gyermekekre kifejtett kockázat nem zárható ki. A tofacitinib kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe (lásd 5.3 pont). A tofacitinib alkalmazása a szoptatás alatt elővigyázatossági megfontolásból ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

#### Termékenység

A humán termékenységre gyakorolt potenciális hatásra vonatkozóan nem végeztek célzott vizsgálatokat. A tofacitinib nőstény patkányoknál csökkentette a termékenységet, de a hímek termékenységét nem befolyásolta (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A tofacitinib nem vagy elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

##### *Rheumatoid arthritis*

A leggyakoribb súlyos mellékhatások a súlyos fertőzések voltak (lásd 4.4 pont). A tofacitinib-kezelés során jelentett leggyakoribb súlyos fertőzés a pneumonia, cellulitis, herpes zoster, húgyúti fertőzés, diverticulitis és appendicitis volt. Az opportunista fertőzések közül tuberculosis és egyéb mycobacterialis fertőzések, cryptococcus, histoplasmosis, oesophagealis candidiasis, multidermatomás herpes zoster, cytomegalovírus, BK vírusfertőzés és listeriosis eseteiről számoltak be tofacitinib-kezelés során. Néhány betegnél a fertőzés nem lokalizált, hanem disszeminált formában jelentkezett. Egyéb, a klinikai vizsgálatok során nem jelentett súlyos fertőzések is előfordulhatnak (pl. coccidioidomycosis).

A kontrollós klinikai vizsgálatok első 3 hónapjában leggyakrabban jelentett mellékhatások a fejfájás, felső légúti fertőzés, nasopharyngitis, hasmenés, hányinger és hypertonia voltak (lásd 6. táblázat, Gyógyszermellékhatások az összes vizsgálati időtartam alapján).

Azoknak a betegeknek az aránya, akik a mellékhatások miatt abbahagyták a kezelést a kettős vak, placebo- vagy MTX-kontrollós vizsgálatok első 3 hónapjában 3,8 % volt a tofacitinibet szedő betegek között. A kezelés megszakítását eredményező leggyakoribb fertőzések a herpes zoster és a pneumonia voltak.

##### *Arthritis psoriatica*

Összességében a tofacitinibbel kezelt, aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél megfigyelt biztonságossági profil konzisztens volt a tofacitinibbel kezelt rheumatoid arthritises betegeknél megfigyelttel.

##### *Colitis ulcerosa*

Az indukciós vizsgálatokban napi kétszer 10 mg tofacitinibet kapó betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: fejfájás, nasopharyngitis, hányinger és arthralgia.

Az indukciós és a fenntartási vizsgálatokban a tofacitinibet és a placebót kapó kezelési csoportokban a súlyos mellékhatások leggyakoribb kategóriái a gastrointestinalis rendellenességek és a fertőzések voltak, a leggyakoribb súlyos mellékhatásként pedig a colitis ulcerosa rosszabbodása jelentkezett.

Összességében a tofacitinibbel kezelt aktív colitis ulcerosás betegeknél megfigyelt biztonságossági profil konzisztens volt a tofacitinib rheumatoid arthritises betegeknél megfigyelt biztonságossági profiljával.

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatban felsorolt, rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica és colitis ulcerosa klinikai vizsgálataiból származó gyógyszer mellékhatások szervrendszerenként és a következő egyezményes gyakorisági kategóriák szerint vannak feltüntetve: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 10\ 000$ ) vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

**6. táblázat: Mellékhatások**

Szervrendszer	Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$	Nagyon ritka $< 1/10\ 000$	Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Pneumonia Influenza Herpes zoster Húgyúti fertőzés Sinusitis Bronchitis Nasopharyngitis Pharyngitis	Tuberculosis Diverticulitis Pyelonephritis Cellulitis Herpes simplex Vírusos gastroenteritis Vírusfertőzés	Sepsis Urosepsis Disszeminált tbc Nekrotizáló fasciitis Bacteraemia Staphylococcus bacteraemia <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia Pneumococcus pneumonia Bakteriális pneumonia Encephalitis Atípusos mycobacterialis fertőzés Komplex Cytomegalovírus fertőzés Bakteriális arthritis	Központi idegrendszeri tuberculosis Cryptococcus meningitis <i>Mycobacterium avium</i> komplex fertőzés	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Nem melanomás bőrrák			

Szervrendszer	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nagyon ritka < 1/10 000	Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia	Leukopenia Lymphopenia Neutropenia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek					túlérzékenység* * <sub>1</sub> angiooedema* <sub>1</sub> csalánkiütés*
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Dyslipidaemia Hyperlipidaemia Dehidratáció			
Pszichiátriai kórképek		Insomnia			
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Paraesthesia			
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia				
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés	Dyspnoe Sinus pangás			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom Vomitus Hasmenés Hányinger Gastritis Dyspepsia				
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Steatosis hepatis			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Börkiütés	Erythema Pruritus			
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia	Mozgásszervi fájdalom Ízületi duzzanat Tendinitis			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz Perifériás oedema Kimerültség				

Szervrendszer	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nagyon ritka < 1/10 000	Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben	Emelkedett májenzim szint Emelkedett transzaminázszint Kóros májfunkciós eredmény Emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint Emelkedett kreatininszint a vérben Emelkedett koleszterinszint a vérben Emelkedett alacsony sűrűségű lipoprotein szint Testtömegnövekedés			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Szalaghúzódás Izomrándulás			

\*Spontán jelentések alapján

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Összes fertőzés*

##### *Rheumatoid arthritis*

Kontrollos 3. fázisú vizsgálatokban a fertőzések aránya a naponta kétszer 5 mg (összesen 616 beteg) és a naponta kétszer 10 mg (összesen 642 beteg) tofacitinib-monoterápia csoportban a 0–3. hónapban 16,2% (100 beteg), illetve 17,9 % (115 beteg) volt, szemben a placebocsoportban (összesen 122 beteg) észlelt 18,9 %-kal (23 beteg). DMARD-terápia mellett végzett kontrollos 3. fázisú vizsgálatokban a fertőzések aránya a naponta kétszer 5 mg (összesen 973 beteg) és a naponta kétszer 10 mg (összesen 969 beteg) tofacitinib plusz DMARD-csoportban a 0–3. hónapban 21,3 % (207 beteg), illetve 21,8 % (211 beteg) volt, szemben a placebo plusz DMARD-csoportban (összesen 559 beteg) észlelt 18,4 %-kal (103 beteg).

A leggyakrabban jelentett fertőzések a felső légúti fertőzések és a nasopharyngitis (3,7 %, illetve 3,2 %) voltak.

A tofacitinib-kezelés során a fertőzések teljes incidenciája a hosszú távú biztonságossági vizsgálatokban az expozíciónak kitett populációban (összesen 4867 beteg) 46,1 eseménnyel bíró beteg volt 100 betegévre vonatkoztatva (43,8 eseménnyel bíró beteg/100 betegév a naponta kétszer 5 mg és 47,2 eseménnyel bíró beteg/100 betegév a naponta kétszer 10 mg adag esetében). A monoterápiát kapó betegeknel (összesen 1750) az arány 48,9 eseménnyel bíró beteg, illetve 41,9 eseménnyel bíró beteg volt 100 betegévre vonatkoztatva a naponta kétszer 5 mg, illetve naponta kétszer 10 mg dózisok esetében. Háttér DMARD-kezelést kapó betegeknel (összesen 3117) az incidencia 41,0 eseménnyel bíró beteg illetve 50,3 eseménnyel bíró beteg volt 100 betegévre vonatkoztatva a naponta kétszer 5 mg, illetve naponta kétszer 10 mg dózisok esetében.

#### Colitis ulcerosa

A véletlen besorolásos, 8 hetes II/III. fázisú indukciós vizsgálatokban a fertőzésekkel érintett betegek aránya a napi kétszer 10 mg tofacitinibet kapó csoportban 21,1% (198 beteg), míg a placebocsoportban 15,2% (43 beteg) volt. A véletlen besorolásos, 52 hetes III. fázisú fenntartási vizsgálatban a fertőzésekkel érintett betegek aránya a napi kétszer 5 mg tofacitinibet kapó csoportban 35,9% (71 beteg), a napi kétszer 10 mg tofacitinibet kapó csoportban pedig 39,8% (78 beteg), míg a placebocsoportban 24,2% (48 beteg) volt.

A tofacitinibbel rendelkezésre álló terápiás tapasztalatok összessége alapján a leggyakrabban jelentett fertőzés a nasopharyngitis volt, amely a betegek 18,2%-át (211 beteget) érintette.

A tofacitinibbel rendelkezésre álló terápiás tapasztalatok összessége alapján a fertőzések általános előfordulási gyakorisága 60,3 esemény volt 100 betegévenként (ez a betegek 49,4%-át érintette, összesen 572 beteget).

#### Súlyos fertőzések

##### Rheumatoid arthritis

A 6 és 24 hónapos, kontrollos klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések aránya a naponta kétszer 5 mg tofacitinib-monoterápiával kezelt csoportban 1,7 eseménnyel bíró beteg volt 100 betegévre vonatkozóan. A naponta kétszer 10 mg tofacitinib-monoterápiával kezelt csoportban az arány 1,6 eseménnyel bíró beteg volt 100 betegévre vonatkozóan. A placebocsoportban az arány 0 esemény volt 100 betegévre vonatkoztatva, és 1,9 eseménnyel bíró beteg volt az MTX-csoportban 100 betegévre vonatkoztatva.

6, 12 és 24 hónap időtartamú vizsgálatokban a súlyos fertőzések aránya a naponta kétszer 5 mg és naponta kétszer 10 mg tofacitinib plusz DMARD-csoportokban 3,6 illetve 3,4 eseménnyel bíró beteg volt 100 betegévre vonatkoztatva, szemben a placebo plusz DMARD-csoportban észlelt, 100 betegévre vonatkoztatott 1,7 eseménnyel bíró beteggel.

A hosszú távú biztonságossági összexpoziációs populációban a fertőzések összes aránya 2, 4 és 3,0 eseménnyel bíró beteg volt 100 betegévre vonatkoztatva a naponta kétszer 5 mg és a naponta kétszer 10 mg tofacitinib adagot kapó csoport esetében. A leggyakoribb súlyos fertőzések közé tartozott a pneumonia, a herpes zoster, a húgyúti fertőzés, a cellulitis, a gastroenteritis és a diverticulitis. Opportunista fertőzések eseteiről is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

##### Colitis ulcerosa

A colitis ulcerosa klinikai vizsgálataiban a súlyos fertőzések előfordulási gyakoriságának aránya és típusa általánosságban hasonló volt az RA klinikai vizsgálataiban során monoterápiában alkalmazott tofacitinibet kapó kezelési csoportjaiban megfigyelthez.

##### Az időseket érintő súlyos fertőzések

A rheumatoid arthritis I–VI. vizsgálataiba bevont 4271 beteg közül (lásd 5.1 pont) összesen 608 rheumatoid arthritises beteg volt 65 éves vagy idősebb, beleértve 85 olyan beteget is, aki 75 éves vagy idősebb volt. A súlyos fertőzések gyakorisága a tofacitinibbel kezelt 65 év feletti betegek között magasabb volt, mint a 65 éves kor alattiak között (4,8 eset 100 betegévre vonatkoztatva, illetve 2,4 eset 100 betegévre vonatkoztatva).



Mivel időseknél általában magasabb a fertőzések gyakorisága, az idősök kezelése során körültekintően kell eljárni (lásd 4.4 pont).

#### Vírus reaktiváció

A tofacitinibbel kezelt japán vagy koreai betegeknél, vagy hosszú ideje fennálló rheumatoid arthritisben szenvedő olyan betegeknél, akik korábban kettő vagy annál több biológiai DMARD-kezelést kaptak, vagy azoknál a betegeknél, akiknél az abszolút lymphocyta szám (ALC) alacsonyabb mint  $1000 \text{ sejt/mm}^3$ , vagy naponta kétszer 10 mg dózissal kezelték őket, a herpes zoster infekció kialakulásának magasabb a kockázata (lásd 4.4 pont).

#### Laboratóriumi tesztek

##### *Lymphocyták*

A rheumatoid arthritis kontrollos klinikai vizsgálataiban az abszolút lymphocytaszám (ALC) igazoltan  $500 \text{ sejt/mm}^3$  alá csökkenése összesítve a betegek 0,3 %-ánál fordult elő, míg  $500$  és  $750 \text{ sejt/mm}^3$  közötti ALC-értéket a betegek 1,9 %-ánál találtak a naponta kétszer 5 mg és a naponta kétszer 10 mg adagolás összesített értékelése esetén.

A hosszú távú rheumatoid arthritises biztonságossági populációban az ALC igazoltan  $500 \text{ sejt/mm}^3$  alá csökkenése összesítve a betegek 1,3 %-ánál fordult elő, míg  $500$  és  $750 \text{ sejt/mm}^3$  közötti ALC értéket a betegek 8,4 %-ánál találtak a naponta kétszer 5 mg és a naponta kétszer 10 mg adagolás összesített értékelése alapján

Az igazoltan  $750 \text{ sejt/mm}^3$  alatti ALC esetén magasabb volt a súlyos fertőzések incidenciája (lásd 4.4 pont).

A colitis ulcerosa klinikai vizsgálataiban az ALC tofacitinib-kezelés kapcsán megfigyelt változásai hasonlóak voltak a rheumatoid arthritis klinikai vizsgálataiban észlelt változásokhoz.

##### *Neutrophilek*

A rheumatoid arthritis kontrollos klinikai vizsgálataiban az abszolút neutrofil szám (ANC) igazoltan  $1000 \text{ sejt/mm}^3$  alá csökkenése összesítve a betegek 0,08 %-ánál fordult elő a naponta kétszer 5 mg és a naponta kétszer 10 mg adagolás összesített értékelése esetén. Egy kezelési csoportban sem figyeltek meg igazoltan  $500 \text{ sejt/mm}^3$  alá történő ANC csökkenést. Nem volt egyértelmű összefüggés a neutropenia és a súlyos fertőzések előfordulása között.

A rheumatoid arthritises hosszú távú biztonságossági populációban az igazolt ANC csökkenések megoszlása és gyakorisága konzisztens maradt a kontrollos klinikai vizsgálatok során tapasztaltakkal (lásd 4.4 pont).

A colitis ulcerosa klinikai vizsgálataiban az ANC tofacitinib-kezelés kapcsán megfigyelt változásai hasonlóak voltak a rheumatoid arthritis klinikai vizsgálataiban észlelt változásokhoz.

##### *Májenzimvizsgálatok*

Nem gyakran figyelték meg a normálérték felső határának háromszorosát ( $3 \times \text{ULN}$ ) meghaladó, igazolt májenzimszint-emelkedéseket rheumatoid arthritises betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél a májenzimszint-emelkedését tapasztalták, a kezelési rend módosítása, mint például az egyidejűleg alkalmazott DMARD dózisának csökkentése, a tofacitinib adásának megszakítása vagy a tofacitinib adagjának csökkentése a májenzimek szintjének csökkenését vagy normalizálódását eredményezte.

A rheumatoid arthritis 3. fázisú monoterápiás vizsgálatának kontrollos szakaszában (0–3. hónap) (I. vizsgálat, lásd 5.1 pont) a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó ALT-emelkedést a placebót szedő betegek 1,65 %-ánál, a naponta kétszer 5 mg tofacitinibet szedő betegek 0,41 %-ánál és a naponta kétszer 10 mg-ot szedő betegek 0 %-ánál figyeltek meg. Ebben a vizsgálatban a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó AST-emelkedést a placebót szedő betegek 1,65 %-ánál, a

naponta kétszer 5 mg tofacitinibet szedő betegek 0,41 %-ánál és a naponta kétszer 10 mg-ot szedő betegek 0 %-ánál figyeltek meg.

