

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab tofatsitiniibtsitraati, mis vastab 5 mg tofatsitiniibile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 59,44 mg laktoosi.

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab tofatsitiniibtsitraati, mis vastab 10 mg tofatsitiniibile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 118,88 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Tofatsitiniib 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge ümmargune tablett läbimõõduga 7,9 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel „JKI 5“.

Tofatsitiniib 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine ümmargune tablett läbimõõduga 9,5 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel „JKI 10“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Tofatsitiniib kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX) on näidustatud keskmise kuni raske aktiivse reumatoidartriidi (RA) raviks täiskasvanutele, kelle ravivastus MTX-ile oli ebapiisav või kes ei talu üht või mitut haigust modifitseerivat antireumaatilist ravimit. Tofatsitiniibi võib kasutada

monoteraapiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui ravi metotreksadiga on sobimatu (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Psoriaatiline artriit

Tofatsitiniib kombinatsioonis MTX-iga on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutele, kelle ravivastus eelnevale ravile haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega on olnud ebapiisav või ravi suhtes on esinenud talumatus (vt lõik 5.1).

Haavandiline koliit

Tofatsitiniib on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutele, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemusi selliste haigusseisundite diagnoosimises ja ravis, milleks tofatsitiniib on näidustatud.

Annustamine

Reumatoidartriit ja psoriaatiline artriit

Soovitav annus on 5 mg kaks korda ööpäevas.

Annuse kohandamine

Kasutamisel koos MTX-iga ei ole annuse kohandamine vajalik.

Haavandiline koliit

Soovitav alustusannus on 10 mg suukaudselt manustatuna kaks korda ööpäevas 8 nädala jooksul ja soovitatav säilitusannus on 5 mg manustatuna kaks korda ööpäevas.

Patsientidel, kes ei saavuta 8. nädalaks piisavat ravivastust, võib pikendada alustusannust 10 mg kaks korda ööpäevas veel 8 nädalaks (kokku 16 nädalat), millele järgneb säilitusannus 5 mg kaks korda ööpäevas. Tofatsitiniibi induktsioonravi tuleb lõpetada kõigil patsientidel, kellel ei ilmne 16. nädalaks mingit ravivastust.

Mõnel patsiendil, nt neil, kellel on eelnev ravi tuumori nekroosifaktori (TNF) antagonistiga ebaõnnestunud, tuleb ravivastuse säilitamiseks kaaluda jätkamist säilitusannusega 10 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kellel ilmneb ravivastuse vähenemine tofatsitiniibi säilitusravi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas, võib olla kasu tofatsitiniibi annuse suurendamisest 10 mg-ni manustatuna kaks korda ööpäevas.

Patsientidel, kellel on tekkinud ravivastus tofatsitiniibile, võib vähendada ja/või lõpetada ravi kortikosteroididega tavapäraste ravijuhiste kohaselt.

Ravi taasalustamine haavandilise koliidi korral

Ravi katkestamisel võib kaaluda tofatsitiniibigaravi uuesti alustamist. Ravivastuse kadumisel võib kaaluda tofatsitiniibigaravi uuesti alustamist annusega 10 mg kaks korda ööpäevas. Kliinilistes uuringutes kestis ravi katkestamise periood kuni üks aasta. Efektiivsus võidakse uuesti saavutada 8-nädalase raviga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1).

Manustamise katkestamine ja lõpetamine

Ravi tofatsitiniibiga tuleb katkestada raske infektsiooni tekkimisel kuni infektsiooni nähtude kadumiseni.

Manustamise katkestamine võib olla vajalik annusega seotud laboratoorsete analüüsides kõrvalekallete puhul, milleks võivad olla lümfopeenia, neutropeenia ja aneemia. Nagu kirjeldatud alltoodud tabelites 1, 2 ja 3, sõltuvad manustamise ajutise katkestamise või täieliku lõpetamise soovitusel laboratoorsete analüüsides kõrvalekallete tõsidusest (vt lõik 4.4).

Manustamist ei ole soovitatav alustada patsientidel, kelle lümfotsüütide absoluutarv (*Absolute Lymphocyte Count*, ALC) on alla 750 raku mm³ kohta.

Tabel 1. Madal lümfotsüütide absoluutarv

Madal lümfotsüütide absoluutarv (ALC) (vt lõik 4.4)	
Laboratoorne väärtus (rakku mm³ kohta)	Soovitus
ALC on suurem kui või võrdne 750ga	Annust mitte muuta.
ALC 500...750	Juhul kui ALC langus sellesse vahemikku on püsiv (rutiinse analüüsi tulemused on 2 korda järjest selles vahemikus), tuleb annust vähendada või manustamine katkestada, kuni ALC tõuseb üle 750. Tofatsitiniibi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas saaval patsiendil tuleb annust vähendada tofatsitiniibi annuseni 5 mg kaks korda ööpäevas. Tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas saaval patsiendil tuleb manustamine katkestada. Kui ALC on üle 750, tuleb ravi jätkata kliiniliste juhendite kohaselt.
ALC alla 500	Kui laboratoorne väärtus on kinnitatud 7 päeva jooksul toimunud kordusanalüüsiga, tuleb manustamine katkestada.

Manustamist ei ole soovitatav alustada patsientidel, kelle neutrofiilide absoluutarv (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) on alla 1000 rakku mm³ kohta.

Tabel 2. Madal neutrofiilide absoluutarv

Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC) (vt lõik 4.4)	
Laboratoorne väärtus (rakku mm³ kohta)	Soovitus
ANC üle 1000	Annust mitte muuta.
ANC 500...1000	Juhul kui ANC langus sellesse vahemikku on püsiv (rutiinse analüüsi tulemused on 2 korda järjest selles vahemikus), tuleb annust vähendada või manustamine katkestada, kuni ANC tõuseb üle 1000. Tofatsitiniibi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas saaval patsiendil tuleb annust vähendada tofatsitiniibi annuseni 5 mg kaks korda ööpäevas. Tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas saaval patsiendil tuleb manustamine katkestada. Kui ANC on üle 1000, tuleb ravi jätkata kliiniliste juhendite kohaselt.
ANC alla 500	Kui laboratoorne väärtus on kinnitatud 7 päeva jooksul toimunud kordusanalüüsiga, tuleb manustamine katkestada.

Manustamist ei ole soovitatav alustada patsientidel, kelle hemoglobiini väärtus on alla 9 g/dl.

Tabel 3. Madal hemoglobiini väärtus

Madal hemoglobiini väärtus (vt lõik 4.4)	
Laboratoorne väärtus (g/dl)	Soovitus
Madalam kui või kuni 2 g/dl ning kõrgem kui või võrdne 9,0 g/dl	Annust mitte muuta.
Kõrgem kui 2 g/dl või madalam kui 8,0 g/dl (kinnitatud kordusanalüüsides)	Manustamine tuleb katkestada kuni hemoglobiini väärtuste normaliseerumiseni.

Ravimite koostoimed

Tofatsitiniibi ööpäevast koguannust tuleb vähendada poole võrra patsientidel, kes saavad tsütokroom (CYP) P450 3A4 tugevatoimelisi inhibiitoreid (nt ketokonasool), ja patsientidel, kes saavad samaaegselt ühte või mitut ravimpreparaati, mille tulemusena tekib nii CYP3A4 mõõdukas pärssitus kui ka CYP2C19 tugev pärssitus (nt flukonasool) (vt lõigud 4.4 ja 4.5), järgmiselt:

- Tofatsitiniibi annust tuleb vähendada 5 mg-ni üks kord ööpäevas patsientidel, kes saavad 5 mg kaks korda ööpäevas.
- Tofatsitiniibi annust tuleb vähendada 5 mg-ni kaks korda ööpäevas patsientidel, kes saavad 10 mg kaks korda ööpäevas.

Eirirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Andmed kasutamise kohta 75-aastastel ja vanematel patsientidel on piiratud.

Maksakahjustus

Tabel 4. Annuse kohandamine maksakahjustuse korral

Maksakahjustus	Klassifikatsioon	Annuse kohandamine
Kerge	Child-Pugh A	Annust ei ole vaja kohandada.
Mõõdukas	Child-Pugh B	Annust tuleb vähendada kuni annuseni 5 mg üks kord ööpäevas, kui näidustatud annus normaalse maksafunktsiooni korral on 5 mg kaks kord ööpäevas. Annust tuleb vähendada kuni annuseni 5 mg kaks korda ööpäevas, kui näidustatud annus normaalse maksafunktsiooni korral on 10 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.2).
Raske	Child-Pugh C	Tofatsitiniibi ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Tabel 5. Annuse kohandamine neerukahjustuse korral

Neerukahjustus	Kreatiniini kliirens	Annuse kohandamine
Kerge	50...80 ml/min	Annust ei ole vaja kohandada.
Mõõdukas	30...49 ml/min	Annust ei ole vaja kohandada.
Raske	< 30 ml/min	Annust tuleb vähendada kuni annuseni 5 mg üks kord ööpäevas, kui näidustatud annus normaalse neerufunktsiooni korral on 5 mg kaks korda ööpäevas. Annust tuleb vähendada kuni annuseni 5 mg kaks korda ööpäevas, kui näidustatud annus normaalse neerufunktsiooni korral on 10 mg kaks korda ööpäevas. Raske neerukahjustusega patsiendid peavad jätkama vähendatud annusega ka pärast hemodialüüsi (vt lõik 5.2).

Lapsed

Tofatsitiniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni alla 18 aastat ei ole tõestatud.

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tofatsitiniibi võetakse suukaudselt, koos toiduga või ilma.

Patsiendid, kellel on raskusi neelamisega, võivad tofatsitiniibi tabletid purustada ja koos veega alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigis 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Aktiivne tuberkuloos (TB), rasked infektsioonid, nt sepsis, või oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).
- Raske maksakahjustus (vt lõik 4.2).
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

Tofatsitiniib 10 mg manustatuna kaks korda ööpäevas on vastunäidustatud patsientidele, kellel on üks või rohkem alljärgnevat piiravat tingimust:

- kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamine või hormoonasendusravi
- südamepuudulikkus
- varasem venoosne trombemboolia, kas süvaveenitromboos või kopsuemboolia
- pärilik koagulatsiooni häire
- pahaloomuline kasvaja
- suur kirurgiline operatsioon.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kombinatsioon teiste raviviisidega

Tofatsitiniibi ei ole uuritud ning selle kasutamist tuleks vältida kombinatsioonis bioloogiliste ravimitega, nt TNF-antagonistide, interleukiin (IL)-1R antagonistide, IL-6R antagonistide ja CD20 vastaste monoklonaalsete antikehadega, IL-17 antagonistide, IL-12/IL-23 antagonistide, integriinivastaste ravimitega, selektiivsete kostimulatsiooni modulaatorite ja tugevatoimeliste

immunosuppressantide, nt asatiopriini, 6-merkaptopuriini, tsüklosporiini ja takroliimusega, kuna need võivad suurendada immunosupressiooni ja infektsiooniohtu.

RA kliinilistes uuringutes esines tofatsitiniibi kooskasutamisel MTX-iga kõrvaltoimeid sagedamini kui tofatsitiniibi monoterapia korral.

Tofatsitiniibi kliinilistes uuringutes ei ole uuritud tofatsitiniibi kasutamist kombinatsioonis fosfodiesteras-4 inhibiitoritega.