A rheumatoid arthritis 3. fázisú monoterápiás vizsgálatában (0–24. hónap) (VI. vizsgálat, lásd 5.1 pont) a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó ALT-emelkedést az MTX-et szedő betegek 7,1 %-ánál, a naponta kétszer 5 mg tofacitinibet szedő betegek 3,0 %-ánál és a naponta kétszer 10 mg-ot szedő betegek 3,0 %-ánál figyeltek meg. Ebben a vizsgálatban a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó AST-emelkedést az MTX-et szedő betegek 3,3 %-ánál, a naponta kétszer 5 mg tofacitinibet szedő betegek 1,6 %-ánál és a naponta kétszer 10 mg-ot szedő betegek 1,5 %-ánál figyeltek meg.

A rheumatoid arthritis DMARD-kezelés mellett végzett 3. fázisú vizsgálatának kontrollos szakaszában (0-3. hónap) (II.–V. vizsgálat, lásd 5.1 pont) a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó ALT-emelkedést a placebót szedő betegek 0,9%-ánál, a naponta kétszer 5 mg tofacitinibet szedő betegek 1,24%-ánál és a naponta kétszer 10 mg-ot szedő betegek 1,14 %-ánál figyeltek meg. Ezekben a vizsgálatokban a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó AST-emelkedést a placebót szedő betegek 0,72 %-ánál, a naponta kétszer 5 mg tofacitinibet szedő betegek 0,5 %-ánál és a naponta kétszer 10 mg-ot szedő betegek 0,31 %-ánál figyeltek meg.

A rheumatoid arthritis monoterápia mellett végzett hosszú távú kiterjesztett vizsgálatában a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó ALT-emelkedést a naponta kétszer 5 mg tofacitinibet szedő betegek 1,1 %-ánál és a naponta kétszer 10 mg-ot szedő betegek 1,14 %-ánál figyeltek meg. A normálérték felső határának háromszorosát meghaladó AST-emelkedést a naponta kétszer 5 mg, illetve 10 mg tofacitinibet szedő betegeknek egyaránt < 1,0 %-ánál figyeltek meg.

A rheumatoid arthritis DMARD-kezelés mellett végzett hosszú távú kiterjesztett vizsgálatában a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó ALT-emelkedést a naponta kétszer 5 mg tofacitinibet szedő betegek 1,8 %-ánál és a naponta kétszer 10 mg-ot szedő betegek 1,6 %-ánál figyeltek meg. A normálérték felső határának háromszorosát meghaladó AST-emelkedést a naponta kétszer 5 mg, illetve 10 mg tofacitinibet szedő betegeknek egyaránt < 1,0 %-ánál figyeltek meg.

A colitis ulcerosa klinikai vizsgálatában a májenzimszint tofacitinib-kezelés kapcsán megfigyelt változásai hasonlóak voltak a rheumatoid arthritis klinikai vizsgálatában észlelt változásokhoz.

### *Lipidek*

A lipidparaméterek (összkoleszterin, LDL koleszterin, HDL koleszterin, trigliceridek) emelkedését először a rheumatoid arthritis tofacitinib-kezelésének kontrollos, kettős vak klinikai vizsgálatában az 1. hónap végén értékelték. Ekkor emelkedett szinteket figyeltek meg, amelyek később stabilak maradtak.

A lipidparaméterek változásainak összefoglalása a vizsgálat kezdetétől a vizsgálat végéig (6–24 hónap) a rheumatoid arthritises indikációban végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban:

- Az átlag LDL koleszterinszint 15 %-kal emelkedett a naponta kétszer 5 mg tofacitinib karon és 20 %-kal a naponta kétszer 10 mg tofacitinib karon a 12. hónapra, és 16 %-kal emelkedett a naponta kétszer 5 mg tofacitinib karon, illetve 19 %-kal a naponta kétszer 10 mg tofacitinib karon a 24. hónapra.
- Az átlag HDL koleszterinszint 17 %-kal emelkedett a naponta kétszer 5 mg tofacitinib karon és 18 %-kal a naponta kétszer 10 mg tofacitinib karon a 12. hónapra, és 19 %-kal emelkedett a naponta kétszer 5 mg tofacitinib karon, illetve 20 %-kal a naponta kétszer 10 mg tofacitinib karon a 24. hónapra.

A tofacitinib-kezelés elhagyásakor a lipidszintek a vizsgálat kezdetekor mért szintre csökkentek.

Az átlag LDL koleszterin/HDL koleszterin arányok és az apolipoprotein B (ApoB)/ApoA1 arányok gyakorlatilag változatlanok voltak a tofacitinibbel kezelt betegeknél.

A rheumatoid arthritis egy kontrollos klinikai vizsgálatában az emelkedett LDL koleszterin és ApoB szint sztatinkezelés hatására lecsökkent a kezelés előtti szintekre.

A rheumatoid arthritis hosszú távú biztonságossági populációjában a lipidparaméterek emelkedése konzisztens maradt a kontrollos klinikai vizsgálatok során tapasztaltakkal.

A colitis ulcerosa klinikai vizsgálataiban a lipidszintek tofacitinib-kezelés kapcsán megfigyelt változásai hasonlóak voltak a rheumatoid arthritis klinikai vizsgálataiban észlelt változásokhoz.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Túlادagolás esetén javallott a betegnél monitorozni a mellékhatások jeleit és tüneteit. Tofacitinib-túlادagolás esetén nem áll rendelkezésre specifikus antidotum. Tüneti és támogató kezelést kell alkalmazni.

Egészséges önkénteseknél alkalmazott egyszeri 100 mg-os és az alatti adagok farmakokinetikai adatai arra utalnak, hogy az alkalmazott adag több mint 95 %-a várhatóan 24 órán belül eliminálódik.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoportok: immunszuppresszív szerek, szelektív immunszuppresszív szerek; ATC kód: L04AA29

#### Hatásmechanizmus

A tofacitinib a JAK enzimes család erős, szelektív inhibitora. Enzimatis vizsgálatokban a tofacitinib gátolja a JAK1, JAK2 és JAK3 enzimeket, és kisebb mértékben a TyK2 enzimet. Ezzel ellentétben a tofacitinib magas szelektivitással rendelkezik a humán genomban lévő más kinázokkal szemben. Humán sejtekben a tofacitinib a jelátvitelt elsősorban azon heterodimer citokinreceptorokon keresztül gátolja, amelyek a JAK3-hoz és/vagy JAK1-höz kapcsolódnak, és funkcionális szelektivitással rendelkezik azon citokin receptorok felett, melyek jelátvitelére páros JAK2-n keresztül történik. A JAK1 és JAK3 tofacitinib általi gátlása gyengíti az interleukinok (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) és az I-es és II-es típusú interferonok jelátvitelét, ami az immunválasz és a gyulladáshoz vezető válasz modulációját eredményezi.

#### Farmakodinámiás hatások

Rheumatoid arthritises betegekben a legfeljebb 6 hónapig tartó tofacitinib-kezelés összefüggést mutatott a keringő CD16/56+ természetes ölüsejtek (NK-sejtek) számának dóziszfüggő csökkenésével, a kezelés megkezdése utáni 8-10. hétre becsült maximális csökkenéssel. Ezek a változások általában a kezelés megkezdése után 2–6 héten belül rendeződtek. A tofacitinib-kezelés összefüggött a B-sejtek számának dóziszfüggő emelkedésével. A keringő T-lymphocyták és T-lymphocytá alcsoportok (CD3+, CD4+ és CD8+) sejtszámának változása kismértékű és inkonzisztens volt.

Hosszú távú kezelést követően (a tofacitinib-kezelés medián időtartama körülbelül 5 év volt) a CD4+ és CD8+ száma 28 %-kal, illetve 27 %-kal csökkent a vizsgálat kezdetekor mért értékhez viszonyítva. A rövid távú adagolást követően megfigyelt csökkenéssel ellentétben a CD16/56+ természetes ölüsejtek száma a vizsgálat kezdetekor mért értékhez viszonyítva 73 %-os medián értékkel emelkedett.

A CD19+ B-sejtszámok nem mutattak további emelkedést a hosszú távú tofacitinib-kezelést követően. A kezelés átmeneti abbahagyása után az összes lymphocyta alcsoport sejtszámában bekövetkezett változás a vizsgálat kezdetekor mért szint felé mozdult. A súlyos vagy opportunista fertőzések vagy a herpes zoster és a lymphocyta alcsoportok sejtszáma között nem bizonyítottak be összefüggést (lásd a 4.2 pontban az abszolút lymphocytaszám monitorozását).

A szérum IgG, IgM és IgA teljes szintjének változásai 6 hónapos tofacitinib-kezelés során rheumatoid arthritises betegekben kismértékűek, nem dózisfüggők voltak, és hasonlóak a placebóval észleltekhöz, ami a szisztémás humorális szuppresszió hiányát jelzi.

Rheumatoid arthritises betegek tofacitinibbel való kezelése után a C-reaktív protein (CRP) szérumszintjének gyors csökkenését figyelték meg, ami az adagolás során végig fennmaradt. A tofacitinib-kezelés során megfigyelt CRP-változás nem állt helyre teljesen a kezelés megszakítását követő 2 héten belül, ami a felezési időnél hosszabb időtartamú farmakodinámiai aktivitásra utal.

#### Védőoltásokkal végzett vizsgálatok

Rheumatoid arthritises betegek részvételével végzett kontrollos klinikai vizsgálatok során napi kétszer 10 mg tofacitinib vagy placebokezelés megkezdését követően az influenzavakcina által kiváltott válaszreakciók a két csoportban hasonlóak voltak: 57 % a tofacitinib-csoportban és 62 % a placebo csoportban. Pneumococcus poliszacharid vakcina esetében a válaszadók száma a következő volt: 32 % a tofacitinibbel és MTX-szel kezelt betegekben, 62 % a tofacitinib-monoterápia esetén, 62% az MTX-monoterápia esetén és 77 % a placebokezelés esetén. Ennek klinikai jelentősége nem ismert, ugyanakkor hasonló eredményeket nyertek egy másik, influenza és pneumococcus poliszacharid vakcinákkal végzett vizsgálatban a hosszú távú, naponta kétszer 10 mg tofacitinib-kezelésben részesülő betegeknél.

Egy MTX-kezelést kapó rheumatoid arthritises betegek részvételével végzett, kontrollos vizsgálat során élő, attenuált vírusvakcinával (Zostavax<sup>®</sup>) való immunizálást végeztek a 12 hetes, naponta kétszer 5 mg tofacitinib-kezelés vagy placebokezelés megkezdése előtt 2–3 héttel. A VZV által kiváltott humorális és sejtszintű válaszreakciókat figyelték meg a 6. héten a tofacitinib-kezelést és a placebokezelést kapó betegeknél is. Ezek a válaszreakciók hasonlóak voltak az 50 éves és annál idősebb egészséges önkénteseknél megfigyelt reakciókhoz. Egy betegnél, akinek a kórelőzményében varicella-fertőzés nem szerepelt, és a vizsgálat kezdetekor nem varicella-ellenes antitest nem volt kimutatható, a vakcináció után 16 nappal a varicella vakcinában található törzsének disszeminációja volt megfigyelhető. A tofacitinib adását abbahagyták, és a beteg egy vírusellenes gyógyszer szokásos adagjaival történő kezelést követően meggyógyult. Ennél a betegnél később jelentős, bár megkésett humorális és celluláris válasz alakult ki a vakcinára (lásd 4.4 pont).

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *Rheumatoid arthritis*

A tofacitinib hatásosságát és biztonságosságát 6 randomizált, kettős vak, kontrollos multicentrikus vizsgálatban értékelték 18 év feletti betegek részvételével, akiket az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) kritériumai szerint aktív rheumatoid arthritisszel diagnosztizáltak. A vonatkozó vizsgálati elrendezéssel és populációs jellemzőkkel kapcsolatos információk az 7. táblázatban találhatóak.

**7. táblázat: Naponta kétszer 5 mg és 10 mg tofacitinib-bel végzett 3. fázisú klinikai vizsgálatok reumatoid arthritises betegeknel**

Vizsgálatok	I. vizsgálat (ORAL Solo)	II. vizsgálat (ORAL Sync)	III. vizsgálat (ORAL Standard)	IV. vizsgálat (ORAL Scan)	V. vizsgálat (ORAL Step)	VI. vizsgálat (ORAL Start)	VII. vizsgálat (ORAL Strategy)
Populáció	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naív <sup>a</sup>	MTX-IR
Kontroll	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Háttérterápia	Nincs <sup>b</sup>	csDMARD-ok	MTX	MTX	MTX	Nincs <sup>b</sup>	3 párhuzamos kezelési kar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tofacitinib monoterápia</li> <li>• Tofacitinib + MTX</li> </ul> ADA + MTX
Fő jellemzők	Monoterápia	Különböző csDMARD-ok	Aktív kontroll (ADA)	Röntgen	TNFi-IR	Monoterápia, aktív komparátor (MTX), röntgen	Tofacitinib MTX-szel és anélkül ADA + MTX-tal összehasonlítva
Kezelt betegek száma	610	792	717	797	399	956	1146
A vizsgálat teljes időtartama	6 hónap	1 év	1 év	2 év	6 hónap	2 év	1 év
Együttes elsődleges hatásossági végpontok <sup>c</sup>	3. hónap: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. hónap: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. hónap: HAQ-DI	6. hónap: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. hónap: HAQ-DI	6. hónap: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 3. hónap: HAQ-DI	3. hónap: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. hónap: mTSS ACR70	6. hónap: ACR50
Kötelező váltás időpontja placebóról napi kétszer 5 vagy 10 mg tofacitinibre	3. hónap	6. hónap (váltás a 3. hónapban tofacitinibre azoknál a placebo alanyoknál, akiknél a duzzadt és érzékeny ízületek száma < 20 %-kal javult)			3. hónap	NA	NA

<sup>a</sup>. ≤ 3 heti adagolás (MTX-szel korábban nem kezelt).

<sup>b</sup>. Maláriaellenes szerek megengedettek voltak.

<sup>c</sup>. Az összetett elsődleges végpontok a következők voltak: mTSS átlagos változása a vizsgálat megkezdésétől; ACR20 vagy ACR70 választ elérő alanyok százalékos aránya; a HAQ-DI átlagos változása a vizsgálat megkezdésétől; DAS28-4(ESR) < 2,6 értéket (remisszió) elérő alanyok százalékos aránya.

mTSS = módosított összes Sharp-pontszám, ACR20(70) = Amerikai Reumatológiai Kollégium szerinti ≥ 20 % (≥ 70 %) javulás, DAS28 = 28 ízületre vonatkozó betegségaktivitási pontszám, ESR = süllyedés, HAQ-DI = egészségfelmérő kérdőív rokkantsági index, DMARD = betegségmódosító antireumatikus készítmény, IR = elégtelenül reagáló, csDMARD = hagyományos szintetikus DMARD, TNFi = tumornekrózis faktor inhibitor, NA = nem értelmezhető, ADA = adalimumab, MTX = metotrexát

**Klinikai válasz**

***ACR-válasz***

A tofacitinibbel kezelt betegeknek az ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step és ORAL Start és ORAL Strategy vizsgálatokban az ACR20-, ACR50- és ACR70-választ elérő százalékos arányai a 8. táblázatban találhatóak. A naponta kétszer 5 vagy 10 mg tofacitinibbel kezelt betegek minden vizsgálatban statisztikailag szignifikáns ACR20-, ACR50- és ACR70-válaszarányokat értek el a 3. és a 6. hónapban a placebóval (vagy az ORAL Start vizsgálatban MTX-szel) összehasonlítva.

Az ORAL Strategy során a naponta kétszer 5 mg tofacitinib + MTX kezelésre adott válaszok mennyisége számszerűen hasonló volt a 40 mg adalimumab + MTX kezeléshez, és mindkettő számszerűen magasabb volt a naponta kétszer 5 mg tofacitinib-nél.

A kezelés hatása hasonló volt a rheumatoid faktor státuszától, életkortól, nemtől, rassztól és betegségstátusztól függetlenül. A kialakulásig eltelt idő rövid volt (az ORAL Solo, ORAL Sync és ORAL Step vizsgálatokban már a 2. héten), és a válasz mértéke a kezelés időtartamával arányban folyamatosan emelkedett. A teljes ACR-válasz tekintetében a naponta kétszer 5 mg vagy 10 mg tofacitinibbel kezelt betegeknek az ACR-válasz minden összetevője a vizsgálat megkezdésétől folyamatosan javult, beleértve az érzékeny és duzzadt ízületek számát, a beteg és kezelőorvos általi általános értékelést, a rokkantsági index pontszámot, a fájdalom értékelését és a CRP-t összehasonlítva a placebo plusz MTX-kezelést vagy más DMARD-okat kapó betegekkel az összes vizsgálatban.

**8. táblázat: ACR-választ mutató betegek aránya (%)**

<b>ORAL Solo: DMARD-kezelésre elégtelenül reagálók</b>					
<b>Végpont</b>	<b>Idő</b>	<b>Placebo N = 122</b>	<b>Naponta kétszer 5 mg tofacitinib - monoterápiában N = 241</b>		<b>Naponta kétszer 10 mg tofacitinib - monoterápiában N = 243</b>
ACR20	3. hónap	26	60***		65***
	6. hónap	NA	69		71
ACR50	3. hónap	12	31***		37***
	6. hónap	NA	42		47
ACR70	3. hónap	6	15*		20***
	6. hónap	NA	22		29
<b>ORAL Sync: DMARD-kezelésre elégtelenül reagálók</b>					
<b>Végpont</b>	<b>Idő</b>	<b>Placebo + DMARD(-ok) N = 158</b>	<b>Naponta kétszer 5 mg tofacitinib + DMARD(-ok) N = 312</b>		<b>Naponta kétszer 10 mg tofacitinib + DMARD(-ok) N = 315</b>
ACR20	3. hónap	27	56***		63***
	6. hónap	31	53***		57***
	12. hónap	NA	51		56
ACR50	3. hónap	9	27***		33***
	6. hónap	13	34***		36***
	12. hónap	NA	33		42
ACR70	3. hónap	2	8**		14***
	6. hónap	3	13***		16***
	12. hónap	NA	19		25
<b>ORAL Standard: MTX-re elégtelenül reagálók</b>					
<b>Végpont</b>	<b>Idő</b>	<b>Placebo N = 105</b>	<b>Naponta kétszeri tofacitinib + MTX</b>		<b>40 mg adalimumab QOW + MTX N = 199</b>
ACR20			<b>5 mg N = 198</b>	<b>10 mg N = 197</b>	
	3. hónap	26	59***	57***	56***
	6. hónap	28	51***	51***	46**
	12. hónap	NA	48	49	48
ACR50	3. hónap	7	33***	27***	24***
	6. hónap	12	36***	34***	27**
	12. hónap	NA	36	36	33
ACR70	3. hónap	2	12**	15***	9*
	6. hónap	2	19***	21***	9*
	12. hónap	NA	22	23	17

<b>ORAL Scan: MTX-re elégtelenül reagálók</b>				
<b>Végpont</b>	<b>Idő</b>	<b>Placebo + MTX N = 156</b>	<b>Naponta kétszer 5 mg tofocitinib + MTX N = 316</b>	<b>Naponta kétszer 10 mg tofocitinib + MTX N = 309</b>
ACR20	3. hónap	27	55***	66***
	6. hónap	25	50***	62***
	12. hónap	NA	47	55
	24. hónap	NA	40	50
ACR50	3. hónap	8	28***	36***
	6. hónap	8	32***	44***
	12. hónap	NA	32	39
	24. hónap	NA	28	40
ACR70	3. hónap	3	10**	17***
	6. hónap	1	14***	22***
	12. hónap	NA	18	27
	24. hónap	NA	17	26
<b>ORAL Step: TNF-inhibitorra elégtelenül reagálók</b>				
<b>Végpont</b>	<b>Idő</b>	<b>Placebo + MTX N = 132</b>	<b>Naponta kétszer 5 mg tofocitinib + MTX N = 133</b>	<b>Naponta kétszer 10 mg tofocitinib + MTX N = 134</b>
ACR20	3. hónap	24	41*	48***
	6. hónap	NA	51	54
ACR50	3. hónap	8	26***	28***
	6. hónap	NA	37	30
ACR70	3. hónap	2	14***	10*
	6. hónap	NA	16	16
<b>ORAL Start: MTX-naiv</b>				
<b>Végpont</b>	<b>Idő</b>	<b>MTX N = 184</b>	<b>Naponta kétszer 5 mg tofocitinib monoterápiában N = 370</b>	<b>Naponta kétszer 10 mg tofocitinib monoterápiában N = 394</b>
ACR20	3. hónap	52	69***	77***
	6. hónap	51	71***	75***
	12. hónap	51	67**	71***
	24. hónap	42	63***	64***
ACR50	3. hónap	20	40***	49***
	6. hónap	27	46***	56***
	12. hónap	33	49**	55***
	24. hónap	28	48***	49***
ACR70	3. hónap	5	20***	26***
	6. hónap	12	25***	37***
	12. hónap	15	28**	38***
	24. hónap	15	34***	37***

<b>ORAL Strategy: MTX-re elégtelenül reagálók</b>				
<b>Végpont</b>	<b>Idő</b>	<b>naponta kétszer 5 mg tofacitinib N = 384</b>	<b>naponta kétszer 5 mg tofacitinib + MTX N = 376</b>	<b>Adalimumab + MTX N = 386</b>
ACR20	3. hónap	62,50	70,48†	69,17
	6. hónap	62,84	73,14†	70,98
	12. hónap	61,72	70,21†	67,62
ACR50	3. hónap	31,51	40,96†	37,31
	6. hónap	38,28	46,01†	43,78
	12. hónap	39,31	47,61†	45,85
ACR70	3. hónap	13,54	19,41†	14,51
	6. hónap	18,23	25,00†	20,73
	12. hónap	21,09	28,99†	25,91

\*p < 0,05,

\*\*p < 0,001,

\*\*\*p < 0,0001 a placebohoz képest (vs. MTX ORAL Start esetében),

†p < 0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX 5 mg tofacitinib-hez képest az ORAL Strategy esetében (normál p-értékek többszörös összehasonlítás korrekció nélkül)

QOW = minden második héten, N = elemzésbe bevett alanyok száma, ACR20/50/70 = Amerikai Reumatológiai Kollégium szerinti ≥ 20, 50, 70 % javulás, NA = nem értelmezhető; MTX = metotrexát.

#### *DAS28-4(ESR)-válasz*

A 3. fázisú vizsgálatokban részt vevő betegeknél a betegségaktivitási index (DAS28-4[ESR]) átlaga 6,1–6,7 volt a vizsgálat megkezdésekor. A DAS28-4(ESR) vizsgálat megkezdésekor mért szignifikáns csökkenése (átlagos javulás) a 3. hónapban 1,8–2,0 és 1,9–2,2 volt a napi kétszer 5 mg-mal, illetve 10 mg-mal kezelt betegeknél, míg a placebóval kezelt betegeknél megfigyelt érték 0,7–1,1 volt. A DAS28 klinikai remissziót (DAS28-4(ESR) < 2,6) elérő ORAL Step, ORAL Sync, illetve ORAL Standard betegek aránya a 9. táblázatban szerepel.

#### **9. táblázat: A DAS28-4(ESR) < 2,6 remissziót elérő betegek száma (%) a 3. és 6. hónapban**

	<b>Időpont</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ORAL Step: TNF-inhibitorra elégtelenül reagálók</b>			
Naponta kétszer 5 mg tofacitinib + MTX	3. hónap	133	6
Naponta kétszer 10 mg tofacitinib + MTX	3. hónap	134	8*
Placebo + MTX	3. hónap	132	2
<b>ORAL Sync: DMARD-kezelésre elégtelenül reagálók</b>			
Naponta kétszer 5 mg tofacitinib	6. hónap	312	8*
Naponta kétszer 10 mg tofacitinib	6. hónap	315	11***
Placebo	6. hónap	158	3
<b>ORAL Standard: MTX-re elégtelenül reagálók</b>			
Naponta kétszer 5 mg tofacitinib + MTX	6. hónap	198	6*
Naponta kétszer 10 mg tofacitinib + MTX	6. hónap	197	11***
40 mg adalimumab sc. QOW + MTX	6. hónap	199	6*
Placebo + MTX	6. hónap	105	1

\*p < 0,05, \*\*\*p < 0,0001 a placebohoz képest, sc = subcutan, QOW = minden második héten, N = elemzésbe bevett alanyok száma, DAS28 = 28 ízületre vonatkozó betegségaktivitási skála, ESR = süllyedés.

#### *Radiológiai válasz*

Az ORAL Scan és ORAL Start vizsgálatokban a strukturális ízületi károsodás progressziójának gátlását radiológiai módszerekkel értékelték és határozták meg a vizsgálat megkezdésétől számítva az



mTSS és annak komponensei – eróziós pontszám és ízületi rés csökkenése (JSN, joint space narrowing) pontszám – átlagos változásaként a 6. és a 12. hónapban.

Az ORAL Scan vizsgálatban a napi kétszer 10 mg tofacitinib plusz MTX-kezelés a 6. és 12. hónapban szignifikánsan nagyobb mértékben gátolta a strukturális károsodás progresszióját, mint a placebo plusz MTX-kezelés. Naponta kétszer 5 mg adagban a tofacitinib plusz MTX hasonlóan gátolta az átlagos strukturális károsodás progresszióját (ez statisztikailag nem volt szignifikáns). Az eróziós és a JSN pontszámok elemzése konzisztens volt az összesített eredményekkel.

A placebo plusz MTX-csoportban a betegek 78 %-ánál nem tapasztaltak radiológiai progressziót (mTSS-változás  $\leq 0,5$ ) a 6. hónapban, szemben a naponta kétszer 5 mg vagy 10 mg tofacitinib (plusz MTX) kezelt betegeknél észlelt 89 %-kal és 87 %-kal, (mindkettő szignifikáns a placebo plusz MTX-kezeléssel összehasonlítva).

Az ORAL Start vizsgálatban a tofacitinib -monoterápia szignifikánsan nagyobb mértékben gátolta a strukturális károsodás progresszióját MTX-szel összehasonlítva a 6. és 12. hónapban, amint a 10. táblázat mutatja, és ez a 24. hónapra is fennmaradt. Az eróziós és a JSN pontszám elemzése konzisztens volt az összesített eredményekkel.

A MTX-csoportban a betegek 70 %-ánál nem volt radiológiai progresszió igazolható a 6. hónapban, szemben a naponta kétszer 5 mg vagy kétszer 10 mg tofacitinib kezelésben részesült betegeknél észlelt 83 %-kal és 90 %-kal (mindkettő szignifikáns a MTX-kezeléssel összehasonlítva).

**10. táblázat: Radiológiai változások a 6. és a 12. hónapban**

	ORAL Scan: MTX-re elégtelenül reagálók				
	Placebo + MTX N = 139 Átlag (SD) <sup>a</sup>	Naponta kétszer 5 mg tofacitinib + MTX N = 277 Átlag (SD) <sup>a</sup>	Naponta kétszer 5 mg tofacitinib + MTX Átlagos különbség a placebóhoz képest <sup>b</sup> (CI)	Naponta kétszer 10 mg tofacitinib + MTX N = 290 Átlag (SD) <sup>a</sup>	Naponta kétszer 10 mg tofacitinib + MTX Átlagos különbség a placebóhoz képest <sup>b</sup> (CI)
mTSS <sup>c</sup> Kiindulási érték	33 (42)	31 (48)	–	37 (54)	–
6. hónap	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. hónap	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: MTX-naiv				
	MTX N = 168 Átlag (SD) <sup>a</sup>	Naponta kétszer 5 mg tofacitinib N = 344 Átlag (SD) <sup>a</sup>	Naponta kétszer 5 mg tofacitinib Átlagos különbség az MTX-től <sup>d</sup> (CI)	Naponta kétszer 10 mg tofacitinib N = 368 Átlag (SD) <sup>a</sup>	Naponta kétszer 10 mg tofacitinib Átlagos különbség az MTX-től <sup>d</sup> (CI)
mTSS <sup>c</sup> Kiindulási érték	16 (29)	20 (41)	–	19 (39)	–
6. hónap	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. hónap	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	–0,9 (–1,4, –0,4)	0,0 (1,5)	–1,3 (–1,8, –0,8)

<sup>a</sup> SD = szórás

<sup>b</sup> A legkisebb négyzetek átlagának különbsége tofacitinib mínusz placebo (95 % CI = 95 %-os konfidenciaintervallum)

<sup>c</sup> A 6. hónap és 12. hónap adatai a kiindulástól számított átlagos változások

<sup>d</sup> A legkisebb négyzetek átlagának különbsége tofacitinib mínusz MTX (95 % CI = 95 %-os konfidenciaintervallum)

### *Fizikális funkciók válasza és az egészségi állapottal kapcsolatos eredmények*

A tofacitinib önmagában vagy MTX-szel kombinációban javította a HAQ-DI alapján meghatározott fizikális funkciót. A naponta kétszer 5 mg vagy 10 mg tofacitinibet kapó betegeknek a kiinduláshoz viszonyítva szignifikánsan nagyobb mértékben javult a fizikális funkció, mint a placebo mellett a 3. hónapban (ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard és ORAL Step vizsgálat), illetve a 6. hónapban (ORAL Sync és ORAL Standard vizsgálat). Naponta kétszer 5 mg tofacitinibvel vagy 10 mg tofacitinibvel kezelt betegek szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak a fizikális funkció tekintetében placebóval összehasonlítva már a 2. héten az ORAL Solo és ORAL Sync vizsgálatban. A HAQ-DI a vizsgálat megkezdésétől mért átlagos változások az ORAL Standard, ORAL Step és ORAL Sync vizsgálatokban a 11. táblázatban szerepelnek.

#### **11. táblázat: HAQ-DI átlagos LS változása a vizsgálat megkezdésétől a 3. hónapban**

<b>Placebo + MTX</b>	<b>Naponta kétszer 5 mg tofacitinib + MTX</b>	<b>Naponta kétszer 10 mg tofacitinib + MTX</b>	<b>Adalimumab 40 mg QOW + MTX</b>
<b>ORAL Standard: MTX-re elégtelenül reagálók</b>			
<b>N = 96</b>	<b>N = 185</b>	<b>N = 183</b>	<b>N = 188</b>
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
<b>ORAL Step: TNF-inhibitorra elégtelenül reagálók</b>			
<b>N = 118</b>	<b>N = 117</b>	<b>N = 125</b>	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
<b>Placebo + DMARD(-ok)</b>	<b>Naponta kétszer 5 mg tofacitinib + DMARD(-ok)</b>	<b>Naponta kétszer 10 mg tofacitinib + DMARD(-ok)</b>	
<b>ORAL Sync: DMARD-kezelésre elégtelenül reagálók</b>			
<b>N = 147</b>	<b>N = 292</b>	<b>N = 292</b>	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

\*\*\*p<0,0001, tofacitinib versus. placebo + MTX, LS = legkisebb négyzetek, N = betegek száma, QOW = minden második héten, NA = nem értelmezhető, HAQ-DI = egészségfelmérő kérdőív rokkantsági index

Az egészséggel összefüggő életminőséget a Rövid Egészségfelméréssel (Short Form Health Survey) értékelték (SF-36). A naponta kétszer 5 vagy 10 mg tofacitinibet kapó betegeknek szignifikánsan nagyobb mértékű volt a vizsgálat kezdetekor mért értékhez viszonyított javulás, mint a placebo mellett, mind a 8 kérdéskörben, csakúgy, mint a Fizikális komponensek összefoglalójának (Physical Component Summary) és a Mentális komponensek összefoglalójának (Mental Component Summary) pontszámaiban a 3. hónapban az ORAL Solo, ORAL Scan és ORAL Step vizsgálatban. Az ORAL Scan vizsgálatban az SF-36-ban mért átlagos javulások a tofacitinibvel kezelt betegeknek 12 hónapig fennmaradtak.