Rasked infektsioonid

Tofatsitiniibi saavate patsientide puhul on teatatud rasketest ja mõnikord fataalse lõppega infektsioonidest, mis tulenevad bakteriaalsetest, mükobakteriaalsetest, invasiivsetest fungaalsetest, viraalsetest või muudest oportunistlikest patogeenidest. Aasia geograafilistes piirkondades on oportunistlike infektsioonide risk suurem (vt lõik 4.8). Kortikosteroidravi saavatel reumatoidartriidiga patsientidel võib olla eelsoodumus infektsioonide tekkeks.

Ravi tofatsitiniibiga ei tohi alustada patsientidel, kellel on aktiivsed infektsioonid, sh lokaliseerunud infektsioonid.

Enne ravi alustamist tofatsitiniibiga tuleb ravi riske ja eeliseid kaaluda patsientidel:

- kellel esinevad korduvad infektsioonid
- kellel esineb haigusloos raskeid või oportunistlikke infektsioone
- kes on elanud või reisinud endeemsete mükokooside levialadel
- kellel esineb haigusseisundeid, mis võivad nad muuta infektsioonidele vastuvõtlikuks.

Patsiente tuleb tofatsitiniibi võtmise ajal ja järel hoolikalt jälgida infektsiooninähtude ja -sümptomite tekke suhtes. Ravi tuleb katkestada, kui patsiendil tekib raske või oportunistlik infektsioon või sepsis. Kui patsiendil tekib tofatsitiniibravi vältel uus infektsioon, peab ta kohe läbima täieliku diagnostilise analüüsime, mis sobib immuunkomprimeeritud patsiendile, alustada tuleb sobiva antimikroobse raviga ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida.

Kuna eakate ja diabeetikute hulgas esineb üldiselt rohkem infektsioone, peab eakate ja diabeetikute ravimisel olema ettevaatlik (vt lõik 4.8).

Lümfoopenia raskusastme suurenedes võib infektsioonirisk olla suurem ning individuaalsete patsientide infektsiooniriski hindamisel tuleb arvesse võtta lümfotsüütide arvu. Ravi katkestamise ja jälgimise kriteeriume lümfoopenia puhul on kirjeldatud lõigus 4.2.

Tuberkuloos

Enne ravi alustamist tofatsitiniibiga tuleb ravi riske ja eeliseid kaaluda patsientidel:

- kes on kokku puutunud TB-ga,
- kes on elanud või reisinud endeemse TB levialadel.

Tofatsitiniibi manustamise eelselt ning vastavalt suunistele ka manustamise ajal tuleb patsiente hinnata ja testida latentse või aktiivse infektsiooni suhtes.

Latentse TB-ga patsiente, kelle testi tulemus on positiivne, tuleb enne tofatsitiniibi manustamist ravida standardse mükobakterivastase ravimiga.

Enne tofatsitiniibi manustamist tuleb tuberkuloosivastast ravi kaaluda ka neil patsientidel, kelle TB test on negatiivne, kuid haigusloos on latentne või aktiivne TB ning kelle puhul ei ole võimalik asjakohast ravi kinnitada, ja nendel, kelle test on negatiivne, kuid kellel on TB infektsiooni riskitegureid. Otsustamaks, kas antud patsiendi puhul on tuberkuloosivastase ravi alustamine asjakohane, on soovitatav konsulteerida TB ravikogemusega arstiga. Patsiente tuleb TB nähtude ja sümptomite tekke suhtes hoolikalt jälgida, sh neid patsiente, kes andsid enne ravi algust latentse TB infektsiooni suhtes negatiivse proovi.

Viiruse reaktivatsioon

Tofatsitiniibi kliinilistes uuringutes täheldati viiruse reaktivatsiooni ja herpesviiruse (nt *herpes zoster*) reaktivatsiooni. *Herpes zoster*'i risk näib olevat suurem järgmistel tofatsitiniibiga ravitud patsientidel:

- Jaapani või Korea päritolu patsiendid;
- patsiendid, kelle ALC on alla 1000 raku mm³ kohta (vt lõik 4.2);
- kroonilise RA-ga patsiendid, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama bioloogilise haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga (HMR);
- patsiendid, keda ravitakse annusega 10 mg kaks korda ööpäevas.

Tofatsitiniibi toime kroonilise viirushepatiidi reaktiveerumisele on teadmata. Positiivse B- või C-hepatiidi proovi andnud patsiente kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud. Enne tofatsitiniibravi alustamist tuleb patsiente viirushepatiidi suhtes testida kooskõlas ravijuhistega.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Patsientidel, kellel on või on varem diagnoositud pahaloomulisi kasvaja, v.a edukalt ravitud mittemelanoomne nahavähk (*non-melanoma skin cancer*, NMSC), või kui tofatsitiniibravi jätkamise kaalumisel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, tuleb enne ravi alustamist kaaluda tofatsitiniibravi riske ja kasu. On võimalik, et tofatsitiniib kahjustab peremeesorganismi pahaloomuliste kasvaja tekkimise kaitsemehhanisme.

Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel on täheldatud lümfoome. RA-ga patsientidel, eriti neil, kelle haigus on kõrge aktiivsusega, võib olla üldisest populatsioonist kuni mitu korda suurem lümfoomi tekke risk. Tofatsitiniibi mõju lümfoomi tekkele on ebaselge.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldati ka teisi pahaloomulisi kasvaja, sh, kuid mitte üksnes, kopsuvähki, rinnavähki, melanoomi, eesnäärmevähki ja pankreasevähki.

Tofatsitiniibi mõju pahaloomuliste kasvaja tekkimisele ja kulule on teadmata.

Mittemelanoomne nahavähk

Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel on täheldatud NMSC esinemist. NMSC tekkerisk võib olla suurem patsientidel, keda ravitakse tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas võrreldes patsientidega, keda ravitakse annusega 5 mg kaks korda ööpäevas. Suurenenud nahavähiriskiga patsientide puhul (vt tabel 6 lõik 4.8) on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kopsuemboolia

Kliinilistes uuringutes ning turuletulekujärgselt tofatsitiniibi saanud patsientidel on täheldatud kopsuembooliat. Tofatsitiniib 10 mg manustatuna kaks korda ööpäevas on vastunäidustatud kopsuemboolia suurenenud riskiga patsientidel (vt ka lõik 4.3). Täiendavad riskifaktorid, mida tuleb arvesse võtta kopsuemboolia riski kindlaks tegemisel on kõrgem vanus, ülekaal, suitsetamine ja liikumatus.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Ettevaatlik tuleb olla ka kroonilise kopsuhaigusega patsientide ravimisel, kuna nad võivad olla infektsioonidele vastuvõtlikumad. RA kliinilistes uuringutes tofatsitiniibiga ravitud patsientidel ning turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest (millest mõned olid fataalse lõpuga), ehkki Janus-kinaasi (JAK) inhibeerimise roll neil juhtudel on teadmata. Teadaolevalt ohustab Aasia päritoluga RA-d põdevaid patsiente interstitsiaalse kopsuhaiguse suurem risk, seega tuleb nende patsientide ravimisel olla ettevaatlik.

Seedetrakti perforatsioonid

Kliinilistes uuringutes on teatatud seedetrakti perforatsiooni juhtudest, ehkki JAK-inhibitsiooni roll nende juhtumite puhul ei ole teada. Tofatsitiniibi tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel võib olla suurem seedetrakti perforatsiooni tekkerisk (nt varasema divertikuliidiga patsiendid, samaaegselt kortikosteroide ja/või mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid kasutavad patsiendid). Patsiente, kellel esinevad uued kõhupiirkonna vaevused, tuleb kohe hinnata, et seedetrakti perforatsioon varakult tuvastada.

Kardiovaskulaarne risk

RA ja psoriaatilise artriidi (PsA) patsientidel on suurem kardiovaskulaarsete häirete risk. Tofatsitiniibravi saavate patsientide riskitegureid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia) tuleb ravida standardravi osana.

Maksaensüümid

Mõnedel patsientidel seostati maksaensüümide aktiivsuse tõusu tofatsitiniibraviga (vt lõik 4.8, maksaensüümide analüüsid). Kaaludes tofatsitiniibravi alustamist patsientidel, kellel on tõusnudalaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) tasemed, tuleb olla ettevaatlik, seda eriti juhul, kui ravi alustatakse kombinatsioonis potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimpreparaatidega nagu MTX. Ravi alustamise järel on soovitatav teha rutiinseid maksaanalüüse ning igasuguste maksaensüümide aktiivsuse tõusude põhjuseid koheselt uurida, et tuvastada võimalikud ravimipõhised maksakahjustused. Ravimipõhise maksakahjustuse kahtluse korral tuleb tofatsitiniibi manustamine katkestada kuni diagnoosi välistamiseni.

Ülitundlikkus

Turuletulekujärgselt on tofatsitiniibi kasutajatel teatatud ülitundlikkuse juhtudest ravimi suhtes. Teatatud allergiliste reaktsioonide hulgas olid angioödeem ja urtikaaria; esinenud on raskeid reaktsioone. Raskete allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide tekkimisel tuleb tofatsitiniibravi kohe katkestada.

Laboratoorsed parameetrid

Lümfotsüüdid

Tofatsitiniibraviga seostati lümfopeenia suuremat esinemissagedust võrreldes platseeboga. Lümfotsüütide arvu alla 750 raku mm³ kohta seostati raskete infektsioonide suurenenud esinemissagedusega. Ravi tofatsitiniibiga ei ole soovitatav alustada ega jätkata patsientidel, kelle lümfotsüütide arv on kinnitatult alla 750 rakku mm³ kohta. Lümfotsüütide arvu tuleb mõõta ravi alustamisel ning seejärel iga 3 kuu järel. Soovituslikke annustamise kohandusi vastavalt lümfotsüütide arvule vt lõik 4.2.

Neutrofiilid

Tofatsitiniibraviga seostati neutropeenia (alla 2000 raku mm³ kohta) suuremat esinemissagedust võrreldes platseeboga. Ravi tofatsitiniibiga ei ole soovitatav alustada patsientidel, kelle ANC on alla 1000 rakku mm³ kohta. ANC-d tuleb mõõta algtasemel ning pärast 4...8 ravinädalat ning seejärel iga 3 kuu järel. Soovituslikke annustamise kohandusi vastavalt ANC-le vt lõik 4.2.

Hemoglobiin

Tofatsitiniibraviga on seostatud hemoglobiinisalduse langust. Ravi tofatsitiniibiga ei ole soovitatav alustada patsientidel, kelle hemoglobiini väärtus on alla 9 g/dl. Hemoglobiini tuleb mõõta algtasemel ning pärast 4...8 ravinädalat ning seejärel iga 3 kuu järel. Soovituslikke annustamise kohandusi vastavalt hemoglobiinitasemele vt lõik 4.2.

Lipiidide jälgimine

Tofatsitiniibraviga seostati lipiidinäitude tõusu, nt üldkolesterool, madala tihedusega lipoproteiin

(LDL) ja kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL). Maksimaalne toime avaldus reeglina 6 nädala jooksul. Lipiidinäitude hindamine tuleb teha 8 nädalat pärast tofatsitiniibravi alustamist. Patsiente tuleb ravida vastavalt hüperlipideemia ravijuhistele. Tofatsitiniibiga seotud üld- ja LDL-kolesterooli tõusu korral võib statiinravi kasutamine vähendada kolesterooli näitajad ravieelsele tasemele.

Vaktsineerimised

Enne tofatsitiniibravi alustamist on soovitatav kõiki patsiente vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile. Tofatsitiniibiga koos ei ole soovitatav kasutada elusvaktsiine. Elusvaktsiinide kasutamise otsuse langetamisel tuleb arvestada patsiendil olemasoleva immunosupressiooniga.