A kimerültség javulását a krónikus betegség terápiájának funkcionális értékelése – fáradtság (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue [FACIT-F]) skála segítségével értékelték mindegyik vizsgálatban a 3. hónapban. A naponta kétszer 5 mg vagy 10 mg tofacitinibet kapó betegeknek szignifikánsan nagyobb mértékű volt a kimerültség a vizsgálat kezdetétől mért javulása a placebóval összehasonlítva mind az 5 vizsgálatban. Az ORAL Standard és ORAL Scan vizsgálatban a FACIT-F-ben mért átlagos javulások a tofacitinibvel kezelt betegekben 12 hónapig fennmaradtak.

Az alvásminőség javulását a Klinikai kimenetel vizsgálat – alvás (Medical Outcomes Study Sleep [MOS-Sleep]) alvászavar index I és II összefoglaló skáláinak (Sleep Problems Index I and II summary scales) segítségével értékelték minden vizsgálatban a 3. hónapban. Az ORAL Sync, ORAL Standard és ORAL Scan vizsgálatban a naponta kétszer 5 vagy 10 mg tofacitinibet kapó betegeknek szignifikánsan nagyobb mértékű volt a vizsgálat kezdetétől mért javulás a placebóval összehasonlítva mindkét skálán. Az ORAL Standard és ORAL Scan vizsgálatban a két skálán mért átlagos javulások a tofacitinibvel kezelt betegekben 12 hónapig fennmaradtak.

## A klinikai válasz tartóssága

A hatás tartósságát az ACR20, ACR50, ACR70 válasz segítségével értékelték a legfeljebb két évig tartó klinikai vizsgálatokban. A HAQ-DI-ben és a DAS28-4(ESR)-ben bekövetkező átlagos változás mindkét tofacitinib kezelési csoportban fennmaradt a vizsgálatok végéig.

A tofacitinib hatásosságának 7 évig való fennmaradását egy folyamatban lévő, továbbá és egy lezárult nyílt, hosszú távú utánkövetési vizsgálat is igazolta.

### *Arthritis psoriatica*

A tofacitinib biztonságosságát és hatásosságát 2 randomizált, kettős vak, placebokontrollos III. fázisú vizsgálatban értékelték aktív PsA-ban szenvedő felnőtt betegeknél (akiknek  $\geq 3$  ízülete duzzadt és  $\geq 3$  érzékeny). Előírás volt, hogy a betegek a szűrővizit idején aktív plakkos psoriasisban szenvedjenek. Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban az ACR20 válaszarány és a HAQ-DI változása volt a kiindulási értékhez képest, a 3. hónapban.

A PsA-I (OPAL BROADEN) vizsgálatban 422 olyan beteget értékelték, akiknél korábban elégtelen válasz állt fenn (a hatásosság elmaradása vagy intolerancia miatt) egy csDMARD-ra (ez a betegek 92,7%-ánál a metotrexát volt); a vizsgálatban részt vevő betegek 32,7%-ánál állt fenn korábbi elégtelen válasz  $>1$  csDMARD-ra vagy 1 csDMARD-ra és egy célzott szintetikus DMARD-ra (tsDMARD-ra). Az OPAL BROADEN vizsgálatban nem voltak megengedettek a korábbi TNF-inhibitor-kezelések. Követelmény volt, hogy minden beteg kapjon egyidejűleg legalább 1 csDMARD-ot; a betegek 83,9%-a metotrexátot kapott párhuzamos kezelésként. A PsA fennállásának mediánja 3,8 év volt. Kiinduláskor a betegek 79,9%-ánál állt fenn enthesitis, és 56,2%-ánál állt fenn dactylitis. A tofacitinib-csoportba randomizált betegek naponta kétszer 5 mg-ot vagy naponta kétszer 10 mg tofacitinibet kaptak 12 hónapig. A placebocsoportba randomizált betegek a 3. hónap után vak elrendezés szerint vagy naponta kétszer 5 mg tofacitinibet vagy naponta kétszer 10 mg tofacitinibet kaptak, és a kezelést a 12. hónapig folytatták. Az adalimumabra (aktív kontrollos karra) randomizált betegek 40 mg-ot kaptak subcutan 2 hetenként, 12 hónapig.

A PsA-II (OPAL BEYOND) vizsgálatban 394 olyan beteget értékelték, aki a hatásosság hiánya vagy intolerancia miatt abbahagyta egy TNF-gátló alkalmazását; 36,0%-uk korábban már elégtelenül reagált  $>1$  biológiai DMARD-ra. Követelmény volt, hogy minden beteg kapjon egyidejűleg legalább 1 csDMARD-ot; a betegek 71,6%-a metotrexátot kapott párhuzamos kezelésként. A PsA fennállásának mediánja 7,5 év volt. Kiinduláskor a betegek 80,7%-ánál állt fenn enthesitis, és 49,2%-ánál állt fenn dactylitis. A tofacitinib-csoportba randomizált betegek naponta kétszer 5 mg-ot vagy naponta kétszer 10 mg tofacitinibet kaptak 6 hónapig. A placebocsoportba randomizált betegek a 3. hónap után vak elrendezés szerint vagy naponta kétszer 5 mg tofacitinibet vagy naponta kétszer 10 mg tofacitinibet kaptak, és a kezelést a 6. hónapig folytatták.

### *Jelek és tünetek*

A tofacitinib-kezelés a PsA okozta egyes panaszok és tünetek jelentős, az ACR20-válaszkritériumokkal meghatározott javulását eredményezte a placebohoz képest, a 3. hónapban. Az értékelt fontos végpontok hatásossági eredményeit a 12. táblázat mutatja be.

**12. táblázat: Azon PsA-betegek aránya (%), akik elérték a klinikai választ, valamint a kiinduláshoz képest bekövetkezett változás átlaga az OPAL BROADEN és az OPAL BEYOND vizsgálatokban**

	Hagyományos szintetikus DMARD-ra elégtelen választ adók <sup>a</sup> (TNFi-vel nem kezelték)			TNFi-re elégtelen választ adók <sup>b</sup>	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND <sup>c</sup>	
Kezelési csoport	Placebo	tofacitinib 5 mg napi kétszer	Adalimumab 40 mg sc. q2w	Placebo	tofacitinib 5 mg napi kétszer
N	105	107	106	131	131
ACR20					
3. hónap	33%	50% <sup>d,*</sup>	52% <sup>*</sup>	24%	50% <sup>d,***</sup>
6. hónap	NA	59%	64%	NA	60%
12. hónap	NA	68%	60%	-	-
ACR50					
3. hónap	10%	28% <sup>e,**</sup>	33% <sup>***</sup>	15%	30% <sup>e,*</sup>
6. hónap	NA	38%	42%	NA	38%
12. hónap	NA	45%	41%	-	-
ACR70					
3. hónap	5%	17% <sup>e,*</sup>	19% <sup>*</sup>	10%	17%
6. hónap	NA	18%	30%	NA	21%
12. hónap	NA	23%	29%	-	-
$\Delta$ LEI <sup>f</sup>					
3. hónap	-0,4	-0,8	-1,1 <sup>*</sup>	-0,5	-1,3 <sup>*</sup>
6. hónap	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
12. hónap	NA	-1,7	-1,6	-	-
$\Delta$ DSS <sup>f</sup>					
3. hónap	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 <sup>*</sup>
6. hónap	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
12. hónap	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 <sup>g</sup>					
3. hónap	15%	43% <sup>d,***</sup>	39% <sup>**</sup>	14%	21%
6. hónap	NA	46%	55%	NA	34%
12. hónap	NA	56%	56%	-	-

\* Névleges  $p \leq 0,05$ ; \*\* Névleges  $p < 0,001$ ; \*\*\* Névleges  $p < 0,0001$  a placebóval összehasonlított aktív kezelésre a 3. hónapban.

Rövidítések: BSA = testfelület;  $\Delta$ LEI = a Leeds Enthesitis Index változása a kiinduláshoz képest;  $\Delta$ DSS = a dactylitis súlyossági pontszámának változása a kiinduláshoz képest; ACR20/50/70 = az Amerikai Reumatológiai Kollégium szerinti  $\geq 20\%$ -os,  $50\%$ -os,  $70\%$ -os javulás; csDMARD = hagyományos szintetikus betegségmódosító antireumatikus készítmény; N = a randomizált és kezelt betegek száma; NA = nem értelmezhető, ugyanis a placebokezelésre vonatkozó adatok a 3. hónapon túl nem állnak rendelkezésre, mivel ekkor a placebót napi kétszer 5 mg tofacitinibre vagy napi kétszer 10 mg tofacitinibre cserélték; sc. q2w = subcutan, 2 hetenként egyszer alkalmazandó; TNFi = tumor nekrozisfaktor-inhibitor; PASI = a psoriasis kiterjedési és súlyossági indexe; PASI75 = a PASI legalább  $\geq 75\%$ -os javulása.

<sup>a</sup> Elégtelen reakció legalább 1 csDMARD-ra hatástalanság és/vagy a tolerálhatóság hiánya miatt.

<sup>b</sup> Elégtelen reakció legalább 1 TNFi-re hatástalanság és/vagy a tolerálhatóság hiánya miatt.

<sup>c</sup> Az OPAL BEYOND 6 hónapig tartott.

<sup>d</sup> Sikerült elérni általánosan a statisztikai szignifikanciát  $p \leq 0,05$  mellett az előre meghatározott dóziscsökkentési tesztelési eljárás szerint.

<sup>e</sup> Sikerült elérni a statisztikai szignifikanciát az ACR családban (ACR50 és ACR70)  $p \leq 0,05$  mellett az előre meghatározott dóziscsökkentési tesztelési eljárás szerint.

<sup>f</sup> Azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási pontszáma  $> 0$ .

<sup>g</sup> Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási BSA  $\geq 3\%$  és a PASI  $> 0$ .

A TNF-inhibitorral még nem kezelt, és a TNF-inhibitorra elégtelenül reagáló, naponta kétszeri tofacitinib 5 mg-mal kezelt betegeknél egyaránt szignifikánsan magasabb ACR20-válaszarányt sikerült elérni a 3. hónapban, mint placebo mellett. Az életkor, nem, rassz, kiindulási betegségaktivitás és PsA altípus tanulmányozásakor nem mutatkozott eltérés a tofacitinibre adott válasz tekintetében. Az arthritis mutilansban vagy axialis érintettségben szenvedő betegek száma túl alacsony volt az

értelmezhető értékeléshez. Az ACR20 statisztikailag szignifikáns válaszarányát figyelték meg naponta kétszeri 5 mg tofacitinibbel mindkét vizsgálatban már a 2. héten (a kiindulás utáni első értékeléskor) placebóval összehasonlítva.

Az OPAL BROADEN vizsgálatban a minimális betegségaktivitási (MDA) választ a naponta kétszer 5 mg tofacitinibbel, adalimumabbal és placebóval kezelt betegek rendre 26,2%-ánál, 25,5%-ánál és 6,7%-ánál sikerült elérni (a naponta kétszeri 5 mg tofacitinib-kezelés eltérése a placebóhoz képest 19,5% [95%-os CI: 9,9, 29,1]) a 3. hónapban. Az OPAL BEYOND vizsgálatban az MDA-t a naponta kétszer 5 mg tofacitinibbel és placebóval kezelt betegek rendre 22,9%-ánál és 14,5%-ánál sikerült elérni, azonban a naponta kétszeri 5 mg tofacitinib nem érte el a névleges statisztikai szignifikanciát (a kezelés eltérése a placebóhoz képest 8,4% [95%-os CI: -1,0, 17,8] a 3. hónapban).

#### Radiológiai válasz

Az OPAL BROADEN vizsgálatban a 12. hónapban radiológiailag értékelték a strukturális ízületi károsodást a van der Heijde-módosított teljes Sharp-pontszám (mTSS) és a radiológiailag észlelhető progresszióval (az mTSS emelkedés a kiinduláshoz képest nagyobb, mint 0,5) érintett betegek aránya alapján. A 12. hónapban a naponta kétszeri 5 mg tofacitinibet kapó betegek 96%-ánál, valamint a 2 hetenként 40 mg subcutan adalimumabot kapó betegek 98%-ánál nem volt radiológiailag kimutatható progresszió (az mTSS emelkedése a kiindulástól legfeljebb 0,5).

#### Fizikális funkcionális és az egészséggel összefüggő életminőség javítása

A fizikális funkcionális javulását a HAQ-DI segítségével határozták meg. A naponta kétszer 5 mg tofacitinibet kapó betegek fizikális funkcionális a 3. hónapra nagyobb mértékben javult a kiinduláshoz képest ( $p \leq 0,05$ ), mint a placebót kapóké (lásd 13. táblázat).

**13. táblázat: A HAQ-DI változása a kiinduláshoz képest az OPAL BROADEN és az OPAL BEYOND PsA-vizsgálatokban**

Kezelési csoport	A HAQ-DI változásának legkisebb négyzetek szerinti átlaga a kiinduláshoz képest				
	Hagyományos szintetikus DMARD-ra elégtelen választ adók <sup>a</sup> (TNFi-vel nem kezelték)			TNFi-re elégtelen választ adók <sup>b</sup>	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	tofacitinib 5 mg napi kétszer	Adalimumab 40 mg sc. q2w	Placebo	tofacitinib 5 mg napi kétszer
N	104	107	106	131	129
3. hónap	-0,18	-0,35 <sup>c,*</sup>	-0,38 <sup>*</sup>	-0,1 4	-0,39 <sup>c,***</sup>
6. hónap	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
12. hónap	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

\* Névleges  $p \leq 0,05$ ; \*\*\* Névleges  $p < 0,0001$  a placebóval összehasonlított aktív kezelésre a 3. hónapban.

Rövidítések: DMARD = betegségmódosító antireumatikus készítmény; HAQ-DI = egészségfelmérő kérdőív rokkantsági index; N = a statisztikai elemzésbe bevont betegek száma; sc. q2w = subcutan 2 hetenként; TNFi = tumornekrózisfaktor-inhibitor.

<sup>a</sup> Elégtelen reakció legalább egy hagyományos szintetikus DMARD (csDMARD)-ra hatástalanság és/vagy a tolerálhatóság hiánya miatt.

<sup>b</sup> Elégtelen reakció legalább egy TNF-inhibitor (TNFi)-re hatástalanság és/vagy a tolerálhatóság hiánya miatt.

<sup>c</sup> Sikerült elérni általánosan a statisztikai szignifikanciát  $p \leq 0,05$  mellett, az előre meghatározott dóziscsökkentési tesztelési eljárás szerint.

A HAQ-DI válaszadók aránya (a válasz meghatározása:  $\geq 0,35$  csökkenés a kiinduláshoz képest) a 3. hónapban az OPAL BROADEN vizsgálatban 53%, az OPAL BEYOND vizsgálatban pedig 50% a naponta kétszer 5 mg tofacitinibet kapó betegeknél, 31% és 28% rendre a placebót kapóknál, a 2 hetenként egyszer 40 mg subcutan adalimumabot kapó betegeknél pedig 53% volt (csak az OPAL BROADEN-ben).

Az egészséggel összefüggő életminőséget az SF-36v2, a fáradtságot a FACIT-F alkalmazásával értékelték. A naponta kétszer 5 mg tofacitinibet kapó betegeknél nagyobb mértékben javult az

eredmény a kiinduláshoz képest a következőkben: az SF-36v2 fizikális funkcionalitási doménje, az SF-36v2 fizikáliskomponens-összefoglaló pontszáma, és a FACIT-F pontszám a 3. hónapban az OPAL BROADEN és az OPAL BEYOND vizsgálatokban (névleges  $p \leq 0,05$ ). Az SF-36v2 és a FACIT-F kiinduláshoz képest bekövetkezett javulása fennmaradt a 6. hónapig (OPAL BROADEN és OPAL BEYOND) és a 12. hónapig (OPAL BROADEN).

A naponta kétszer 5 mg tofacitinibet kapó betegeknél nagyobb mértékben javult a (0-100 közötti vizuális analóg skálán meghatározott) arthritises fájdalom a kiinduláshoz képest a 2. hétre (a kiindulás utáni első értékelésig) a 3. hónapig placebohoz képest az OPAL BROADEN és az OPAL BEYOND vizsgálatokban (névleges  $p \leq 0,05$ ).

#### *Colitis ulcerosa*

A középsúlyos/súlyos aktív colitis ulcerosában (6 és 12 közötti Mayo-pontszám, amely mellett az endoszkópiás alpontszám  $\geq 2$ , a rectalis vérzés alpontszáma  $\geq 1$ ) szenvedő felnőtt betegek kezelésében alkalmazott tofacitinib hatásosságát és biztonságosságát 3 multicentrikus, kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálatban értékelték: 2 azonos indukciós vizsgálatra (OCTAVE Induction 1 és 2) került sor, amelyeket 1 fenntartó vizsgálat (OCTAVE Sustain) követett. A beválasztott betegeknél sikertelen volt legalább 1 hagyományos terápia, ideértve a kortikoszteroidokat, immunmódosító szereket és/vagy egy TNF-gátlót. A stabil dózisban egyidejűleg alkalmazott *per os* aminoszalicilátok és kortikoszteroidok (prednizon vagy egyenértékű szer, napi 25 mg-ig terjedő dózisban) alkalmazása engedélyezett volt, azzal a feltétellel, hogy a fenntartó vizsgálatba belépés utáni 15 héten belül abbahagyásig kellett csökkenteni a kortikoszteroidok adagját. A tofacitinibet monoterápiában (vagyis biológiai készítmények és immunszuppresszánsok egyidejű alkalmazása nélkül) adták colitis ulcerosában.

A 14. táblázatban további információk találhatóak a vizsgálatok elrendezéséről és populációs jellemzőiről.

#### **14. táblázat: A tofacitinib naponta kétszer 5 mg és 10 mg-os dózisainak III. fázisú klinikai vizsgálati colitis ulcerosás betegeknél**

	<b>OCTAVE Induction 1</b>	<b>OCTAVE Induction 2</b>	<b>OCTAVE Sustain</b>
<b>Kezelési csoportok (Randomizálási arány)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg Naponta kétszer Placebo (4:1)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg Naponta kétszer Placebo (4:1)</b>	<b>Tofacitinib 5 mg Naponta kétszer Tofacitinib 10 mg Naponta kétszer Placebo (1:1:1)</b>
Beválasztott betegek száma	598	541	593
Vizsgálat időtartama	8 hét	8 hét	52 hét
Elsődleges hatásossági végpont	Remisszió	Remisszió	Remisszió
Kulcsfontosságú másodlagos hatásossági végpontok	A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálatlal látható küllemének javulása	A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálatlal látható küllemének javulása	A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálatlal látható küllemének javulása  Tartós, kortikoszteroidmentes remisszió azoknál a betegeknél, akik kiinduláskor remisszióban voltak

	<b>OCTAVE Induction 1</b>	<b>OCTAVE Induction 2</b>	<b>OCTAVE Sustain</b>
<b>Kezelési csoportok (Randomizálási arány)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg Naponta kétszer Placebo (4:1)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg Naponta kétszer Placebo (4:1)</b>	<b>Tofacitinib 5 mg Naponta kétszer Tofacitinib 10 mg Naponta kétszer Placebo (1:1:1)</b>
Korábbi TNFi sikertelensége	51,3%	52,1%	44,7%
Korábbi kortikoszteroid sikertelensége	74,9%	71,3%	75,0%
Korábbi immunszuppresszáns sikertelensége	74,1%	69,5%	69,6%
Kortikoszteroid alkalmazása kiinduláskor	45,5%	46,8%	50,3%

Rövidítések: TNFi=tumornekrózisfaktor-inhibitor; UC=colitis ulcerosa.

A tofacitinib biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt elrendezésű, hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatban (OCTAVE Open) is értékelték. Az OCTAVE Open vizsgálatban azok a betegek vehettek részt, akik teljesítették az indukciós vizsgálatok (OCTAVE Induction 1 vagy OCTAVE Induction 2) valamelyikét, de nem értek el klinikai választ, illetve azok a betegek, akik teljesítették a fenntartási vizsgálatot (OCTAVE Sustain) vagy a kezelés sikertelensége miatt idő előtt kiléptek belőle. Azokat az OCTAVE Induction 1 vagy az OCTAVE Induction 2 vizsgálatból érkező betegeket, akik 8 hét után nem értek el klinikai választ az OCTAVE Open során, kiléptették az OCTAVE Open vizsgálatból. Az OCTAVE Open vizsgálatba történő belépéskor elvárták a kortikoszteroidok megvonását is.

#### Indukciós hatásossági adatok (OCTAVE Induction 1 és OCTAVE Induction 2)

Az OCTAVE Induction 1 és az OCTAVE Induction 2 elsődleges végpontja a 8. héten remisszióban levő betegek aránya volt, a fő másodlagos végpont pedig azon betegek aránya volt a 8. héten, akiknél javult a nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható külleme. A remissziót klinikai remisszióként (Mayo-összpontszám  $\leq 2$ , és egyik alpontszám sem haladja meg önmagában az 1-et) és a rectalis vérzés alpontszámának 0 értékével határozták meg. A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének javulását 0 vagy 1 endoszkópiás alpontszámként határozták meg.

A naponta kétszer 10 mg tofacitinibbel kezelt betegek mindkét vizsgálatban szignifikánsan nagyobb arányban érték el a remissziót, a nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének javulását, valamint a klinikai választ a 8. héten, mint azok, akik placebót kaptak. Ezt a 15. táblázat ismerteti.

A vizsgálóhelyi endoszkópiás leleteken alapuló hatásossági eredmények összhangban voltak a központi endoszkópiás leleteken alapuló eredményekkel.

**15. táblázat: Azon betegek aránya, akik a 8. héten elérték a hatásossági végpontokat (OCTAVE Induction 1 és 2 vizsgálatok)**

	OCTAVE Induction 1 vizsgálat			
	Központi endoszkópiás lelet		Helyi endoszkópiás lelet	
Végpont	Placebo	Tofacitinib 10 mg Naponta kétszer	Placebo	Tofacitinib 10 mg Naponta kétszer
	N = 122	N = 476	N = 122	N = 476
Remisszió <sup>a</sup>	8,2%	18,5% <sup>‡</sup>	11,5%	24,8% <sup>‡</sup>
A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének javulása <sup>b</sup>	15,6%	31,3% <sup>†</sup>	23,0%	42,4% <sup>*</sup>
A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének normalizálódása <sup>c</sup>	1,6%	6,7% <sup>‡</sup>	2,5%	10,9% <sup>‡</sup>
Klinikai válasz <sup>d</sup>	32,8%	59,9% <sup>*</sup>	34,4%	60,7% <sup>*</sup>
	OCTAVE Induction 2 vizsgálat			
	Központi endoszkópiás lelet		Helyi endoszkópiás lelet	
Végpont	Placebo	Tofacitinib 10 mg Naponta kétszer	Placebo	Tofacitinib 10 mg Naponta kétszer
	N = 112	N = 429	N = 112	N = 429
Remisszió <sup>a</sup>	3,6%	16,6% <sup>†</sup>	5,4%	20,7% <sup>†</sup>
A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének javulása <sup>b</sup>	11,6%	28,4% <sup>†</sup>	15,2%	36,4% <sup>*</sup>
A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének normalizálódása <sup>c</sup>	1,8%	7,0% <sup>‡</sup>	0,0%	9,1% <sup>‡</sup>
Klinikai válasz <sup>d</sup>	28,6%	55,0% <sup>*</sup>	29,5%	58,0% <sup>*</sup>

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

N = betegek száma az elemzett populációban.

a. Elsődleges végpont: A remissziót klinikai remisszióként (Mayo-pontszám ≤ 2, és egyik alpontszám sem haladja meg önmagában az 1-et) és a rectalis vérzés alpontszámának 0 értékével határozták meg.

b. Kulcsfontosságú másodlagos végpont: A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének javulását 0 (normális vagy inaktív betegség) vagy 1 (erythema, csökkent érzettség mintázat) endoszkópiás Mayo-alpontszámként határozták meg.

c. A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének normalizálódását 0 endoszkópiás alpontszámként határozták meg.

d. A klinikai válasz meghatározása: a Mayo-pontszám kiindulási értékhez képest ≥ 3 pontos és ≥ 30%-os csökkenése, amely mellett a rectalis vérzés alpontszáma ≥ 1 ponttal csökkent, illetve a rectalis vérzés abszolút alpontszáma 0 vagy 1 volt.

Mindkét (korábbi sikertelen TNF-gátlás megléte ill. hiánya) alcsoportban a naponta kétszer 10 mg tofacitinibbel kezelt betegek nagyobb arányban érték el a remissziót és a nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének javulását a 8. héten, mint azok, akik placebót kaptak. Ez a kezelési különbség következetesen jelentkezett a 2 alcsoportban (16. táblázat).



**16. táblázat. Azon betegek aránya TNF-gátló terápiás alcsoportonként, akik a 8. héten elérték az elsődleges és a kulcsfontosságú másodlagos hatásossági végpontokat (OCTAVE Induction 1 és 2 vizsgálatok, központi endoszkópiás lelet)**

<b>OCTAVE Induction 1 vizsgálat</b>		
<b>Végpont</b>	<b>Placebo N = 122</b>	<b>Tofacitinib 10 mg Naponta kétszer N = 476</b>
<b>Remisszió<sup>a</sup></b>		
Korábbi TNF-inhibitor sikertelensége mellett	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)
Korábbi TNF-inhibitor sikertelensége nélkül <sup>b</sup>	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
<b>A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének javulása<sup>c</sup></b>		
Korábbi TNF-inhibitor sikertelensége mellett	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)
Korábbi TNF-inhibitor sikertelensége nélkül <sup>b</sup>	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)
<b>OCTAVE Induction 2 vizsgálat</b>		
<b>Végpont</b>	<b>Placebo N = 112</b>	<b>Tofacitinib 10 mg Naponta kétszer N = 429</b>
<b>Remisszió<sup>a</sup></b>		
Korábbi TNF-inhibitor sikertelensége mellett	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)
Korábbi TNF-inhibitor sikertelensége nélkül <sup>b</sup>	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
<b>A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének javulása<sup>c</sup></b>		
Korábbi TNF-inhibitor sikertelensége mellett	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)
Korábbi TNF-inhibitor sikertelensége nélkül <sup>b</sup>	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)

TNF = tumornekrózis faktor; N = betegek száma az elemzett populációban.

<sup>a</sup>. A remissziót klinikai remisszióként (Mayo-pontszám ≤ 2, és egyik alpontszám sem haladja meg önmagában az 1-et) és a rectalis vérzés alpontszámának 0 értékével határozták meg.

<sup>b</sup>. A TNF-inhibitorral még soha nem kezelt betegek tartoztak ide

<sup>c</sup>. A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének javulását 0 (normális vagy inaktív betegség) vagy 1 (erythema, csökkent érzettség mintázat) endoszkópiás Mayo-alpontszámként határozták meg.

Már a 2. héten (a legkorábbi ütemezett vizsgálati viziten) és az azt követő összes viziten szignifikáns különbséget figyeltek meg a naponta kétszer 10 mg tofacitinibet kapó betegek és a placebót kapó betegek között a kiindulási értékkel összehasonlított rectalis vérzés és a székletürítési gyakoriság, illetve a részleges Mayo-pontszám tekintetében.

#### Fenntartás (OCTAVE Sustain)

Az indukciós vizsgálatok egyikében 8 hetet teljesítő, klinikai választ elért betegeket újrarandomizálták az OCTAVE Sustain vizsgálatba; 593-ból 179 beteg (30,2%) volt remisszióban az OCTAVE Sustain kiindulásakor.

Az OCTAVE Sustain elsődleges végpontja az 52. héten remisszióban levő betegek aránya volt. A 2 kulcsfontosságú másodlagos végpont a következő volt: azon betegek aránya, akiknél az endoszkópiás vizsgálattal látható küllem javult az 52. héten, illetve azon betegek aránya, akik tartós, kortikoszteroidmentes remissziót értek el a 24. és az 52. héten egyaránt azon betegek közül, akik az OCTAVE Sustain kiindulásakor remisszióban voltak.

A naponta kétszer 5 mg tofacitinibet kapó és a naponta kétszer 10 mg tofacitinibet kapó betegek is szignifikánsan nagyobb arányban érték el a következő végpontokat az 52. héten, mint azok, akik

placebót kaptak: remisszió, a nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének javulása, a nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének normalizálódása, a klinikai válasz fenntartása, a kiinduláskor remisszióban levő betegek remissziója, valamint tartós kortikoszteroidmentes remisszió a 24. és az 52. héten egyaránt azon betegek körében, akik kiinduláskor remisszióban voltak. Ezeket a 17. táblázat mutatja be.

**17. táblázat: Azon betegek aránya, akik az 52. héten elérték a hatásossági végpontokat (OCTAVE Sustain)**

Végpont	Központi endoszkópiás lelet			Helyi endoszkópiás lelet		
	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg Naponta kétszer N = 198	Tofacitinib 10 mg Naponta kétszer N = 197	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg Naponta kétszer N = 198	Tofacitinib 10 mg Naponta kétszer N = 197
Remisszió <sup>a</sup>	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének javulása <sup>b</sup>	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének normalizálódása <sup>c</sup>	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
A klinikai válasz fenntartása <sup>d</sup>	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Remisszió azoknál a betegeknél, akik kiinduláskor remisszióban voltak <sup>a,f</sup>	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Tartós, kortikoszteroidmentes remisszió a 24. és az 52. héten egyaránt azoknál a betegeknél, akik kiinduláskor remisszióban voltak <sup>e,f</sup>	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Kortikoszteroidmentes remisszió azoknál a betegeknél, akik kiinduláskor kortikoszteroidokat alkalmaztak <sup>a,g</sup>	10,9%	27,7% <sup>†</sup>	27,6% <sup>†</sup>	13,9%	32,7% <sup>†</sup>	31,0% <sup>†</sup>

\* p < 0,0001; \*\*p < 0,001; †p < 0,05 a tofacitinib tekintetében placebo ellenében.

N = betegek száma az elemzett populációban.

<sup>a</sup>. A remissziót klinikai remisszióként (Mayo-pontszám ≤ 2, és egyik alpontszám sem haladja meg önmagában az 1-et) és a rectalis vérzés alpontszámának 0 értékével határozták meg.

<sup>b</sup>. A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének javulását 0 (normális vagy inaktív betegség) vagy 1 (erythema, csökkent erezettségi mintázat) endoszkópiás Mayo-alpontszámként határozták meg.

<sup>c</sup>. A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének normalizálódását 0 endoszkópiás alpontszámként határozták meg.

<sup>d</sup>. A klinikai válasz fenntartásának meghatározása: az indukciós vizsgálatok (OCTAVE Induction 1 és 2) kiindulási Mayo-pontszámának ≥ 3 pontos és ≥ 30%-os csökkenése, amely mellett a rectalis vérzés alpontszáma ≥ 1 ponttal csökkent, illetve a rectalis vérzés alpontszáma 0 vagy 1 volt. A betegeknél az OCTAVE Sustain fenntartási vizsgálat kiindulásakor már kialakult klinikai válaszuk kellett hogy legyen.

<sup>e</sup>. A tartós kortikoszteroidmentes remisszió meghatározása a következő volt: a beteg remisszióban van és nem alkalmaz kortikoszteroidokat a 24. és az 52. heti vizitek előtti legalább 4 héten.

<sup>f</sup>. N = 59 placebo tekintetében, N = 65 tofacitinib 5 mg naponta kétszer tekintetében, N = 55 tofacitinib 10 mg naponta kétszer tekintetében.

<sup>g</sup>. N = 101 placebo tekintetében, N = 101 tofacitinib 5 mg naponta kétszer tekintetében, N = 87 tofacitinib 10 mg naponta kétszer tekintetében.