Profülaktilist zosteriirusega vaktsineerimist tuleb kaaluda kooskõlas immuniseerimisjuhendiga. Eriti hoolikalt tuleb arvestada kroonilist RA-d põdevate patsientidega, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama bioloogilise HMR-iga. Zosteriiruse elusvaktsiini tohib manustada üksnes patsientidele, kes on teadaolevalt põdenud tuulerõugeid või kes on *varicella zoster* viiruse (VZV) suhtes seroposiitvused. Kui tuulerõugete anamneesis on kahtlusi või kui andmed ei ole usaldusväärsed, on soovitatav teha analüüs VZV-vastaste antikehade tuvastamiseks.

Elusvaktsiinidega vaktsineerimine peab toimuma vähemalt 2 nädalat, aga eelistatavalt 4 nädalat enne tofatsitiniibravi alustamist või kooskõlas kehtivate, immunomoduleerivate ravimitega seotud immuniseerimisjuhendiga. Elusvaktsiinide poolt ülekantud infektsiooni teisese edastamise kohta tofatsitiniibi saavatel patsientidel andmed puuduvad.

Laktoos

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

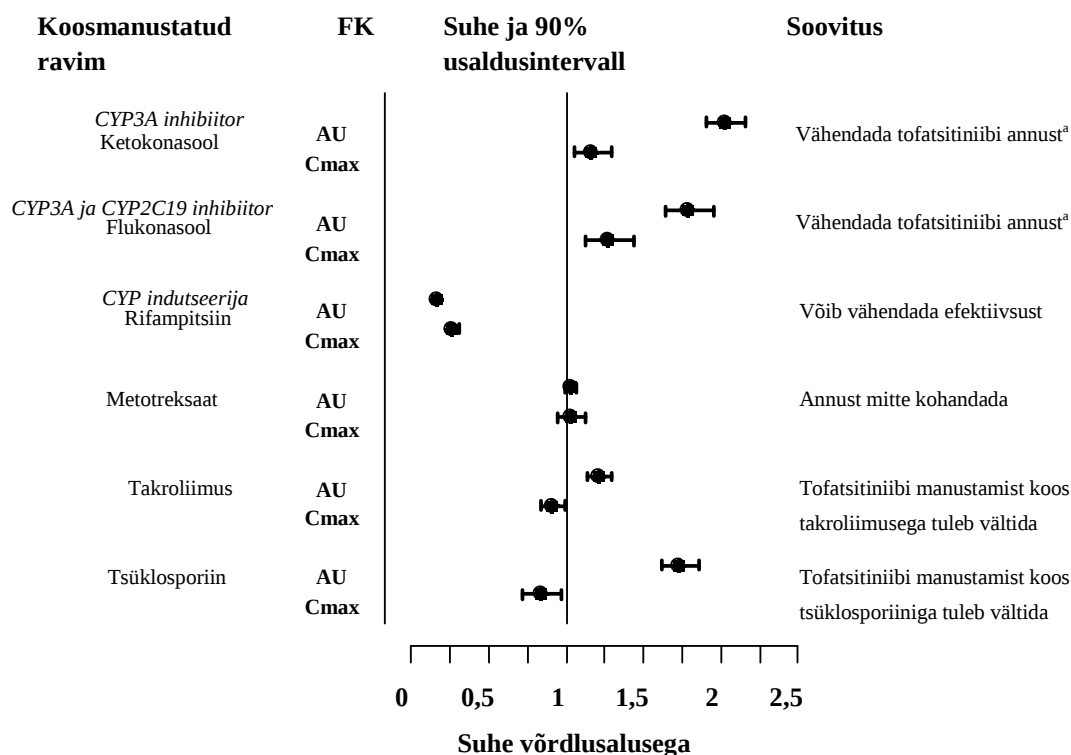
Teiste ravimpreparaatide võime mõjutada tofatsitiniibi farmakokineetikat (FK)

Kuna tofatsitiniib metaboliseerub CYP3A4 vahendusel, on tõenäoline koostoime ravimpreparaatidega, mis inhibeerivad või indutseerivad CYP3A4. Tofatsitiniibi kontsentratsioon plasmas tõuseb, kui seda manustatakse koos CYP3A4 tugevate inhibiitoritega (nt ketokonasool) või kui ühe või mitme ravimpreparaadi samaaegsest manustamisest tuleneb nii CYP3A4 keskmine inhibitsioon ja CYP2C19 tugev inhibitsioon (nt flukonasool) (vt lõik 4.2).

Tofatsitiniibi kontsentratsioon plasmas väheneb, kui seda manustatakse koos tugevatoimelistel CYP indutseerijatega (nt rifampitsiin). Üksnes CYP2C19 inhibiitorid või P-glükoproteiin ei mõjuta tõenäoliselt oluliselt tofatsitiniibi FK-d.

Manustamine koos ketokonasooliga (tugev CYP3A4 inhibiitor), flukonasooliga (keskmine CYP3A4 ja tugev CYP2C19 inhibiitor), takroliimusega (nõrk CYP3A4 inhibiitor) ning tsüklosporiiniga (keskmine CYP3A4 inhibiitor) tõstis tofatsitiniibi AUC-d, rifampitsiin (tugev CYP indutseerija) aga vähendas tofatsitiniibi AUC-d. Tofatsitiniibi manustamine koos tugevate CYP indutseerijatega (nt rifampitsiin) võib põhjustada kliinilise ravivastuse kadumise või vähenemise (vt joonis 1). CYP3A4 tugevatoimelistel indutseerijate manustamine koos tofatsitiniibiga ei ole soovitatav. Manustamine koos ketokonasooli ja flukonasooliga tõstis tofatsitiniibi C_{max} -i, takroliimus, tsüklosporiin ja rifampitsiin aga vähendasid tofatsitiniibi C_{max} -i. Samaaegne manustamine koos MTX-iga (15...25 mg üks kord nädalas) ei mõjutanud tofatsitiniibi FK-d RA patsientidel (vt joonis 1).

Joonis 1. Teistee ravimpreparaatide mõju tofatsitiniibi FK-le



Märkus: referentsrühm manustas üksnes tofatsitiniibi

^a Patsientidel, kes saavad tofatsitiniibi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas, tuleb annust vähendada 5 mg-ni kaks korda ööpäevas. Patsientidel, kes saavad tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, tuleb annust vähendada 5 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2).

Tofatsitiniibi võime mõjutada muude ravimpreparaatide FK-d

Tofatsitiniibi koosmanustamine ei mõjutanud tervetel naissoost vabatahtlikel suukaudsete kontratseptiivide, levonorgestreeli ja etinüülöstradioli FK-d.

RA patsientidel vähendas tofatsitiniibi koosmanustamine MTX-iga (üks kord nädalas 15...25 mg) MTX-i AUC-d 10% ja C_{max}-i 13%. MTX-i ekspositsiooni vähenemismäär ei anna alust MTX-i individuaalsete annuste muutmiseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad piisavad ja head kontrolliga uuringud tofatsitiniibi kasutamise kohta rasedatel. Tofatsitiniib on osutunud teratogeenseks rottidel ja küülikutel ning avaldanud mõju poegimisele, sünnituseelsele ja -järgsele arengule (vt lõik 5.3).

Ettevaatusabinõuna on tofatsitiniibi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon naistel

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada tõhusate rasestumisvastaste vahendite kasutamist tofatsitiniibravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast viimase annuse manustamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas tofatsitiniib eritub rinnapiima. Riski imikutele ei saa välistada. Lakteerivatel rottidel eritus tofatsitiniib rinnapiima (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on tofatsitiniibi kasutamine imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Formaalseid uuringuid võimaliku toime kohta inimese viljakusele ei ole läbi viidud. Tofatsitiniib kahjustas emaste rottide viljakust, kuid mitte isaste rottide oma (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tofatsitiniib ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Reumatoidartriit

Kõige sagedamini esinenud tõsised kõrvaltoimed olid rasked infektsioonid (vt lõik 4.4). Kõige tõsisemad tofatsitiniibi kõrvaltoimed olid pneumoonia, tselluliit, *herpes zoster*, kuseteede infektsioon, divertikuliit ja apenditsiit. Tofatsitiniibi kasutamisel teatati järgmistest oportunistlikest infektsioonidest: TB ja muud mükobakteriaalsed infektsioonid, krüptokokk, histoplasmoos, ösofageaalne kandidiaas, multidermatomaalne *herpes zoster*, tsütomegaloviirus, BK viirusinfektsioonid ja listerioos. Mõnel patsiendil avaldus haigus dissemineerunud, mitte lokaliseerunud kujul. Esineda võib ka muid infektsioone, millest kliinilistes uuringutes ei teatatud (nt koktsidioidmükoos).

Kontrolliga kliiniliste uuringute esimese 3 kuu vältel olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu, ülemiste hingamisteede infektsioonid, nasofarüngiit, kõhulahtisus, iiveldus ja hüpertensioon (vt tabel 6, kõrvaltoimed kõigi uuringukestuste järgi).

Patsientide osakaal, kes katkestasid ravi kõrvaltoimete tõttu topeltpimedaga, platseebo- või MTX-kontrolliga uuringute esimese 3 kuu vältel, oli tofatsitiniibi võtvate patsientide seas 3,8%. Kõige sagedasemad infektsioonid, mis põhjustasid ravi katkestamise, olid *herpes zoster* ja pneumoonia.

Psoriaatiline artriit

Üldjoontes oli tofatsitiniibravi saanud aktiivse PsA patsientide ohutusprofiil kooskõlas tofatsitiniibravi saanud RA patsientidel täheldatuga.

Haavandiline koliit

Induktsioonravi uuringutes tofatsitiniibi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas saanud patsientidel olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu, nasofarüngiit, iiveldus ja artralgia.

Induktsioon- ja säilitusravi uuringutes olid nii tofatsitiniibi kui ka platseebo ravirühmades kõige sagedamini esinenud raskete kõrvaltoimete kategooriad seedetrakti häired ja infektsioonid ning kõige sagedasem raske kõrvaltoime oli haavandilise koliidi ägenemine.

Kokkuvõttes oli tofatsitiniibravi saanud haavandilise koliidiga patsientide ohutusprofiil kooskõlas tofatsitiniibi ohutusprofiiliga RA näidustusel.

Kõrvaltoimete tabel

Alltoodud tabelis loetletud kõrvaltoimed pärinevad RA, PsA ja haavandilise koliidi patsientidega läbi viidud kliinilistest uuringutest ja on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi, mis on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt

($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6. Ravimi kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	Harv $\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$	Väga harv $< 1/10\,000$	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Pneumoonia Gripp <i>Herpes zoster</i> Kuseteede infektsioon Sinusiit Bronhiit Nasofarüngiit Farüngiit	Tuberkuloos Divertikuliit Püelonefriit Tselluliit <i>Herpes simplex</i> Viraalne gastroenteriit Viirusinfektsioon	Sepsis Urosepsis Dissemineerunud TB Nekrotiseerivad fastsiit Baktereemia Stafülokokk-baktereemia <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia Pneumokokiline pneumoonia Bakteriaalne pneumoonia Entsefaliit Atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon Tsütomegaloviiruse infektsioon Bakteriaalne artriit	Kesknärvisüsteemi tuberkuloos Krüptokokk-meningiit <i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleks-infektsioon	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)		Mittemelanoom- sed nahavähid			
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia	Leukopeenia Lümfopeenia Neutropeenia			
Immuunsüsteemi häired					Ülitundlikkus ravimi suhtes* Angioödeem* Urtikaaria*
Ainevahetus- ja toitumishäired		Düslipideemia Hüperlipideemia Dehüdratsioon			
Psühhiaatrilised häired		Insomnia			
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Paresteesia			
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon				
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Düspnoe Siinuste ummistus			

Organsüsteemi klass	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Väga harv < 1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Seedetrakti häired	Ülakõhuvalu Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus Gastriit Düspepsia				
Maksa ja sapiteede häired		Hepaatileine steatoos			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahalööve	Erüteem Kihelus			
Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Lihask-skeleti valu Liigeste paistetus Tendoniit			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Pürektsia Perifeersed tursed Kurnatus				
Uuringud	Vere kreatiini fosfokinaasitase tase	Maksaensüümide aktiivsuse tase Transaminaasitase tase Maksafunktsiooni analüüsitulemuste kõrvalekalded Gamma glutamüültransferaasitase tase Vere kreatiniinitase tase Vere kolesteroolitase tase Madala tihedusega lipoproteiinide tase tase Kehakaalu tase			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Sideme nihestus Lihasevenitus			

*Spontaansete teadete alusel

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Reumatoidartriit

Kontrolliga III faasi kliinilistes uuringutes olid infektsioonimäärad 0...3 kuu jooksul 5 mg kaks korda ööpäevas (kokku 616 patsienti) ja 10 mg kaks korda ööpäevas (kokku 642 patsienti) tofatsitiniibi monoterapia rühmades vastavalt 16,2% (100 patsienti) ja 17,9% (115 patsienti), võrrelduna 18,9% (23 patsienti) platseeborühmas (kokku 122 patsienti). Kontrolliga III faasi kliinilistes uuringutes koos täiendavate HMR-idega olid infektsioonimäärad 0...3 kuu jooksul 5 mg kaks korda ööpäevas (kokku 973 patsienti) ja 10 mg kaks korda ööpäevas (kokku 969 patsienti) tofatsitiniib pluss HMR-i rühmas vastavalt 21,3% (207 patsienti) ja 21,8% (211 patsienti), võrrelduna 18,4% (103 patsienti) platseebo pluss HMR-i rühmas (kokku 559 patsienti).

Kõige sagedamini teatatud infektsioonideks olid ülemiste hingamisteede infektsioonid ja nasofarüingit (vastavalt 3,7% ja 3,2%).

Üldine infektsioonide esinemismäär tofatsitiniibiga pikaajalises ohutusuuringus kõigi eksponeeritud populatsioonidega (kokku 4867 patsienti) oli 46,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (vastavalt 43,8 ja 47,2 juhtu 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas rühmades). Monoteraapiat saavate patsientide lõikes (kokku 1750) olid määrad vastavalt 48,9 ja 41,9 juhtu 100 patsiendiaasta kohta 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas rühmades. Täiendavalt HMR-e saavate patsientide lõikes (kokku 3117) olid määrad vastavalt 41,0 ja 50,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas rühmades.

Haavandiline koliit

Randomiseeritud 8 nädalat kestnud II/III faasi induktsioonravi uuringutes oli infektsioonidega patsientide osakaal tofatsitiniibi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas saanute rühmas 21,1% (198 patsienti) võrreldes 15,2%-ga (43 patsienti) platseeborühmas. Randomiseeritud 52-nädalases III faasi säilitusravi uuringus oli infektsioonidega patsientide osakaal tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas saanud patsientide rühmas 35,9% (71 patsienti) ja annuses 10 mg kaks korda ööpäevas saanud patsientide rühmas 39,8% (78 patsienti) võrreldes 24,2%-ga (48 patsienti) platseeborühmas.

Kõigi tofatsitiniibiga ravitute hulgas oli kõige sagedamini teatatud infektsioon nasofarüingit, mida esines 18,2% patsientidest (211 patsienti).

Kõigi tofatsitiniibiga ravitute hulgas oli üldine infektsioonide esinemismäär 60,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (hõlmas 49,4% patsientidest, kokku 572 patsienti).

Rasked infektsioonid

Reumatoidartriit

6- ja 24-kuulistes kontrolliga kliinilistes uuringutes oli raskete infektsioonide määr tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas monoteraapia rühmas 1,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas monoteraapia rühmas oli määr 1,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta, platseeborühmas 0 juhtu 100 patsiendiaasta kohta ning MTX-i rühmas 1,9 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

6-, 12- ja 24-kuulise kestusega uuringutes olid raskete infektsioonide esinemismäärad tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas pluss HMR-i rühmas vastavalt 3,6 ja 3,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta, võrrelduna 1,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta platseebo pluss HMR-i rühmas.

Pikaajalises ohutusuuringus kõigi eksponeeritud populatsioonidega oli raskete infektsioonide üldine esinemismäär tofatsitiniibi 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas rühmades vastavalt 2,4 ja 3,0 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kõige sagedasemad rasked infektsioonid olid muu hulgas pneumoonia, *herpes zoster*, kuseteede infektsioon, tselluliit, gastroenteriit ja divertikuliit. Teatatud on oportunistlike infektsioonide juhtudest (vt lõik 4.4).

Haavandiline koliit

Haavandilise koliidi uuringutes esinenud raskete infektsioonide esinemismäärad ja tüübid sarnanesid üldiselt RA kliinilistes uuringutes tofatsitiniibi monoteraapia ravirühmades teatatutega.

Rasked infektsioonid eakatel

4271-st patsiendist, kes registreeriti RA uuringutesse I–VI (vt lõik 5.1), olid 608 RA patsienti 65-aastased või vanemad, sh 85 patsienti 75-aastased või vanemad. Raskete infektsioonide esinemissagedus tofatsitiniibiga ravitud 65-aastastel ja vanematel patsientidel oli kõrgem kui alla 65-aastastel (vastavalt 4,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta *versus* 2,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta).

Kuna eakatel esineb üldiselt rohkem infektsioone, peab eakate ravimisel olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Viiruse reaktivatsioon

Tofatsitiniibiga ravitavatel Jaapani või Korea päritolu patsientidel, või kroonilise RA-ga patsientidel, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama bioloogilise HMR-iga, või patsientidel, kelle ALC on alla 1000 raku mm³ kohta, või patsientidel, keda raviti annusega 10 mg kaks korda ööpäevas, võib olla suurem *herpes zoster*'i risk (vt lõik 4.4).

Laborianalüüsid

Lümfotsüüdid

Kontrolliga kliinilistes RA uuringutes leidis kinnitust ALC vähenemine alla 500 raku mm³ kohta 0,3% patsientidest ja ALC 500 ...750 rakku mm³ kohta 1,9% patsientidest, kombineerituna 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas annuste põhjal.

RA pikaajalistes ohutuspopulatsiooni uuringutes leidis kinnitust ALC vähenemine alla 500 raku mm³ kohta 1,3% patsientidest ja ALC 500 ...750 rakku mm³ kohta 8,4% patsientidest, kombineerituna 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas annuste põhjal.

ALC vähenemist alla 750 raku mm³ kohta seostati raskete infektsioonide suurenenud esinemissagedusega (vt lõik 4.4).

Haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes tofatsitiniibravi korral täheldatud ALC muutused olid sarnased muutustega, mida täheldati RA kliinilistes uuringutes.

Neutrofiilid

Kontrolliga kliinilistes RA uuringutes leidis kinnitust ANC näidu vähenemine alla 1000 raku mm³ kohta 0,08% patsientidest, kombineerituna 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas annuste põhjal. Üheski ravirühmas ei leidnud kinnitust ANC näidu vähenemist alla 500 raku mm³ kohta. Puudus selge suhe neutropeenia ja raskete infektsioonide esinemise vahel.

RA pikaajalises ohutuspopulatsioonis jäi ANC näidu vähenemise muster ja esinemissagedus samasuguseks, mida nähti kontrolliga kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.4).

Haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes tofatsitiniibravi korral täheldatud ANC muutused olid sarnased muutustega, mida täheldati RA kliinilistes uuringutes.

Maksaensüümide analüüsid

Aeg-ajalt leidis RA patsientidel kinnitust maksaensüümide aktiivsuse tõus üle 3 korra normi ülempiirist ($3 \times \text{ULN}$). Maksaensüümide aktiivsuse tõusuga nendel patsientidel andis ravirežiimi muutmine, nt kaasneva HMR-i annuse vähendamine, tofatsitiniibravi katkestamine või tofatsitiniibi annuse vähendamine tulemuseks maksaensüümide aktiivsuse vähenemise või normaliseerumise.

RA III faasi monoterapia uuringu kontrolliga osas (0...3 kuud) (I uuring, vt lõik 5.1), täheldati 1,65%, 0,41% ja 0% patsientidest, kes said vastavalt kas platseebot, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ALAT taseme tõusu üle $3 \times \text{ULN}$. Selles uuringus täheldati 1,65%, 0,41% ja 0% patsientidest, kes said vastavalt kas platseebot, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ASAT taseme tõusu üle $3 \times \text{ULN}$.

RA III faasi monoterapia uuringus (0...24 kuud) (VI uuring, vt lõik 5.1) täheldati 7,1%, 3,0% ja 3,0% patsientidest, kes said vastavalt kas MTX-i, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ALAT taseme tõusu üle $3 \times \text{ULN}$. Selles uuringus täheldati 3,3%, 1,6% ja 1,5% patsientidest, kes said vastavalt kas MTX-i, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ASAT taseme tõusu üle $3 \times \text{ULN}$.

RA III faasi täiendava HMR-iga uuringu kontrolliga osas (0...3 kuud) (II–V uuring, vt lõik 5.1) täheldati 0,9%, 1,24% ja 1,14% patsientidest, kes said vastavalt kas platseebot, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ALAT taseme tõusu üle $3 \times \text{ULN}$. Nendes uuringutes

täheldati 0,72%, 0,5% ja 0,31% patsientidest, kes said vastavalt kas platseebot, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ASAT taseme tõusu üle $3 \times \text{ULN}$.

RA pikaajalistes jätku-uuringutes täheldati monoteeraapia puhul ALAT taseme tõusu üle $3 \times \text{ULN}$ 1,1% ja 1,4% patsientidest, kes said tofatsitiniibi vastavalt annustes 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas. ASAT taseme tõusu üle $3 \times \text{ULN}$ täheldati nii tofatsitiniibi 5 mg kui 10 mg kaks korda ööpäevas saanud rühmades vähem kui 1,0%.

RA pikaajalistes jätku-uuringutes täheldati HMR-ide taustal puhul ALAT taseme tõusu üle $3 \times \text{ULN}$ 1,8% ja 1,6% patsientidest, kes said tofatsitiniibi vastavalt annustes 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas. ASAT taseme tõusu üle $3 \times \text{ULN}$ täheldati nii tofatsitiniibi 5 mg kui 10 mg kaks korda ööpäevas saanud rühmades vähem kui 1,0%.

Haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes tofatsitiniibravi korral täheldatud muutused maksaensüümide analüüsides olid sarnased muutustega, mida täheldati RA kliinilistes uuringutes.

Lipiidid

Tõusu lipiidinäitustes (üldkolesterool, LDL-kolesterool, HDL-kolesterool, triglütseriidid) hinnati esmalt 1 kuu pärast tofatsitiniibravi alustamist RA kontrolliga topeltpimedates kliinilistes uuringutes. Sel ajahetkel tuvastati tõus ning tase jäi seejärel stabiilseks.

Muutused lipiidinäitustes alates algtasemest kuni uuringu lõpuni (6...24 kuud) RA kontrolliga kliinilistes uuringutes on kokku võetud allpool.