A korábbi TNF-inhibitorral sikertelenül kezelt, illetve sikeresen kezelt betegek alcsoportjában a naponta kétszer 5 mg tofacitinibet kapó és a naponta kétszer 10 mg tofacitinibet kapó betegek egyaránt nagyobb arányban érték el a következő végpontokat az OCTAVE Sustain 52. hetében, mint azok, akik placebót kaptak: remisszió, a nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének javulása, vagy tartós kortikoszteroidmentes remisszió a 24. és az 52. héten egyaránt azon betegek körében, akik kiinduláskor remisszióban voltak. Ezeket a 18. táblázat mutatja be. A placebótól való kezelési eltérés hasonló volt naponta kétszer 5 mg tofacitinib és naponta kétszer 10 mg tofacitinib esetén is azon betegek alcsoportjában, akiknél nem volt korábbi TNF-inhibitor sikertelenség. A korábbi TNF-inhibitor sikertelenségével érintett betegek alcsoportjában a placebohoz képest megfigyelt kezelési különbség számszerűleg, 9,7–16,7 százalékponttal nagyobb volt a naponta kétszer 10 mg tofacitinib esetén, mint a naponta kétszer 5 mg tofacitinib esetén az elsődleges és a kulcsfontosságú másodlagos végpontokban.

**18. táblázat: Azon betegek aránya a TNF-gátló terápiás alcsoportban, akik az 52. héten elérték az elsődleges és a kulcsfontosságú másodlagos hatásossági végpontokat (OCTAVE Sustain, központi endoszkópiás lelet)**

Végpont	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg Naponta kétszer N = 198	Tofacitinib 10 mg Naponta kétszer N = 197
Remisszió <sup>a</sup>			
Korábbi TNF-inhibitor sikertelensége mellett	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Korábbi TNF-inhibitor sikertelensége nélkül <sup>b</sup>	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének javulása <sup>c</sup>			
Korábbi TNF-inhibitor sikertelensége mellett	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
Korábbi TNF-inhibitor sikertelensége nélkül <sup>b</sup>	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)
Tartós, kortikoszteroidmentes remisszió a 24. és az 52. héten egyaránt azoknál a betegeknél, akik kiinduláskor remisszióban voltak <sup>d</sup>			
Korábbi TNF-inhibitor sikertelensége mellett	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)
Korábbi TNF-inhibitor sikertelensége nélkül <sup>b</sup>	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)

TNF = tumornekrózis faktor; N = betegek száma az elemzett populációban.

<sup>a</sup>. A remissziót klinikai remisszióként (Mayo-pontszám ≤ 2, és egyik alpontszám sem haladja meg önmagában az 1-et) és a rectalis vérzés alpontszámának 0 értékével határozták meg.

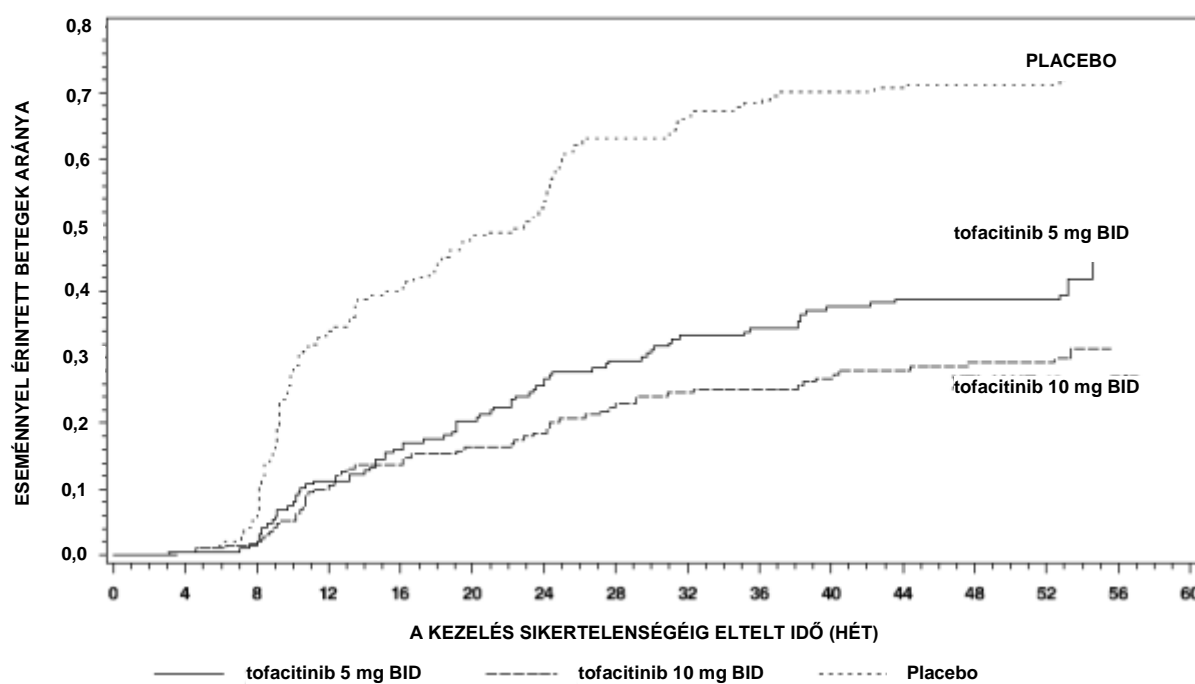
<sup>b</sup>. A TNF-inhibitorral még soha nem kezelt betegek tartoztak ide.

<sup>c</sup>. A nyálkahártya endoszkópiás vizsgálattal látható küllemének javulását 0 (normális vagy inaktív betegség) vagy 1 (erythema, csökkent érzettség mintázat) endoszkópiás Mayo-alpontszámként határozták meg.

<sup>d</sup>. A tartós kortikoszteroidmentes remisszió meghatározása a következő volt: a beteg remisszióban van és nem alkalmaz kortikoszteroidokat a 24. és az 52. heti vizitek előtti legalább 4 héten.

Azon betegek aránya, akiknek a kezelése sikertelen volt, a tofacitinibet kapó mindkét csoportban alacsonyabb volt, mint a placebót kapó betegek körében mindegyik időpontban már a 8. héttől (ez volt az első olyan időpont, amikor értékelték a kezelés sikertelenségét), amint az a 2. ábrán látható.

**2. ábra. A kezelés sikertelenségéig eltelt idő az OCTAVE Sustain fenntartási vizsgálatban (Kaplan–Meier-görbék)**



$p < 0,0001$  a naponta kétszer 5 mg tofacitinib esetén placebo ellenében.

$p < 0,0001$  a naponta kétszer 10 mg tofacitinib esetén placebo ellenében.

BID=naponta kétszer.

A kezelés sikertelenségének meghatározása a következő volt: a Mayo-pontszám  $\geq 3$  pontos emelkedése a fenntartási vizsgálat kiindulási értékéhez képest, amelyet a rectalis vérzés alpontszámának  $\geq 1$  pontos emelkedése, valamint az endoszkópiás alpontszám  $\geq 1$  pontos emelkedése kísér, amelyek eredményeként az abszolút endoszkópiás alpontszám eléri vagy meghaladja a 2 pontot legalább 8 hetes vizsgálati kezelés után.

#### Egészséggel összefüggő és életminőségi kimenetelek

A naponta kétszer 10 mg tofacitinib mellett a kiinduláshoz képest nagyobb mértékű javulás igazolódott placebóval összehasonlítva a fizikális komponens összefoglaló (PCS) és a mentális komponens összefoglaló (MCS) pontszámában, valamint az SF-36 valamennyi dimenziójában az indukciós vizsgálatok (OCTAVE Induction 1 és 2) során. A fenntartási vizsgálatban (OCTAVE Sustain) a naponta kétszer 5 mg vagy 10 mg tofacitinib mellett a PCS és az MCS pontszám javulásának, valamint az SF-36 valamennyi dimenziójának nagyobb mértékű fenntartása igazolódott, mint placebo esetén a 24. és az 52. héten.

A naponta kétszer 10 mg tofacitinib mellett a kiinduláshoz képest nagyobb mértékű javulás igazolódott placebóval összehasonlítva a gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségek felmérésére szolgáló IBDQ kérdőív összpontszámában, valamint mind a 4 dimenziójának pontszámában (bélrendszeri tünetek, szisztémás funkció, érzelmi funkció és társadalmi funkció) az indukciós vizsgálatokban (OCTAVE Induction 1 és 2). A fenntartási vizsgálatban (OCTAVE Sustain) a naponta kétszer 5 mg vagy 10 mg tofacitinib mellett az IBDQ összpontszámában és mind a 4 dimenzió pontszámában elért javuláshoz képest nagyobb mértékű fenntartása igazolódott, mint placebo esetén a 24. és az 52. héten.

Az 5 dimenziós EuroQoL (EQ-5D) kérdőív, valamint a munkavégzés közbeni termelékenység és az aktivitás romlását értékelő WPAI-UC kérdőív kapcsán is javulást figyeltek meg a placebohoz képest az indukciós és a fenntartási vizsgálatokban egyaránt.

#### Nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálat (OCTAVE Open)

Az indukciós vizsgálatok (OCTAVE Induction 1 vagy 2) valamelyikében 8 heti, naponta kétszer 10 mg tofacitinib-kezeléssel klinikai választ el nem érő betegek beléphettek egy nyílt elrendezésű

kiterjesztés vizsgálatba (OCTAVE Open). Miután az OCTAVE Open során további 8 hétig naponta kétszer 10 mg tofacitinibet kaptak, a betegek 53%-a (154/293) ért el klinikai választ, 14%-a (42/293) pedig remissziót.

Az indukciós vizsgálatok (OCTAVE Induction 1 vagy 2) valamelyikében naponta kétszer 10 mg tofacitinibbel klinikai választ elért betegek, akiknek a kezelése azonban sikertelenné vált az adagjuk naponta kétszer 5 mg tofacitinibre csökkentése után, vagy a kezelésük OCTAVE Sustain vizsgálatban történő megszakítása (vagyis a placebo csoportba való sorolásuk) után, az OCTAVE Open során ismét a naponta kétszer 10 mg-os adagban kaptak tofacitinibet. Az OCTAVE Open vizsgálatban 8 hétig alkalmazott naponta kétszer 10 mg tofacitinib után az OCTAVE Sustain során naponta kétszer 5 mg tofacitinibet kapó betegek 35%-ánál (20/58), míg az OCTAVE Sustain során megszakított adagolású betegek 40%-ánál (40/99) érték el remissziót. Az OCTAVE Open 12. hónapja során e betegek 52%-a (25/48) illetve 45%-a (37/83) ért el remissziót.

Továbbá az OCTAVE Open vizsgálat 12. hónapjában az OCTAVE Sustain vizsgálat végén naponta kétszer 5 mg vagy 10 mg tofacitinib alkalmazása mellett remissziót elért betegek 74%-a (48/65) remisszióban maradt, amikor naponta kétszer 5 mg tofacitinibet kapott.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a tofacitinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően juvenilis idiopathiás arthritisben és colitis ulcerosában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A tofacitinib farmakokinetikai (PK) profilját a gyors felszívódás (a csúcs plazmakoncentráció 0,5–1 órán belül kialakul), a gyors elimináció (a féleletidő kb. 3 óra) és a dózissal arányos szisztémás expozíció növekedés jellemzi. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk 24–48 órán belül alakulnak ki elhanyagolható akkumuláció mellett naponta kétszeri adagolást követően.

### Felszívódás és eloszlás

A tofacitinib jól felszívódik, orális biohasznosulása 74 %. tofacitinib és magas zsírtartalmú étel egyidejű fogyasztása nem eredményezett változást az AUC-értékben, míg a  $C_{max}$ -érték 32 %-os csökkenését okozta. Klinikai vizsgálatokban a tofacitinib alkalmazása étkezéstől függetlenül történt.

Intravénás alkalmazást követően a megoszlási térfogat 87 l. A keringő tofacitinib körülbelül 40 %-a kötődik plazmafehérjékhez. A tofacitinib elsősorban albuminhoz kötődik, és úgy tűnik, nem kötődik a  $\alpha$ 1-acid glikoproteinhez. A tofacitinib egyenlő mértékben oszlik el a vörösvértestek és a plazma között.

### Biotranszformáció és elimináció

A tofacitinib 70 %-a a májon belül metabolizálódik, és 30 %-a a vesén keresztül választódik ki. A tofacitinib metabolizmusa elsősorban a CYP3A4-en keresztül történik, a CYP2C19 kismértékű közreműködésével. Egy izotópjelöléssel végzett humán vizsgálatban a teljes keringő radioaktivitás több mint 65 %-át a hatóanyag változatlan formája volt felelős, a fennmaradó 35 %-ért pedig 8 metabolit, amelyek mindegyike kevesebb, mint 8 %-kal járult hozzá a teljes radioaktivitáshoz. Minden, állatfajokban megfigyelt metabolit a tofacitinibnél előreláthatóan 10-szer gyengébben gátolja a JAK1/3-at. Humán mintákban nem figyeltek meg sztereokonverzióra utaló jeleket. A tofacitinib farmakológiai aktivitása az anyavegyületnek tulajdonítható. A tofacitinib nem inhibitora vagy induktora a CYP-nek (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4) és nem inhibitora az UGT-nek (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 és UGT2B7). *In vitro* a tofacitinib az MDR1 szubsztrátja, de a mellrák rezisztencia proteinnek (BCRP), OATP1B1/1B3-nek vagy OCT1/2-nek nem, és klinikailag jelentős koncentrációkban nem inhibitora az MDR1-nek, OATP1B1/1B3-nak, OCT2-nek, OAT1/3-nak vagy MRP-nek.

## Farmakokinetika betegeknél

Rheumatoid arthritises betegeknél a CYP-enzimek aktivitása lecsökken a krónikus gyulladás következtében. Rheumatoid arthritises betegeknél a tofacitinib orális clearance-e nem változik az idővel, ami arra utal, hogy a tofacitinib-kezelés nem normalizálja a CYP-enzimaktivitást.

Rheumatoid arthritises betegek populációs farmakokinetikai analízise alapján a tofacitinib szisztémás expozíciója (AUC) végletes testtömegek (40 kg, 140 kg) esetén hasonlóan alakult (5 %-on belül) egy 70 kg-os betegnél tapasztalhatóhoz. A 80 éves idős betegeknél becslések szerint 5 %-nál kisebb mértékben emelkedett az AUC az 55 éves átlagéletkorúakhoz viszonyítva. Nőknél az AUC-érték a becslések szerint 7 %-kal alacsonyabb, mint férfiaknál. A rendelkezésre álló adatok alapján nincs jelentős különbség a tofacitinib AUC-értékében fehér bőrű, afroamerikai és ázsiai betegeknél. Megközelítőleg lineáris összefüggést figyeltek meg a testtömeg és a megoszlási térfogat között, ami magasabb csúcs ( $C_{max}$ ) és alacsonyabb minimális ( $C_{min}$ ) koncentrációkat eredményezett az alacsonyabb testtömegű betegeknél. Ez a különbség ugyanakkor nem tekinthető klinikailag relevánsnak. A tofacitinib AUC-értékének alanyok közötti variabilitása (variációs koefficiens százaléka) a becslések szerint körülbelül 27 %.

A közepesúlyos/súlyos colitis ulcerosás betegek populációs PK-elemzésének eredményei összhangban voltak a rheumatoid arthritises betegeknél megfigyeltekkel.

## Vesekárosodás

Enyhe (kreatinin clearance 50–80 ml/perc), közepesen súlyos (kreatinin clearance 30–49 ml/perc) és súlyos (kreatinin clearance < 30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél az AUC-érték sorrendben 37 %, 43 % és 123 %-kal volt magasabb, mint a normál veseműködésű betegeknél (lásd 4.2 pont). Végstádiumú veseelégtelenségben (ESRD) szenvedő betegeknél a dialízis viszonylag kis mértékben járult hozzá a tofacitinib teljes clearance-éhez. Egyszeri 10 mg-os adagot követően az átlag AUC-érték az ESRD-ben szenvedő betegeknél a nem dialízises napon mért koncentrációk alapján körülbelül 40 %-kal (90 %-os konfidencia intervallumok: 1,5–95 %) volt magasabb, mint a normál veseműködésű alanyoknál. Klinikai vizsgálatokban a tofacitinibet nem értékelték 40 ml/perc alatti kiindulási kreatinin-clearance-ű betegeknél (a Cockcroft–Gault-egyenlet alapján becslve) (lásd 4.2 pont).

## Májkárosodás

Enyhe (Child–Pugh A stádium) és közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél az AUC-érték 3 %-kal és 65 %-kal volt magasabb, mint a normál májműködésű betegeknél. Klinikai vizsgálatokban a tofacitinibet nem értékelték súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő (lásd 4.2 és 4.4 pont) vagy hepatitis B-re vagy C-re szeropozitív betegeknél.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Nem klinikai vizsgálatokban az immun- és haemopoeticus rendszerre gyakorolt hatásokat figyeltek meg, amelyek a tofacitinib farmakológiai tulajdonságainak (JAK-gátlás) voltak tulajdoníthatók. Az immunosuppressio másodlagos hatásait, mint például a bakteriális és vírusfertőzéseket, illetve lymphomákat figyeltek meg klinikailag releváns dózisokban. Lymphomát 8 kifejlett majom közül 3-nál figyeltek meg a tofacitinib klinikai expozíciójának (szabad AUC-érték embernél, napi kétszer 5 mg-es vagy 10 mg-os adagnál) 6-szoros vagy 3-szoros szintjénél, és 14 majomkölyök közül 0-nál a naponta kétszer 5 mg-os vagy 10 mg-os klinikai expozíciós szint 5-szörösénél vagy 2,5-szeresénél. Majmokban az expozíció a lymphomákra vonatkozó megfigyelhető hatást nem okozó szint (NOAEL, no observed adverse effect level) körülbelül 1-szerese vagy 0,5-szerese volt a naponta kétszer 5 mg-os vagy 10 mg-os klinikai expozíciós szintnek. A humán expozíciókat meghaladó dózisoknál kapott egyéb eredmények közé tartoztak a májra és a gastrointestinalis rendszerre gyakorolt hatások.

A génmutációkat és kromoszómaaberrációkat vizsgáló *in vitro* és *in vivo* vizsgálatssorozatok eredményei alapján a tofacitinib nem mutagén és nem genotoxikus.

A tofacitinib karcinogén hatását egy 6 hónapos rasH2 transzgenikus egér karcinogenitási és egy 2 éves patkány karcinogenitási vizsgálatban értékelték. A tofacitinib egerekben nem volt karcinogén a naponta kétszer 5 mg-os vagy 10 mg-os klinikai expozíciós szint 38-szoros vagy 19-szeres szintjéig. Jóindulatú interstitialis testicularis (Leydig-) sejtes tumorokat figyeltek meg patkányoknál: a patkányok jóindulatú Leydig-sejtes tumora nincs összefüggésben a humán Leydig-sejtes tumorok kockázatával. Hibernomákat (a barna zsírszövet malignitása) figyeltek meg nőstény patkányokban a naponta kétszer 5 mg-os vagy 10 mg-os klinikai expozíciós szint  $\geq$  83-szorosánál vagy 41-szeresénél. Jóindulatú thymomákat figyeltek meg nőstény patkányoknál a naponta kétszer 5 mg-os vagy 10 mg-os klinikai expozíciós szint 187-szeresénél vagy 94-szeresénél.

A tofacitinib teratogénnek bizonyult patkányokban és nyulakban, és befolyásolta a nőstény patkányok fertilitását (csökkent vemhességi arány; a sárgatestszám, a beágyazódási szám és az életképes magzatok számának csökkenése; a korai reszorpciók számának emelkedése), az ellést és a peri-, illetve posztnatális fejlődést. A tofacitinib nem befolyásolta a hímek fertilitását, a spermiumok motilitását és koncentrációját. A tofacitinib kiválasztódott a szoptató patkányok tejében körülbelül a szérumkoncentráció kétszeresének megfelelő koncentrációban az adagolást követő 1–8 órán belül.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

mikrokristályos cellulóz  
laktóz-monohidrát  
kroszkarmellóz-nátrium  
magnézium-sztearát

#### Filmbevonat

hipromellóz 6cP (E464)  
titán-dioxid (E171)  
laktóz-monohidrát  
makrogol 3350  
triacetin (E1518)  
FD&C Blue #2/indigókármin alumínium lakk (E132) (csak a 10 mg-os hatáserősség)  
FD&C Blue #1/ brillantkék FCF alumínium lakk (E133) (csak a 10 mg-os hatáserősség)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban és/vagy buboréksomagolásban tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

### XELJANZ 5 mg filmtabletta

60 vagy 180 filmtablettát tartalmazó HDPE tartály szilikagél nedvességmegkötővel és gyermekbiztos kupakkal.

14 filmtablettát tartalmazó alumíniumfólia/PVC hátlapú alumínium fólia buborékcsomagolás. Minden doboz 56 darab, 112 darab vagy 182 darab filmtablettát tartalmaz.

### XELJANZ 10 mg filmtabletta

60 vagy 180 filmtablettát tartalmazó HDPE tartály szilikagél nedvességmegkötővel és gyermekbiztos kupakkal.

14 filmtablettát tartalmazó alumíniumfólia/PVC hátlapú alumínium fólia buborékcsomagolás. Minden doboz 56 darab, 112 darab vagy 182 darab filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. március 22.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.



## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Németország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Xeljanz egyes tagállamokban történő forgalomba hozatalát megelőzően a MAH jogosultjának meg kell állapodnia a tagállam hatáskörrel rendelkező nemzeti hatóságával az oktatóanyag tartalmát és formáját, eljuttatási módját és a program egyéb szempontjait illetően.

A program fő célja, hogy növelje a tudatosságot a készítmény kockázataival kapcsolatban, különösen a súlyos fertőzésekre, herpes zosterre, tuberculosisra és egyéb oppurtunista fertőzésekre, malignitásokra, gastrointestinalis perforációkra, intersticiális tüdőbetegségekre és laboratóriumi eltérésekre való tekintettel.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az egyes tagállamokban minden egészségügyi szakembernek és betegnek, aki előreláthatóan Xeljanz-t fog rendelni vagy alkalmazni, elérhetőek legyen/rendelkezzen a következő oktató anyagokkal:

- Oktatóanyag orvosok számára
- Betegeknek szóló információs csomag
  
- **Az orvosoknak szóló oktatóanyagok** az alábbiakat kell tartalmaznia:
  - Alkalmazási előírás
  - Útmutató egészségügyi szakemberek számára
  - Felíró ellenőrző lista
  - Beteg figyelmeztető kártya
  - Az oktató anyagot és a betegfigyelmeztető kártyát tartalmazó weboldalra történő hivatkozás
  
- **Az egészségügyi szakembereknek szóló** útmutatónak a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:
  - a kockázat minimalizálására irányuló további intézkedések gyógyszerbiztonsági aggályainak (például a mellékhatások súlyossága, gyakorisága, kialakulása, reverzibilitása, amint az értelmezhető)
  - a masabb kockázatnak kitett populációra vonatkozó részletek, amint az a kockázat minimalizálására irányuló további intézkedésekben megtalálható (így az ellenjavallatok, kockázati tényezők, egyes gyógyszerekkel való megnövekedett interakciók megnövekedett kockázata)
  - Részletek arra vonatkozóan, hogyan kell csökkenteni a gyógyszerbiztonsági kockázatot megfelelő monitorozással és kezeléssel (így mit kell tenni, mit nem lehet tenni, és ki a legvalószínűbben érintett a különböző scenárióknak megfelelően, mikor kell korlátozni vagy abbahagyni a felírást/bevitelt, hogyan kell alkalmazni a gyógyszert, mikor kell növelni/csökkenteni az adagolást a laboratóriumi értékeknek megfelelően, jelek és tünetek)
  - A betegekkel történő konzultáció során átadandó legfontosabb üzenetek
  - A lehetséges mellékhatások kezelésére vonatkozó utasítások
  - A BSRBR, ARTIS, RABBIT, BIODABASER és UC regiszterekről szóló információk, és az ezekhez való hozzájárulás fontossága
  
- **Felíró ellenőrző listának** a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:
  - A beteg kezdeti szűrésekor elvégzendő tesztek listája
  - A kezelés megkezdése előtti oltási sémák befejezése
  - Releváns kísérőbetegségek, amelyek esetén óvatosság ajánlott, amikor a Xeljanz-t alkalmazzák, és azok az állapotok, amelyeknél a Xeljanz-t nem szabad alkalmazni.
  - Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek, amelyek nem adhatók együtt a Xeljanz- kezeléssel
  - A Xeljanz használatával társuló kockázat megbeszélése a beteggel, különösen a súlyos fertőzésekre, herpes zosterre, tuberculosisra és egyéb oppurtunista fertőzésekre, malignitásokra, gastrointestinalis perforációkra, interstitialis tüdőbetegségekre és laboratóriumi eltérésekre való tekintettel.
  - Bármilyen panasz vagy tünet és laboratóriumi eltérések monitorozásának szükségessége a fent említett kockázatok korai azonosítása végett
  
- **Beteg figyelmeztető kártyának** a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:
  - Egészségügyi szakembereknek szóló figyelmeztetés, akik a beteget bármikor kezelik, beleértve a sürgősségi eseteket is, hogy a beteg Xeljanz-t szed
  - A Xeljanz-kezelés megnövelheti a fertőzések és a nem melanomás bőrrák kockázatát

- A betegnek tájékoztatni kell az egészségügyi szakembert, ha bármilyen vakcinát kap vagy ha terhes lesz
  - Gyógyszerbiztonsági aggályok következő tünetei vagy jelei, és mikor kell egészségügyi szakemberhez fordulni: fertőzések, herpes zoster reaktiváció, nem melanomas bőrrák, transzaminázszint emelkedés és gyógyszer indukálta májkárosodás lehetősége, gastrointestinalis perforációk, intersticiális tüdőbetegség, megnövekedett immunsuppressio, ha biológiai készítményekkel és immunszuppresszánsokkal beleértve a B-lymphocytá depletáló szereket kombinációban alkalmazzák, mellékhatások fokozott kockázata, ha a XELJANZ-ot metotrexáttal kombinációban alkalmazzák, megnövekedett XELJANZ-expozíció CYP3A4- és CYP2C19-inhibitorokkal való együttes alkalmazáskor, terhességre és magzatra kifejtett hatás, szoptatás alatt történő alkalmazása, és élő/attenuált vakcinák alkalmazása
  - A felíró orvos elérhetőségei
- **A központi weboldalnak** tartalmaznia kell:
    - Oktató anyagok digitális formában
    - Beteg figyelmeztető kártya digitális formában
  - **A beteginformációs csomagnak** tartalmaznia kell:
    - Betegtájékoztató
    - Beteg figyelmeztető kártya

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **5 MG-OS BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

XELJANZ 5 mg filmdoboz  
tofacitinib

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy tableta 5 mg tofacitinibet tartalmaz (tofacitinib-citrát formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 db filmdoboz  
112 db filmdoboz  
182 db filmdoboz

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1178/003 56 db filmdoboz  
EU/1/17/1178/004 182 db filmdoboz  
EU/1/17/1178/014 112 db filmdoboz

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

XELJANZ 5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:



**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AZ 5 MG-OS TABLETTA BUBORÉKCSOMAGOLÁSA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

XELJANZ 5 mg tabletta  
tofacitinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Pfizer Europe MA EEIG (a Forgalomba hozatali engedély jogosultjának logója)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H., K., Sze., Csüt., P., Szo., Vas.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****AZ 5 MG-OS TARTÁLY KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSÁNAK CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

XELJANZ 5 mg filmtabletta  
tofacitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy tabletta 5 mg tofacitinibet tartalmaz (tofacitinib-citrát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 filmtabletta  
180 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1178/001 60 db filmtabletta  
EU/1/17/1178/002 180 db filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

XELJANZ 5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **10 MG-OS BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

XELJANZ 10 mg filmtabletta  
tofacitinib

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy tabletta 10 mg tofacitinibet tartalmaz (tofacitinib-citrát formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 db filmtabletta  
112 db filmtabletta  
182 db filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1178/007 56 db filmtabletta  
EU/1/17/1178/008 112 db filmtabletta  
EU/1/17/1178/009 182 db filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

XELJANZ 10 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A 10 MG-OS FILMTABLETTA BUBORÉKCSOMAGOLÁSA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

XELJANZ 10 mg tableta  
tofacitinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Pfizer Europe MA EEIG (a Forgalomba hozatali engedély jogosultjának logója)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H., K., Sze., Csüt., P., Szo., Vas.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****A 10 MG-OS TARTÁLY KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSÁNAK CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

XELJANZ 10 mg filmtabletta  
tofacitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy tabletta 10 mg tofacitinibet tartalmaz (tofacitinib-citrát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 filmtabletta  
180 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1178/005 60 filmtabletta  
EU/1/17/1178/006 180 filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

XELJANZ 10 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**  
**XELJANZ 5 mg filmtabletta**  
**XELJANZ 10 mg filmtabletta**  
tofacitinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Kezelőorvosa a betegtájékoztató mellé egy ún. Beteg figyelmeztető kártyát is fog adni Önnek, ami olyan fontos információkat tartalmaz a biztonságos alkalmazással kapcsolatban, amelyekkel tisztában kell lennie a XELJANZ-kezelés megkezdése előtt és a XELJANZ-kezelés alatt. Ezt a Betegek figyelmeztető kártyát tartsa magánál.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a XELJANZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a XELJANZ szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a XELJANZ-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a XELJANZ-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer a XELJANZ és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A XELJANZ olyan gyógyszer, amelynek hatóanyaga a tofacitinib.

A XELJANZ a következő gyulladásos betegségek kezelésére szolgál:

- reumás ízületi gyulladás
- pikkelysömörrel társult ízületi gyulladás (arthritis pszoriatika)
- fekélyes vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza)

**Reumás ízületi gyulladás**

A XELJANZ-ot felnőtt betegeknél alkalmazzák közepesen súlyos vagy súlyos aktív reumatoid arthritisz kezelésére, amely egy hosszan tartó betegség, és elsősorban az ízületek fájdalmával és duzzanatával jár.

A XELJANZ-ot metotrexáttal együtt alkalmazzák, amikor egy előző reumatoid arthritisz kezelés nem volt megfelelő, vagy nem jól tolerálták. A XELJANZ szedhető önmagában is, ha a metotrexát-kezelés nem tolerálható vagy nem ajánlott.

A XELJANZ önmagában vagy metotrexáttal együtt adva csökkenti az ízületek fájdalmát és duzzanatát, valamint javítja a napi tevékenységek végrehajtására való képességet.

## **Artritisz pszoriatika**

A XELJANZ az úgynevezett artritisz pszoriatika kezelésére szolgál. Ez az ízületek gyulladással járó betegsége, amely gyakran pikkelysömörrel jár együtt. Ha aktív pikkelysömörrel társult ízületi gyulladása van, először egy másik gyógyszerrel próbálják meg a kezelését. Ha nem reagál megfelelően erre a kezelésre, vagy ha a szervezete nem tolerálja azt a gyógyszert, lehetséges, hogy XELJANZ-ot adnak Önnek az artritisz pszoriatika okozta panaszok és tünetek mérsékelésére, és hogy könnyebben el tudja látni a mindennapi étellel kapcsolatos tevékenységeket.

A XELJANZ-ot metotrexáttal együttesen alkalmazzák artritisz pszoriatikában szenvedő felnőttek kezelésére

## **Fekélyes vastagbélgyulladás**

A fekélyes vastagbélgyulladás a vastagbél gyulladással járó megbetegedése. A XELJANZ-ot arra használják, hogy csökkentse a fekélyes vastagbélgyulladás jeleit és tüneteit azoknál, akiknek a szervezete nem reagált megfelelően, vagy nem tolerálta a fekélyes vastagbélgyulladás korábbi kezeléseit.

## **2. Tudnivalók a XELJANZ szedése előtt**

### **Ne szedje a XELJANZ-ot:**

- ha allergiás a tofacitinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos fertőzésben szenved, mint például egy vérkeringésre kiterjedő fertőzés vagy aktív tuberkulózis.
- ha arról tájékoztatták, hogy súlyos májelégtelensége van, beleértve a májsugort (a máj hegesedése).
- ha terhes vagy szoptat.