- Keskmine LDL-kolesterooli näit tõusis 12. kuuks 15% tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas ning 20% tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas, ja tõusis 24. kuuks 16% tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas ja 19% tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas.
- Keskmine HDL-kolesterooli näit tõusis 12. kuuks 17% tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas ning 18% tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas, ja tõusis 24. kuuks 19% tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas ja 20% tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas.

Tofatsitiniibravi lõpetamisel langesid lipiidide tasemed algnäitudeni.

Keskmine LDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli suhe ja apolipoproteiin B (ApoB) / ApoA1 suhe jäi tofatsitiniibravil olevatel patsientidel peaaegu muutumatuks.

RA kontrolliga kliinilises uuringus vähenes tõus LDL-kolesterooli ja ApoB tasemes pärast statiinravi ravieelsele tasemele.

RA pikaajalistes ohutuspopulatsioonides jäi lipiidinäitude tõus samaks, mida nähti kontrolliga kliinilistes uuringutes.

Haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes tofatsitiniibravi korral täheldatud lipiidisisalduse muutused olid sarnased muutustega, mida täheldati RA kliinilistes uuringutes.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on soovitatav patsienti kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes jälgida. tofatsitiniibi üleannustamise korral puudub spetsiifiline antidoot. Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav.

Farmakokineetilised andmed kuni (k.a.) ühe 100 mg annuse kohta tervetel vabatahtlikel näitavad, et enam kui 95% manustatud annusest väljutatakse eeldatavalt 24 tunni jooksul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutilised rühmad: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA29

Toimemehhanism

Tofatsitiniib on tugev selektiivne JAK perekonna inhibiitor. Ensümaatilistes analüüsides inhibeerib tofatsitiniib JAK1, JAK2, JAK3 ning väiksemal määral ka TyK2. Ent tofatsitiniibi iseloomustab suur selektiivsus teiste inimese genoomi kinaaside suhtes. Inimese rakkudes inhibeerib tofatsitiniib eelistatult heterodimeersete tsütokiini retseptorite signaale, mis seostuvad JAK3 ja/või JAK1-ga, funktsionaalse selektiivsusega tsütokiini retseptorite suhtes, mis edastavad signaale JAK2 paaride vahel. Tofatsitiniibi poolt inhibeeritud JAK1 ja JAK3 summutavad interleukiinide (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) ja I ja II tüüpi interferoonide signaale, mis põhjustab immuun- ja põletikureaktsiooni modulatsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

RA-ga patsientidel seostati kuni 6-kuulist tofatsitiniibravi annusest sõltuva vähenemisega tsirkuleerivate CD16/56+ loomulike tappurrakkude (*natural killer*, NK) arvus, hinnanguline maksimaalne vähenemine toimus ligikaudu 8...10 nädalat pärast ravi algust. Need muudatused kadusid reeglina 2...6 nädalat pärast ravi algust. Ravi tofatsitiniibiga seostati annusest sõltuva B-rakkude arvu suurenemisega. Muudatused tsirkuleerivate T-lümfotsüütide arvus ning T-lümfotsüütide alaklassides (CD3+, CD4+ ja CD8+) olid väikesed ja ebaolulised.

Pärast pikaajalist ravi (tofatsitiniibravi mediaankestusega ligikaudu 5 aastat) esines CD4+ ja CD8+ arvu mediaanne vähenemine vastavalt kas 28% või 27% algtasemega võrreldes. Vastukaaluna täheldatud vähenemisele pärast lühiajalist annustamist esines CD16/56+ NK rakkude arvus mediaanne tõus 73% algtasemega võrreldes. CD19+ R-rakkude arv pärast pikaajalist tofatsitiniibravi rohkem ei tõusnud. Kõik need lümfotsüütide alaklasside muudatused taastusid algtasemele pärast ravi ajutist katkestamist. Raskete või oportunistlike infektsioonide või *herpes zoster*'i ja lümfotsüütide alaklasside arvude vaheliste seoste kohta polnud tõendeid (absoluutse lümfotsüütide arvu jälgimise kohta vt lõik 4.2).

Muudatused üldises seerumi IgG, IgM ja IgA tasemetes RA-ga patsientide 6-kuulise tofatsitiniibravi käigus olid väikesed, annusest sõltumatud ning sarnanesid platseebo puhul esinenutega, viidates süsteemse humoraalse supressiooni puudumisele.

Pärast RA patsientide tofatsitiniibravi täheldati seerumi C-reaktiivse valgu (CRV) tasemes kiiret vähenemist, mis säilis kuni ravi lõpuni. Muudatused CRV-s, mida tofatsitiniibravi ajal täheldati, ei olnud 2 nädalat pärast ravi katkestamist täielikult pöörduvad, viidates farmakodünaamilise aktiivsuse pikemale kestusele võrreldes poolväärtusajaga.

Vaktsiiniuuringud

RA patsientidega läbi viidud kontrolliga kliinilises uuringus, kus ravi alustati kas tofatsitiniibiga 10 mg kaks korda ööpäevas või platseeboga, oli ravivastus gripivaktsiinile mõlemas rühmas sarnane: tofatsitiniib (57%) ja platseebo (62%). Pneumokokk-polüsahhariidvaktsiini puhul oli ravivastust näidanute arv järgmine: 32% patsientidest, kes said nii tofatsitiniibi kui ka MTX-i; 62% patsientidest tofatsitiniibi monoterapia korral; 62% MTX-i monoterapia korral ning 77% platseebo korral. Selle

kliiniline tähendus on teadmata, kuid sarnased tulemused saadi ka eraldiseisvas gripi ning pneumokokk-polüsahhariidvaktsiinide uuringus, kus patsiendid said pikaajaliselt tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas.

RA-ga patsientidega, kes said täiendavalt MTX-i, viidi läbi kontrolliga uuring, kus patsiente immuniseeriti nõrgestatud elusvaktsiiniga (Zostavax®) 2...3 nädalat enne 12-nädalase tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või platseebo ravi algust. Nii tofatsitiniibi kui ka platseeborühmas täheldati 6. nädalal tõendeid humoraalsest ja rakulisest vastusest VZV-le. Need vastused sarnanesid vastustega, mida saadi tervetelt vabatahtlikelt vanuses 50 aastat ja üle selle. Patsiendil, kellel polnud haigusloos *varicella* infektsiooni ning algtasemel puudusid *varicella* vastased antikehad, esines 16 päeva pärast vaktsineerimist *varicella* vaktsiinitüve dissemineerumine. Tofatsitiniibravi katkestati ning patsient paranes pärast ravi standardses annuses viirusevastase ravimiga. Sellel patsiendil esines hiljem jõuline, ehkki hiline humoraalne ja rakuline vastus vaktsiinile (vt lõik 4.4).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

Tofatsitiniibi tõhusust ja ohutust hinnati 6 randomiseeritud topeltpimedas kontrolliga mitmekeskuselises uuringus üle 18-aastastel patsientidel, kellel oli diagnoositud aktiivne RA lähtuvalt Ameerika Reumatoloogiakolledži (*American College of Rheumatology*, ACR) kriteeriumitest. Tabelis 7 on teave uuringu asjakohase ülesehituse ja populatsiooni omaduste kohta.

Tabel 7. III faasi kliinilised uuringud RA patsientidel tofatsitiniibi annustega 5 ja 10 mg kaks korda ööpäevas

Uuringud	Uuring I (ORAL Solo)	Uuring II (ORAL Sync)	Uuring III (ORAL Standard)	Uuring IV (ORAL Scan)	Uuring V (ORAL Step)	Uuring VI (ORAL Start)	Uuring VII (ORAL Strategy)
Patsiendirühm	HMR-IR	HMR-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-iga ravimata ^a	MTX-IR
Kontroll	Platseebo	Platseebo	Platseebo	Platseebo	Platseebo	MTX	MTX, ADA
Taustravi	Puudub ^b	tsHMR-id	MTX	MTX	MTX	Puudub ^b	3 paralleel-rühma: • Tofatsitiniibi monoterapia • Tofatsitiniib+MTX • ADA+MTX
Põhiomadused	Monoterapia	Erinevad tsHMR-id	Aktiivne kontroll (ADA)	Röntgen	TNFi-IR	Monoterapia, aktiivne võrdlusravim (MTX), röntgen	Tofatsitiniib MTX-iga või ilma vs. ADA koos MTX-iga
Ravitud patsientide arv	610	792	717	797	399	956	1146
Uuringu kogukestus	6 kuud	1 aasta	1 aasta	2 aastat	6 kuud	2 aastat	1 aasta
Tõhususe kaastulemusnäitajad ^c	3. kuu: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. kuu: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. kuu: HAQ-DI	6. kuu: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. kuu: HAQ-DI	6. kuu: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 3. kuu: HAQ-DI	3. kuu: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. kuu: mTSS ACR70	6. kuu: ACR50

Uuringud	Uuring I (ORAL Solo)	Uuring II (ORAL Sync)	Uuring III (ORAL Standard)	Uuring IV (ORAL Scan)	Uuring V (ORAL Step)	Uuring VI (ORAL Start)	Uuring VII (ORAL Strategy)
Kohustuslik u platseebolt tofatsitiniibi 5 või 10 mg kaks korda ööpäevas annusele ülemineku aeg	3. kuu	6. kuu (platseebot saavad uuritavad < 20% paranemisega tursunud ja valulike liigete arvus, kes hakkasid saama tofatsitiniibi 3. kuul)			3. kuu	NA	NA

^a. ≤3 iganädalast annust (MTX-iga varem ravimata).

^b. Malaariravimid olid lubatud.

^c Kaastulemusnäitajad: mTSS-i keskmine muutus algtasemega võrreldes; ACR20 või ACR70 vastusega uuritavate protsent; HAQ-DI keskmine muutus algtasemega võrreldes; DAS28-4(ESR) < 2,6 (remissioon) saavutavate uuritavate protsent. mTSS = modifitseeritud Sharpi skoori üldtulemus, ACR20(70) = paranemine Ameerika Reumatoloogiakolledži alusel ≥20% (≥70%), DAS28 = haiguse aktiivsuse skoor 28 liigese põhjal, ESR = erütrotsüütide sadenemiskiirus, HAQ-DI = tervise hindamise küsimustiku puude indeks, HMR = haigust modifitseeriv reumavastane ravim, IR = ebapiisav ravivastus, tsHMR = tavapärase sünteetiline HMR, TNFi = tuumori nekroosi faktori inhibiitor, NA = pole kohaldatav, ADA = adalimumab, MTX = metotreksaat

Ravivastus

ACR-i vastus

Uuringutes ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start ja ORAL Strategy tofatsitiniibravil olnud ACR20, ACR50 ja ACR70 vastuse saavutanud patsientide protsendid on toodud tabelis 8. Kõigis uuringutes saavutasid kas 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas tofatsitiniibi saanud patsiendid platseeboravil olnud patsientidega võrreldes (või Oral Start uuringus ka MTX-ravil olnud patsientidega võrreldes) 3. ja 6. kuuks statistiliselt olulise ACR20, ACR50 ja ACR70 vastuse.

Uuringu ORAL Strategy jooksul olid ravivastused tofatsitiniibile annuses 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX arvuliselt sarnased adalimumabile annuses 40 mg + MTX ja mõlema ravi korral olid ravivastused arvuliselt suuremad kui tofatsitiniibi manustamisel annuses 5 mg kaks korda ööpäevas.