Ne szedje naponta kétszer a XELJANZ 10 mg-ot, amennyiben Önnél az alábbi állapotok bármelyike fennáll:

- kombinált hormonális fogamzásgátlót szed vagy hormonpótló kezelést kap
- szívelégtelensége van (amikor a szív nem működik olyan jól, ahogyan kellene)
- korábban volt vérrögződése a vénáiban
- rosszindulatú daganata van
- nagyobb műtéten esett át vagy műtét előtt áll

Ha bizonytalan a fenti információval kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A XELJANZ szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha úgy gondolja, hogy fertőzése van, vagy fertőzés tüneteit tapasztalja, mint például lázat, izzadást, hidegrázást, izomfájdalmat, köhögést, légszomjat, újonnan jelentkező köpetürítést vagy a köpet megváltozását, testtömeg-csökkenést, forró vagy vörös, vagy fájdalmas bőrt vagy sebeket a testén, nyelési nehézséget vagy fájdalmat, hasmenést vagy hasi fájdalmat, vizeléskor égő érzést vagy a szokásosnál gyakoribb vizelést, nagy fáradtságot.
- ha bármilyen olyan betegségben szenved, ami növeli a fertőzések kialakulásának esélyét (pl. cukorbetegség, HIV/AIDS vagy gyenge immunrendszer).
- ha bármilyen fertőzésben szenved, fertőzéssel kezelik, vagy visszatérő fertőzése van. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha rosszul érzi magát. A XELJANZ csökkentheti a szervezetének fertőzésekre való reakálási képességét, a fennálló fertőzéseket súlyosbíthatja, vagy fokozhatja az új fertőzések kockázatát.
- ha korábban volt vagy jelenleg tuberkulózisa van, vagy közeli érintkezésben volt olyan személlyel, aki tuberkulózisban szenved. Kezelőorvosa megvizsgálja, hogy van-e tuberkulózisa, mielőtt elkezdi a XELJANZ-kezelést, és a kezelés során ismételt elvégezheti a vizsgálatot.
- ha krónikus tüdőbetegségben szenved.
- ha májbetegsége van.

- ha volt hepatitisz B vagy hepatitisz C (a májat megfertőző vírusok) fertőzése. A vírus aktiválódhat, mialatt a XELJANZ-ot szedi. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztethet a hepatitisz kivizsgálására a XELJANZ-kezelés elkezdése előtt és a XELJANZ-kezelés alatt.
- ha valaha bármilyen típusú rákja volt. A XELJANZ fokozhatja bizonyos ráktípusok kockázatát. A limfómák és más ráktípusokat (mint például tüdőrákot, emlőrákot, melanómát, prosztatarákot és hasnyálmirigyrákot) jelentettek XELJANZ-zal kezelt betegeknél. Ha a XELJANZ-kezelés alatt rákos betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa megfontolja, hogy leállítsa-e a XELJANZ-kezelést.
- ha Önnél magas a bőrrák kialakulásának kockázata, az kezelőorvosa javasolhatja, hogy vegyen részt rendszeres bőrvizsgálatokon a XELJANZ szedése során.
- ha volt már divertikulitisze (a vastagbélgyulladás egy fajtája) vagy gyomor- vagy nyombélfekélye (lásd 4. pont).
- ha vesebetegsége van.
- ha védőoltás beadatását tervezi, tájékoztassa kezelőorvosát. Bizonyos típusú védőoltásokat nem szabad a XELJANZ-kezelés alatt beadni. A XELJANZ-kezelés elkezdése előtt minden ajánlott védőoltást be kell adatnia. Kezelőorvosa eldönti, hogy be kell-e adni Önnek herpesz szoszter vakcinát.
- ha szívbetegsége, magas vérnyomása vagy magas koleszterinszintje van.

A XELJANZ terápiában részesült betegeknél vérrögképződésről számoltak be. Amennyiben Ön dohányzik, beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa ki fogja értékelni, hogy az Ön testsúlya, életkora, vagy a mobilitásával kapcsolatos problémák befolyásolják-e a vérrögök kialakulásának kockázatát.

#### További ellenőrző vizsgálatok

Mielőtt elkezdi szedni a XELJANZ-ot, valamint 4–8 héttel a kezelés elkezdése után, majd 3 havonta kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni annak meghatározására, hogy nem alacsony-e a fehérvérsejtszáma (neutrofil vagy limfocita) vagy a vörösvértestszáma (vérszegénység).

Nem szedheti a XELJANZ-ot, ha a fehérvérsejtszáma (neutrofil vagy limfocita) vagy vörösvértestszáma túl alacsony. Ha szükséges, kezelőorvosa leállíthatja a XELJANZ-kezelést, a fertőzés (fehérvérsejtszám) vagy a vérszegénység (vörösvértestszám) kockázatát csökkentse.

Kezelőorvosa más vizsgálatokat is elvégeztethet, például ellenőrizheti a koleszterinszintjét vagy a mája egészségét. Kezelőorvosának ellenőriznie kell az Ön koleszterinszintjét a XELJANZ-kezelés megkezdése után 8 héttel. Kezelőorvosának rendszeresen májfunkciós vizsgálatot is kell végeznie.

#### **Idősek**

65 éves és ennél idősebb betegeknél nagyobb a fertőzések aránya. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló panaszokat vagy tüneteket észlel.

#### **Ázsiai betegek**

Japán és koreai betegeknél magasabb az övsömör előfordulási gyakorisága. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a bőrén fájdalmas hólyagokat észlel.

Magasabb lehet bizonyos tüdőbetegségek kockázata is. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha légzési nehézséget tapasztal.

#### **Gyermekek és serdülők**

A XELJANZ nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők kezelésére. A XELJANZ biztonságosságát és előnyeit gyermekeknél még nem igazolták.

#### **Egyéb gyógyszerek és a XELJANZ**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A XELJANZ metotrexáttal kombinációban vagy önmagában alkalmazható a reumás ízületi gyulladás kezelésére. A XELJANZ reumatoid arthritisben, önmagában való alkalmazásakor általában kevesebb mellékhatást tapasztaltak.

Bizonyos gyógyszerek nem szedhetők a XELJANZ-zal együtt. Ha a XELJANZ-zal együtt szedi ezeket, az módosíthatja a XELJANZ szintjét a szervezetében, és szükség lehet a XELJANZ adagjának módosítására. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan gyógyszert szed (szájon át), amely a következő hatóanyagok bármelyikét tartalmazza:

- antibiotikumok, mint például a klaritromicin és rifampicin, amelyek bakteriális fertőzések kezelésére szolgálnak;
- flukonazol, ketokonazol, klotrimazol, itraconazol és vorikonazol, amelyek gombás fertőzések kezelésére szolgálnak.

A XELJANZ együttdása nem javasolt az immunrendszer működését gátló gyógyszerekkel, beleértve az ún. célzott biológiai (antitest-) terápiákat, például a tumornekrózis faktort gátló terápiákat, az interleukin-17-, interleukin-12/interleukin-23-gátló terápiákat, anti-integrineket illetve erős kémiai immunszuppresszánsokat, többek között: azatioprin, merkaptopurin, ciklosporin és takrolimusz. A XELJANZ-nak ezekkel a gyógyszerekkel való együttes alkalmazása fokozhatja a mellékhatások, köztük a fertőzések kockázatát.

Gyakrabban fordulhatnak elő súlyos fertőzések azoknál a betegeknél, akik kortikoszteroidokat (pl. prednizont) is szednek.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön fogamzóképes korban lévő nő, hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a XELJANZ-kezelés alatt és az utolsó adagot követően legalább 4 hétig.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A XELJANZ-ot tilos terhesség alatt alkalmazni. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a XELJANZ-kezelés ideje alatt teherbe esik.

Ha Ön XELJANZ-ot szed és szoptat, abba kell hagynia a szoptatást, amíg megbeszéli kezelőorvosával, hogy abba kell-e hagynia a XELJANZ-kezelést.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A XELJANZ nem vagy korlátozott mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **A XELJANZ laktózt tartalmaz.**

A XELJANZ 5 mg filmtabletta körülbelül 59 mg laktózt tartalmaz tablettánként, a XELJANZ 10 mg filmtabletta pedig körülbelül 119 mg laktózt tartalmaz tablettánként. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

## **3. Hogyan kell szedni a XELJANZ-ot?**

Ezt a gyógyszert olyan szakorvos írta fel Önnek, és felügyeli az alkalmazását, aki jártas az Ön betegségének kezelésében.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Reumás ízületi gyulladás**

A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer 5 mg.

## **Artritisz pszoriatika**

A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer 5 mg.

### **Fekélyes vastagbélgyulladás**

- A javasolt dózis naponta kétszer 10 mg 8 héten keresztül, majd naponta kétszer 5 mg.
- Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy még 8 héttel meghosszabbítja a naponta kétszer 10 mg-os kiindulási kezelés alkalmazását (amely így összesen 16 hétig fog tartani), amelyet naponta kétszer 5 mg alkalmazása követ.
- Lehetséges, hogy kezelőorvosa a XELJANZ alkalmazásának abbahagyása mellett dönt, amennyiben a XELJANZ 16 héten belül nem fejt ki hatást Önnél.
- Azoknál a betegeknél, akik korábban a fekélyes vastagbélgyulladás kezelésére szolgáló biológiai gyógyszereket kaptak (például amelyek gátolják a szervezetben található tumornekrózis-faktor hatását), ezek a szerek azonban hatástalannak bizonyultak, a kezelőorvos dönthet a naponta kétszer 10 mg-os adagolás fenntartása mellett. Kezelőorvosa elmondja Önnek, ha ez vonatkozik Önre.
- Ha a naponta kétszer 5 mg XELJANZ fenntartó kezelés nem hatásos Önnek, lehetséges, hogy kezelőorvosa visszaemeli az adagját naponta kétszer 10 mg-ra.
- Ha a kezelését megszakították, kezelőorvosa a kezelés újraindítása mellett dönthet.

Próbálja meg a tablettát minden nap ugyanabban az időpontban bevenni (egy tablettát reggel és egy tablettát este).

Kezelőorvosa csökkentheti az adagot, ha Ön máj- vagy vesebetegségben szenved, vagy ha bizonyos egyéb gyógyszereket írnak fel Önnek receptre. Kezelőorvosa átmenetileg vagy véglegesen le is állíthatja a kezelést, ha a vérvizsgálat alacsony fehérvérsejtszámot vagy alacsony vörösvértestszámot mutat.

A XELJANZ-ot szájon át kell bevenni. A XELJANZ-ot beveheti étellel vagy anélkül.

### **Ha az előírtnál több XELJANZ-ot vett be**

Ha az előírtnál több tablettát vett be, **azonnal** beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **Ha elfelejtette bevenni a XELJANZ-ot**

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására. A következő adagot a szokott időben vegye be, majd folytassa a gyógyszer szedését.

### **Ha idő előtt abbahagyja a XELJANZ szedését**

Nem szabad abbahagynia a XELJANZ szedését anélkül, hogy ezt először megbeszélné kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet, és orvosi kezelést igényelhet.

### **Lehetséges súlyos mellékhatások**

A fertőzések ritka esetben életveszélyesek lehetnek.

**Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:**

**Súlyos fertőzésekre (gyakori) utaló tünetek:**

- láz vagy hidegrázás;
- köhögés;
- hólyagok a bőrön;
- hasi fájdalom;
- állandó fejfájás.

**Allergiás reakcióra (ritka) utaló tünetek:**

- mellkasi szorító érzés;
- nehézlégzés;
- erős szédülés vagy ájulásérzés;
- az ajkak, nyelv vagy torok duzzanata;
- csalánkiütés (viszketés vagy bőrkiütés).

**Gyomorbetegsége (nem gyakori: fekély, vagy lyukak a gyomorban vagy a bélben) utaló tünetek:**

- láz;
- gyomortáji vagy hasi fájdalom;
- véres széklet;
- megmagyarázhatatlan változások a székelési szokásokban.

A gyomor vagy a bélfal kilyukadása leggyakrabban olyan személyeknél fordulnak elő, akik nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszereket vagy kortikoszteroidokat (pl. prednizont) is szednek.

A XELJANZ-kezelés során megfigyelt **egyéb mellékhatások** az alábbiakban vannak felsorolva.

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): tüdőt érintő fertőzés (tüdőgyulladás és hörghurut), övsömör (herpesz zoster), orr-, torok- vagy légcsőfertőzés (nazofaringitisz), influenza, arcüreggyulladás (szinusztisz), húgyhólyag-fertőzés (cisztitisz), torokfájás (faringitisz), emelkedett izomenzimszintek a vérben (izombetegség tünetei) vagy hasi fájdalom (amit okozhat a gyomor nyálkahártyájának gyulladása), hányás, hasmenés, hányinger, emésztési zavar, ízületi rándulás, alacsony vörösvértestszám (vérszegénység), láz, kimerültség (fáradtság), kezek és lábak duzzanata, fejfájás, magas vérnyomás (hipertónia), köhögés, kiütés.

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): tuberkulózis, vesefertőzés, bőrfertőzés, herpesz szimplex vagy ajakherpesz, alacsony fehérvérsejtszám, emelkedett májenzimszintek a vérben (májbetegség tünete) emelkedett kreatininszint a vérben (vesebetegséget jelezhet), emelkedett koleszterinszint, testtömeg-növekedés, kiszáradás, izomhúzódás, izom- és ízületi fájdalom, íngyulladás, ízületi duzzanat, rendellenes érzékelés, alvászavarok, orrdugulás, légszomj vagy légzési nehézség, bőrpír, viszketés, zsírmáj, a belek apró, tasakszerű kiöblösödéseinek fájdalmas gyulladása (divertikulitisz), vírusfertőzések, a beleket érintő vírusfertőzések, bizonyos típusú (nem melanómás típusú) bőrrákok.

**Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): vérmérgezés (szepszis), csontokat és más szerveket érintő szóródott tuberkulózis, valamint egyéb szokatlan fertőzések, ízületi fertőzés.

**Nagyon ritka** (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): az agyat és a gerinvelőt érintő tuberkulózis, agyhártyagyulladás

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található

elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a XELJANZ-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a tablettán a bomlás látható jeleit (például törést vagy elszíneződést) észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a XELJANZ?**

#### **XELJANZ 5 mg filmdoboz**

- A készítmény hatóanyaga a tofacitinib.
- Egy 5 mg-os filmdoboz 5 mg tofacitinibet tartalmaz (tofacitinib-citrát formájában).
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát (lásd 2. pont), kroszkarmellóznátrium, magnézium-sztearát, hipromellóz 6cP (E464), titán-dioxid (E171), makrogol 3350 és triacetin (E1518).

#### **XELJANZ 10 mg filmdoboz**

- A készítmény hatóanyaga a tofacitinib.
- Egy 10 mg-os filmdoboz 10 mg tofacitinibet tartalmaz (tofacitinib-citrát formájában).
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát (lásd 2. pont), kroszkarmellóznátrium, magnézium-sztearát, hipromellóz 6cP (E464), titán-dioxid (E171), makrogol 3350, triacetin (E1518), FD&C Blue #2/indigókármin alumínium lakk (E132), valamint FD&C Blue #1/brillantkék FCF alumínium lakk (E133).

### **Milyen a XELJANZ külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A XELJANZ 5 mg filmdoboz fehér színű és kerek.

A XELJANZ 10 mg filmdoboz kék színű és kerek.

#### **XELJANZ 5 mg filmdoboz**

A tabletták 14 db tablettát tartalmazó buborékcsoomagolásban kerülnek forgalomba. Minden doboz 56 db, 112 db vagy 182 db filmdobozt tartalmaz és minden tartály 60 db vagy 180 db filmdobozt.

#### **XELJANZ 10 mg filmdoboz**

A tabletták 14 db tablettát tartalmazó buborékcsoomagolásban kerülnek forgalomba. Minden doboz 56 db, 112 db vagy 182 db, és minden tartály 60 db vagy 180 db filmdobozt tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.



## **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België /Belgique / Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel : + 35621 344610

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

**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

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu>) található.