Ravi toime oli patsientidel sarnane, olenemata reumatoidfaktori staatusest, vanusest, soost, rassist või haigusseisundist. Aeg avaldumiseni oli kiire (uuringutes ORAL Solo, ORAL Sync ja ORAL Step juba 2. nädalal) ning vastuse ulatus ravi vältel tugevnes. Nagu ka üldine ACR-i ravivastus tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas saanud patsientidel, paranesid ACR-i ravivastuse kõik komponendid kõigis uuringutes algtasemest alates pidevalt, sh valulike ja tursunud liigete arv, patsiendi ja arsti üldine hinnang, puudeindeksi skoorid, valu hinnang ja CRV võrreldes patsientidega, kes said platseebot koos MTX-iga või muid HMR-e.

Tabel 8. ACR-i ravivastusega patsientide osakaal (%)

ORAL Solo: ebapiisav ravivastus HMR-ile				
Tulemus- näitaja	Aeg	Platseebo N=122	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas monoteraapiana N=241	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas monoteraapiana N=243
ACR20	3. kuu	26	60***	65***
	6. kuu	NA	69	71
ACR50	3. kuu	12	31***	37***
	6. kuu	NA	42	47
ACR70	3. kuu	6	15*	20***
	6. kuu	NA	22	29

ORAL Sync: ebapiisav ravivastus HMR-ile					
Tulemus-näitaja	Aeg	Platseebo + HMR(id) N=158	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + HMR(id) N=312		Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + HMR(id) N=315
ACR20	3. kuu	27	56***		63***
	6. kuu	31	53***		57***
	12. kuu	NA	51		56
ACR50	3. kuu	9	27***		33***
	6. kuu	13	34***		36***
	12. kuu	NA	33		42
ACR70	3. kuu	2	8**		14***
	6. kuu	3	13***		16***
	12. kuu	NA	19		25
ORAL Standard: ebapiisav ravivastus MTX-ile					
Tulemus-näitaja	Aeg	Platseebo	Tofatsitiniib kaks korda ööpäevas + MTX		Adalimumaab 40 mg QOW + MTX
ACR20		N=105	5 mg N=198	10 mg N=197	N=199
	3. kuu	26	59***	57***	56***
	6. kuu	28	51***	51***	46**
	12. kuu	NA	48	49	48
ACR50	3. kuu	7	33***	27***	24***
	6. kuu	12	36***	34***	27**
	12. kuu	NA	36	36	33
ACR70	3. kuu	2	12**	15***	9*
	6. kuu	2	19***	21***	9*
	12. kuu	NA	22	23	17
ORAL Scan: ebapiisav ravivastus MTX-ile					
Tulemus-näitaja	Aeg	Platseebo + MTX N=156	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX N=316		Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX N=309
ACR20	3. kuu	27	55***		66***
	6. kuu	25	50***		62***
	12. kuu	NA	47		55
	24. kuu	NA	40		50
ACR50	3. kuu	8	28***		36***
	6. kuu	8	32***		44***
	12. kuu	NA	32		39
	24. kuu	NA	28		40
ACR70	3. kuu	3	10**		17***
	6. kuu	1	14***		22***
	12. kuu	NA	18		27
	24. kuu	NA	17		26

ORAL Step: ebapiisav ravivastus TNF-i inhibiitorile				
Tulemus-näitaja	Aeg	Platseebo + MTX N=132	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX N=133	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX N=134
ACR20	3. kuu	24	41*	48***
	6. kuu	NA	51	54
ACR50	3. kuu	8	26***	28***
	6. kuu	NA	37	30
ACR70	3. kuu	2	14***	10*
	6. kuu	NA	16	16
ORAL Start: MTX-iga ravimata				
Tulemus-näitaja	Aeg	MTX N=184	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas monoteraapiana N=370	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas monoteraapiana N=394
ACR20	3. kuu	52	69***	77***
	6. kuu	51	71***	75***
	12. kuu	51	67**	71***
	24. kuu	42	63***	64***
ACR50	3. kuu	20	40***	49***
	6. kuu	27	46***	56***
	12. kuu	33	49**	55***
	24. kuu	28	48***	49***
ACR70	3. kuu	5	20***	26***
	6. kuu	12	25***	37***
	12. kuu	15	28**	38***
	24. kuu	15	34***	37***
ORAL Strategy: ebapiisav ravivastus MTX-ile				
Tulemus-näitaja	Aeg	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas N=384	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX N=376	Adalimumab + MTX N=386
ACR20	3. kuu	62,50	70,48†	69,17
	6. kuu	62,84	73,14†	70,98
	12. kuu	61,72	70,21†	67,62
ACR50	3. kuu	31,51	40,96†	37,31
	6. kuu	38,28	46,01†	43,78
	12. kuu	39,31	47,61†	45,85
ACR70	3. kuu	13,54	19,41†	14,51
	6. kuu	18,23	25,00†	20,73
	12. kuu	21,09	28,99†	25,91

* p < 0,05;

** p < 0,001;

*** p < 0,0001 versus. platseebo (versus. MTX uuringus ORAL Start)

† p < 0,05 – tofatsitiniib 5 mg + MTX vs. tofatsitiniib 5 mg uuringus ORAL Strategy (normaalsed p-väärtused, mitmikvõrdluse alusel kohandamata)

QOW = üle ühe nädala, N = analüüsitud uuritavate arv, ACR20/50/70 = paranemine Ameerika

Reumatoloogiakolledži ≥ 20 , 50, 70% põhjal, NA = pole kohaldatav, MTX = metotreksaat.

DAS28-4(ESR) ravivastus

III faasi uuringute patsientidel oli algtasemel keskmine haiguse aktiivsuse skoor (DAS28-4[ESR]) 6,1...6,7. Kaks korda ööpäevas manustatavate 5 mg või 10 mg annustega ravitud patsientidel täheldati 3.kuul olulist vähenemist DAS28-4(ESR) näitajas algtasemega võrreldes (keskmine paranemine) vastavalt 1,8...2,0 ja 1,9...2,2, võrreldes platseeboravil olnud patsientidega (0,7...1,1). Uuringutes

ORAL Step, ORAL Sync ja ORAL Standard DAS28 kliinilise remissiooni (DAS28-4(ESR) < 2,6) saavutanud patsientide osakaalu andmed on näidatud tabelis 9.

Tabel 9. DAS28-4(ESR) < 2,6 remissiooni saavutanud uuritavate arv (%) 3. ja 6. kuul

	Algtase	N	%
ORAL Step: ebapiisav ravivastus TNF-i inhibiitorile			
Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX	3. kuu	133	6
Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX	3. kuu	134	8*
Platseebo + MTX	3. kuu	132	2
ORAL Sync: ebapiisav ravivastus HMR-ile			
Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas	6. kuu	312	8*
Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas	6. kuu	315	11***
Platseebo	6. kuu	158	3
ORAL Standard: ebapiisav ravivastus MTX-ile			
Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX	6. kuu	198	6*
Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX	6. kuu	197	11***
Adalimumaab 40 mg SC QOW + MTX	6. kuu	199	6*
Platseebo + MTX	6. kuu	105	1

* p < 0,05; *** p < 0,0001 vs. platseebo SC = subkutaanne, QOW = üle ühe nädala, N = analüüsitud uuritavate arv, DAS28 = haiguse aktiivsuse skaala 28 liigest, ESR = erütrotsüütide sadenemiskiirus

Radiograafiline ravivastus

Uuringutes ORAL Scan ja ORAL Start hinnati 6. ja 12. kuul liigese struktuuri kahjustuse progresseerumise inhibitsiooni radiograafiliselt ja seda väljendati keskmise muutusena algtasemest mTSS-is ja selle komponentides, erosiooniskoorina ning liigesevalu kitsenemise (*joint space narrowing*, JSN) skoorina.

Uuringus ORAL Scan inhibeeris tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas koos täiendava MTX-iga 6. ja 12. kuul oluliselt rohkem strukturealse kahjustuse progresseerumist võrreldes platseebo pluss MTX-i raviga. Annuses 5 mg kaks korda ööpäevas näitas tofatsitiniib koos MTX-iga sarnast toimet keskmisele strukturealse kahjustuse progresseerumisele (ei ole statistiliselt oluline). Erosiooni ja JSN-i skoori analüüs vastas üldistele tulemustele.

Platseebo pluss MTX-i rühmas ei esinenud 78% patsientidest 6. kuul radiograafilist progressiooni (mTSS muutus ≤ 0,5), võrreldes 89% ja 87% patsientidega, keda raviti vastavalt tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg annusega (pluss MTX) kaks korda ööpäevas (mõlemad olid olulised võrreldes platseebo pluss MTX-iga).

Uuringus ORAL Start inhibeeris tofatsitiniibi monoterapia 6. ja 12. kuul MTX-iga võrreldes oluliselt rohkem strukturealse kahjustuse progresseerumist, nagu esitatud tabelis 10. Tulemus püsis ka 24. kuul. Erosiooni ja JSN-i skoori analüüsid vastasid üldistele tulemustele.

MTX-i rühmas ei esinenud 70% patsientidest 6. kuul radiograafilist progressiooni, võrreldes 83% ja 90% patsientidega, keda raviti vastavalt tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg annusega kaks korda ööpäevas, kusjuures mõlemad olid olulised võrreldes MTX-iga.

Tabel 10. Radiograafilised muutused 6. ja 12. kuul

	ORAL Scan: ebapiisav ravivastus MTX-ile				
	Platseebo + MTX N = 139 Keskmine (SD)^a	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX N = 277 Keskmine (SD)^a	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX Keskmine erinevus võrreldes platseeboga^b (CI)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX N = 290 Keskmine (SD)^a	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX Keskmine erinevus võrreldes platseeboga^b (CI)
mTSS ^c					
Lähteandmed	33 (42)	31 (48)	–	37 (54)	–
6. kuu	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. kuu	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-iga ravimata				
	MTX N = 168 Keskmine (SD)^a	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas N = 344 Keskmine (SD)^a	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas keskmine erinevus MTX-ist^d (CI)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas N = 368 Keskmine (SD)^a	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas keskmine erinevus MTX-ist^d (CI)
mTSS ^c					
Lähteandmed	16 (29)	20 (41)	–	19 (39)	–
6. kuu	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. kuu	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	–0,9 (–1,4; –0,4)	0,0 (1,5)	–1,3 (–1,8; –0,8)

^a SD = standardhälve

^b Erinevus vähimruutude keskmistes – tofatsitiniib miinus platseebo (95% CI = 95% usaldusintervall)

^c 6. ja 12. kuu andmed on keskmine muutus algtasemest

^d Erinevus vähimruutude keskmistes – tofatsitiniib miinus MTX (95% CI = 95% usaldusintervall)

Füüsilise funktsiooni vastus ja tervisega seotud tulemusnäitajad

Tofatsitiniib kas üksi või kombinatsioonis MTX-iga on näidanud füüsilise funktsiooni paranemist mõõdetuna HAQ-DI skooriga. Patsiendid, kes said tofatsitiniibi 5 või 10 mg kaks korda ööpäevas, näitasid platseeboga võrreldes oluliselt suuremat füüsilise funktsiooni paranemist algtasemest 3. kuul (uuringud ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard ja ORAL Step) ning 6. kuul (uuringud ORAL Sync ja ORAL Standard). Tofatsitiniibi 5 või 10 mg kaks korda ööpäevas annust saanud patsiendid näitasid uuringutes ORAL Solo ja ORAL Sync oluliselt suuremat füüsilise funktsiooni paranemist võrreldes platseeboga juba 2. nädalal. Uuringute ORAL Standard, ORAL Step ja ORAL Sync muutus HAQ-DI skooris algtasemega võrreldes on esitatud tabelis 11.

Tabel 11. HAQ-DI LS keskmine erinevus algtasemega võrreldes 3. kuul

Platseebo + MTX	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: ebapiisav ravivastus MTX-ile			
N = 96	N = 185	N = 183	N = 188
–0,24	–0,54***	–0,61***	–0,50***
ORAL Step: ebapiisav ravivastus TNF-i inhibiitorile			
N = 118	N = 117	N = 125	NA
–0,18	–0,43***	–0,46***	NA
Platseebo + HMR(id)	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + HMR(id)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + HMR(id)	
ORAL Sync: ebapiisav ravivastus HMR-ile			
N = 147	N = 292	N = 292	NA
–0,21	–0,46***	–0,56***	NA

*** p < 0,0001, tofatsitiniib versus platseebo + MTX, LS = vähimruudud, N = patsientide arv, QOW = üle ühe nädala, NA = pole kohaldatav, HAQ-DI = tervise hindamise küsimustiku puude indeks

Tervisega seotud elukvaliteeti hinnati lühikese terviseküsimustiku vormi alusel (*Short Form Health Survey*, SF-36). 5 või 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas saavatel patsientidel esines uuringutes ORAL Solo, ORAL Scan ja ORAL Step 3. kuul oluliselt suurem paranemine algtasemest võrreldes platseeboga kõigis 8 valdkonnas, samuti füüsilise komponendi kokkuvõtte ning vaimse komponendi kokkuvõtte skoorides. Uuringus ORAL Scan püsisid keskmised SF-36 paranemisinäidud tofatsitiniibravil olnud patsientidel 12 kuud.

Kurnatusest vabanemist hinnati kõigis uuringutes kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise kurnatuse (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-F) skaalal 3. kuul. Patsiendid, kes said tofatsitiniibi 5 või 10 mg kaks korda ööpäevas, näitasid kõigis 5 uuringus oluliselt suuremat kurnatusest vabanemist algtasemest platseeboga võrreldes. Uuringutes ORAL Standard ja ORAL Scan püsisid keskmised FACIT-F paranemisinäidud tofatsitiniibravil olnud patsientidel 12 kuud.

Une paranemist hinnati kõigis uuringutes 3. kuul uuringu uneskaala (*Medical Outcomes Study Sleep*, MOS-Sleep) uneprobleemide kokkuvõtvate indeksite I ja II abil. Patsiendid, kes said tofatsitiniibi 5 või 10 mg kaks korda ööpäevas, näitasid uuringutes ORAL Sync, ORAL Standard ja ORAL Scan oluliselt suuremat paranemist algtasemest mõlemal skaalal platseeboga võrreldes. Uuringutes ORAL Standard ja ORAL Scan püsisid mõlema skaala keskmised paranemised tofatsitiniibravil olnud patsientidel 12 kuud.

Kliiniliste ravivastuste kestus

Toime kestust hinnati kuni kaheaastase kestusega uuringutes ACR20, ACR50, ACR70 ravivastuste järgi. Keskmise HAQ-DI muudatused ja DAS28-4(ESR) muudatused säilisid mõlemas tofatsitiniibi ravirühmas kuni uuringute lõpuni.

Ühest käimasolevast ja ühest lõpetatud avatud pikaajalisest jätku-uuringust pärinevad ka tõendid tofatsitiniibravi tõhususe püsimisest kuni 7 aastat.

Psoriaatiline artriit

Tofatsitiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus aktiivse PsA-ga (≥ 3 tursunud liigest ja ≥ 3 valulikku liigest) täiskasvanud patsientidel. Patsientidel pidi skriiningvisiidil olema aktiivne naastuline psoriaas. Mõlema uuringu esmased tulemusnäitajad olid ACR20 ravivastuse määr ja HAQ-DI muutus võrreldes ravieelsete näitajatega kolmandal ravikuul.

Uuringus PsA-I (OPAL BROADEN) hinnati 422 patsienti, kelle varasem ravivastus tsHMR-ile (92,7% patsientidest said MTX-i) oli ebapiisav (efektiivsuse puudumise või ravitalumatuse tõttu); 32,7% selles uuringus osalenud ebapiisava ravivastusega patsientidest olid saanud kas enam kui ühte tsHMR-i või ühte tsHMR-i ja sünteetilist sihtmärgistatud HMR-i (ssHMR). Uuringus OPAL BROADEN oli eelnev ravi TNF-i inhibiitoritega keelatud. Kõik patsiendid pidid samaaegselt saama ühte tsHMR-i; 83,9% patsientidest said samaaegselt MTX-i, 9,5% patsientidest said samaaegselt sulfasalasiini ja 5,7% patsientidest said samaaegselt leflunomiidi. PsA haiguse mediaankestus oli 3,8 aastat. Enne ravi algust põdes 79,9% patsientidest entesiiti ja 56,2% daktüliiti. Tofatsitiniibri rühma randomiseeritud patsiendid said tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas; ravi kestis 12 kuud. Platseeborühma randomiseeritud patsiendid viidi kolmandal ravikuul pimemenetlusega üle ühte tofatsitiniibi rühmadest, kus nad hakkasid saama tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas; ravi kestis 12 kuud. Adalimumabirühma (aktiivse võrdlusravimi rühm) randomiseeritud patsientidele manustati 12 kuu jooksul iga kahe nädala järel subkutaanselt 40 mg ravimit.

Uuringus PsA-II (OPAL BEYOND) hinnati 394 patsienti, kes olid lõpetanud TNF-i inhibiitori kasutamise efektiivsuse puudumise või ravitalumatuse tõttu; 36,0%-l oli varasem ebapiisav ravivastus enam kui ühele bioloogilisele HMR-ile. Kõik patsiendid pidid samaaegselt saama ühte tsHMR-i; 71,6% patsientidest said samaaegselt MTX-i, 15,7% patsientidest said samaaegselt sulfasalasiini ja 8,6% patsientidest said samaaegselt leflunomiidi. PsA haiguse mediaankestus oli 7,5 aastat. Enne ravi algust põdes 80,7% patsientidest entesiiti ja 49,2% daktüliiti. Tofatsitiniibri rühma randomiseeritud patsiendid said tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas; ravi kestis 6 kuud. Platseeborühma randomiseeritud patsiendid viidi kolmandal ravikuul pimemenetlusega üle ühte tofatsitiniibi rühmadest, kus nad hakkasid saama tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas; ravi kestis 6 kuud.

Nähud ja sümptomid

Tofatsitiniibri ravi tulemusel paranesid mõned PsA nähud ja sümptomid märkimisväärselt; hindamisel lähtuti ACR20 kriteeriumitest võrreldes platseeboga kolmandal ravikuul. Hinnatud oluliste tulemusnäitajate efektiivsuse näitajad on esitatud tabelis 12.

Tabel 12. Uuringutes OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND kliinilise ravivastuse saavutanud ning ravieelsete näitajatega võrreldes olulise muutusega PsA patsientide osakaal (%)

	Tavapärane sünteetiline HMR: ebapiisava ravivastusega patsiendid ^a (varem TNFi-ravi mitesaanud)			TNFi-ravi: ebapiisava ravivastusega patsiendid ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Ravirühm	Plat- seebo	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas	Adalimumab 40 mg s.c. q2W	Plat- seebo	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas
N	105	107	106	131	131
ACR20					
3. kuu	33%	50% ^{d,*}	52% [*]	24%	50% ^{d,***}
6. kuu	NA	59%	64%	NA	60%
12. kuu	NA	68%	60%	-	-
ACR50					
3. kuu	10%	28% ^{e,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
6. kuu	NA	38%	42%	NA	38%
12. kuu	NA	45%	41%	-	-
ACR70					
3. kuu	5%	17% ^{e,*}	19% [*]	10%	17%
6. kuu	NA	18%	30%	NA	21%
12. kuu	NA	23%	29%	-	-
ΔLEI ^f					
3. kuu	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
6. kuu	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
12. kuu	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
3. kuu	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
6. kuu	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
12. kuu	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
3. kuu	15%	43% ^{d,***}	39% ^{**}	14%	21%
6. kuu	NA	46%	55%	NA	34%
12. kuu	NA	56%	56%	-	-

* Nominaalne $p \leq 0,05$; ** nominaalne $p < 0,001$; *** nominaalne $p < 0,0001$ aktiivravi kasutamisel võrreldes platseeboga kolmandal ravikuul.

Lühendid: BSA = kehapind; ΔLEI = muutus Leedsi entesiidi indeksis võrreldes ravieelsete näitajatega;

ΔDSS = muutus daktüliidi raskuse skooris võrreldes ravieelsete näitajatega; ACR20/50/70 = Ameerika Reumatoloogiakolledži skoori paranemine $\geq 20\%$, 50% , 70% võrra; tsHMR = tavapärane sünteetiline haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim; N = randomiseeritud ja ravitud patsientide arv; NA = pole kohaldatav, kuna platseeboravi andmed ei ole pärast kolmandat ravikuud saadaval ülemineku tõttu platseebolt tofatsitiniibi annusele 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas; s.c. q2w = subkutaanselt üks kord iga kahe nädala järel; TNFi = tuumori nekroosifaktori inhibiitor; PASI = psoriaasist haaratud kehapinna ja haiguse raskuse indeks; PASI75 = $\geq 75\%$ paranemine PASI näitajates.

^a Efektiivsuse puudumisest ja/või talumatusest tingitud ebapiisav ravivastus vähemalt ühele tsHMR-ile.

^b Efektiivsuse puudumisest ja/või talumatusest tingitud ebapiisav ravivastus vähemalt ühele TNFi-le.

^c OPAL BEYOND kestis 6 kuud.

^d Saavutas eelmääratletud vähenevate väärtustega analüüsimisprotseduuri kohaselt globaalselt statistilise tähtsuse p-väärtusel $\leq 0,05$.

^e Saavutas eelmääratletud vähenevate väärtustega analüüsimisprotseduuri kohaselt ACR näitajate (ACR50 ja ACR70) statistilise tähtsuse p-väärtusel $\leq 0,05$.

^f Patsientidel, kelle ravieelne skoor oli > 0 .

^g Patsientidel, kelle ravieelne BSA oli $\geq 3\%$ ja PASI > 0 .

Kolmandal ravikuul olid nii varem TNF-i inhibiitoritega mitteravitud kui ka TNFi-ravile ebapiisava ravivastusega patsientidel, kes said tofatsitiniibravi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, ACR20 saavutamise määr märkimisväärselt kõrgem kui platseeborühmas. Vanuse, soo, rassi, haiguse ravieelse aktiivsuse ja PsA alamtüübi uurimisel erinevusi tofatsitiniibi ravivastustes ei tuvastatud. Mutileeriva

artriidiga või aksiaalse haaratusega patsientide arv oli eesmärgipäraseks hindamiseks liiga väike. Tofatsitiniibravi korral annuses 5 mg kaks korda ööpäevas täheldati statistiliselt olulist ACR20 saavutamise määra juba teisel ravinädalal (esimesel ravi alustamise järgsel hindamisel) võrreldes platseebo kasutamisega.

Uuringus OPAL BROADEN saavutas 26,2% kaks korda ööpäevas tofatsitiniibi 5 mg, 25,5% adalimumabi ja 6,7% platseebot saanud patsientidest kolmandal ravikuul MDA-vastuse (*Minimal Disease Activity* – haiguse minimaalne aktiivsus) (kaks korda ööpäevas manustatud tofatsitiniib 5 mg ravierinevus võrreldes platseeboga oli 19,5% [95% CI: 9,9; 29,1]). Uuringus OPAL BEYOND saavutas 22,9% kaks korda ööpäevas tofatsitiniibi 5 mg ja 14,5% platseebot saanud patsientidest MDA, ehkki kaks korda ööpäevas manustatud tofatsitiniib 5 mg ei saavutanud nominaalset statistilist tähtsust (kolmandal ravikuul oli ravierinevus võrreldes platseeboga 8,4% [95% CI: -1,0; 17,8]).

Radiograafiline ravivastus

Uuringus OPAL BROADEN hinnati struktuurse liigesekahjustuse progresseerumist radiograafiliselt, kasutades van der Heijde modifitseeritud Sharpi skoori üldtulemusi (*modified Total Sharp Score*, mTSS), ning osa radiograafiliselt kinnitatud progressiooniga patsientidest (mTSS suurenemine > 0,5 võrreldes ravieelsete näitajatega) hinnati 12. ravikuul. 12. kuul ei tuvastatud 96%-l kaks korda ööpäevas tofatsitiniibi 5 mg annusega ravitud patsientidest ning 98%-l kord iga kahe nädala järel subkutaanselt adalimumabi 40 mg annusega ravitud patsientidest radiograafiliselt kinnitatud progressiooni (mTSS suurenemine ≤ 0,5 võrreldes ravieelsete näitajatega).

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Füüsilise funktsiooni paranemist hinnati HAQ-DI skooriga. Patsientidel, kes said tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, paranes füüsiline funktsioon kolmandaks kuuks võrreldes ravieelsete näitajatega suuremal määral ($p \leq 0,05$) kui platseeborühmas (vt tabel 13).

Tabel 13. PsA uuringutes OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND täheldatud muutus HAQ-DI-s võrreldes ravieelsete näitajatega

Ravirühm	Vähimruutude keskmine muutus HAQ-DI-s võrreldes ravieelsete näitajatega				
	Tavapärane sünteetiline HMR: ebapiisava ravivastusega patsiendid ^a (varem TNFi-ravi mittesaanud)			TNFi-ravi: ebapiisava ravivastusega patsiendid ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Platseebo	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas	Adalimumab 40 mg s.c. q2W	Platseebo	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas
N	104	107	106	131	129
3. kuu	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
6. kuu	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
12. kuu	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

* Nominaalne $p \leq 0,05$; *** nominaalne $p < 0,0001$ aktiivravi kasutamisel võrreldes platseeboga kolmandal ravikuul.

Lühendid: HMR = haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim; HAQ-DI = tervise hindamise küsimustiku puude indeks; N = kõigi statistilises analüüsis osalenud patsientide arv; s.c. q2w = subkutaanselt üks kord iga kahe nädala järel; TNFi = tuumori nekroosi faktori inhibiitor.

^a Efektiivsuse puudumisest ja/või talumatusest tingitud ebapiisav ravivastus vähemalt ühele tavapärasele sünteetilisele HMR-ile.

^b Efektiivsuse puudumisest ja/või talumatusest tingitud ebapiisav ravivastus vähemalt ühele TNF-i inhibiitorile (TNFi).

^c Saavutas eelmääratletud vähenevate väärtustega analüüsimisprotseduuri kohaselt globaalselt statistilise tähtsuse p -väärtusel $\leq 0,05$.

Kolmandal ravikuul oli HAQ-DI-vastusega (vastus määratletud kui indeksi vähenemine $\geq 0,35$ võrreldes ravieelsete näitajatega) osalejate osakaal uuringutes OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas saanute rühmas vastavalt 53% ja 50%;

platseeborühmas vastavalt 31% ja 28%, ning subkutaanselt iga kahe nädala järel 40 mg adalimumabi saanute rühmas 53% (ainult uuring OPAL BROADEN).

Terviseiga seotud elukvaliteeti hinnati SF-36v2 alusel; väsimuse hindamiseks kasutati FACIT-F skaalat. Patsientidel, kes said uuringutes OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, paranesid SF-36v2 füüsilise funktsiooni näitajad, SF-36v2 füüsilise komponendi summaarne skoor ja FACIT-F skoorid kolmandaks kuuks võrreldes ravieelsete näitajatega suuremal määral (nominaalne $p \leq 0,05$) kui platseeborühmas. Paranemine SF-36v2 ja FACIT-F skoorides võrreldes ravieelsete näitajatega püsis kuuenda ravikuuni (OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND) ning 12. ravikuuni (OPAL BROADEN).

Patsientidel, kes said uuringutes OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, paranes artriidist tingitud valu (hinnatuna visuaalsel analoogskaalal vahemikus 0...100) alates teisest ravinädalast (esimesel ravi alustamise järgsel hindamisel) kuni kolmanda ravikuuni võrreldes ravieelsete näitajatega suuremal määral (nominaalne $p \leq 0,05$) kui platseeborühmas.

Haavandiline koliit

Tofatsitiniibi efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientide (Mayo skoor 6...12 endoskoopia alamskooriga ≥ 2 ja rektaalse veritsuse alamskooriga ≥ 1) ravis hinnati kolmes mitmekesuselises topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus: kaks identset induktsioonravi uuringut (OCTAVE Induction 1 ja OCTAVE Induction 2), millele järgnes üks säilitusravi uuring (OCTAVE Sustain). Uuringusse kaasatud patsientidel oli ebaõnnestunud vähemalt üks konventsionaalne ravi, sh kortikosteroidide, immunomodulaatorite ja/või TNF-inhibiitoriga. Lubatud olid suukaudsete aminosalitsülaatide ja kortikosteroidide samaaegsed stabiilsed annused (prednisooni või samaväärse toimega ravimi ööpäevane annus kuni 25 mg), kusjuures nõutav oli kortikosteroidide annuste järkjärguline vähendamine kuni ravi lõpetamiseni 15 nädala jooksul alates säilitusravi uuringus osalemise alustamisest. Haavandilise koliidi korral manustati tofatsitiniibi monoterapiiana (st ilma bioloogiliste ravimite ja immunosupressantide samaaegse kasutamiseta).

Tabelis 14 on täiendav teave uuringu asjakohase ülesehituse ja populatsiooni omaduste kohta.

Tabel 14. III faasi kliinilised uuringud haavandilise koliidiga patsientidel tofatsitiniibi annustega 5 ja 10 mg kaks korda ööpäevas

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Ravirühmad (randomiseerimise suhe)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas Platseebo (4:1)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas Platseebo (4:1)	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas Platseebo (1:1:1)
Uuringusse kaasatud patsientide arv	598	541	593
Uuringu kestus	8 nädalat	8 nädalat	52 nädalat
Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja	Remissioon	Remissioon	Remissioon
Olulised teised efektiivsuse tulemusnäitajad	Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine	Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine	Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine Püsiv kortikosteroidivaba remissioon ravieelse remissiooniga patsientidel
Varasem ebaõnnestunud ravi TNFi-ga	51,3%	52,1%	44,7%

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Ravirühmad (randomiseerimise suhe)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas Platseebo (4:1)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas Platseebo (4:1)	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas Platseebo (1:1:1)
Varasem ebaõnnestunud kortikosteroidravi	74,9%	71,3%	75,0%
Varasem ebaõnnestunud immunosuppressantravi	74,1%	69,5%	69,6%
Kortikosteroidide ravieelne kasutamine	45,5%	46,8%	50,3%

Lühend: TNFi = tuumori nekroosifaktori inhibiitor.

Lisaks hinnati tofatsitiniibi ohutust ja efektiivsust avatud pikaajalises jätku-uuringus (OCTAVE Open). Uuringus OCTAVE Open osalemise nõuetele vastasid patsiendid, kes lõpetasid ühe induktsioonravi uuringutest (uuring OCTAVE Induction 1 või OCTAVE Induction 2), kuid ei saavutanud kliinilist ravivastust, või patsiendid, kes lõpetasid või katkestasid säilitusravi uuringu (OCTAVE Sustain) ennetähtaegselt ravi ebaõnnestumise tõttu. Patsiendid uuringust OCTAVE Induction 1 või OCTAVE Induction 2, kes ei saavutanud kliinilist ravivastust pärast 8-nädalast osalemist uuringus OCTAVE Open, pidid lõpetama uuringus OCTAVE Open osalemise. Uuringusse OCTAVE Open kaasamiseks oli nõutav ka kortikosteroidide annuste järkjärguline vähendamine.

Induktsioonravi uuringu efektiivsusandmed (OCTAVE Induction 1 ja OCTAVE Induction 2)

Uuringute OCTAVE Induction 1 ja OCTAVE Induction 2 esmane tulemusnäitaja oli 8. nädalal remissioonis olevate patsientide osakaal ja oluline teisene tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kelle limaskesta endoskoopiline pilt oli 8. nädalal paranenud. Remissiooni määratleti kui kliinilist remissiooni (Mayo koondskoor ≤ 2 ilma individuaalse alamskooriga > 1) ja rektaalse veritsuse alamskoori 0. Limaskesta endoskoopilise pildi paranemist määratleti kui endoskoopia alamskoori 0 või 1.

Mõlemas uuringus oli võrreldes platseeboga oluliselt suuremal osal tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas ravitud patsientidest 8. nädalal remissioon, limaskesta paranenud endoskoopiline pilt ja kliiniline ravivastus, nagu näidatud tabelis 15.

Uuringukeskustes hinnatud endoskoopiliste uuringute efektiivsustulemused langesid kokku tsentraalselt läbi viidud endoskoopilistel uuringutel põhinevate hindamistulemustega.

Tabel 15. Efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal 8. nädalal (uuringud OCTAVE Induction 1 ja OCTAVE Induction 2)

	OCTAVE Induction 1			
	Tsentraalne endoskoopilise leiu hindamine		Kohalik endoskoopilise leiu hindamine	
Tulemusnäitaja	Platseebo	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas
	N = 122	N = 476	N = 122	N = 476
Remissioon ^a	8,2%	18,5% [‡]	11,5%	24,8% [‡]
Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine ^b	15,6%	31,3% [†]	23,0%	42,4%*
Limaskesta endoskoopilise pildi normaliseerumine ^c	1,6%	6,7% [‡]	2,5%	10,9% [‡]
Kliiniline ravivastus ^d	32,8%	59,9%*	34,4%	60,7%*
	OCTAVE Induction 2			
	Tsentraalne endoskoopilise leiu hindamine		Kohalik endoskoopilise leiu hindamine	
Tulemusnäitaja	Platseebo	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas
	N = 112	N = 429	N = 112	N = 429
Remissioon ^a	3,6%	16,6% [†]	5,4%	20,7% [†]
Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine ^b	11,6%	28,4% [†]	15,2%	36,4%*
Limaskesta endoskoopilise pildi normaliseerumine ^c	1,8%	7,0% [‡]	0,0%	9,1% [‡]
Kliiniline ravivastus ^d	28,6%	55,0%*	29,5%	58,0%*

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

N = analüüsitud patsientide arv.

^a Esmane tulemusnäitaja: remissiooni määratleti kui kliinilist remissiooni (Mayo skoor ≤ 2 ilma individuaalse alamskooriga > 1) ja rektaalse veritsuse alamskooriga 0.

^b Peamine teisene tulemusnäitaja: limaskesta endoskoopilise pildi paranemist määratleti kui endoskoopia alamskooriga 0 (normaalne või mitteaktiivne haigusseisund) või 1 (erüteem, vaskulaarne muster vähenenud).

^c Limaskesta endoskoopilise pildi normaliseerumist määratleti kui Mayo endoskoopia alamskooriga 0.

^d Kliinilist ravivastust määratleti kui Mayo skoori vähenemist vähemalt ≥ 3 punkti ja 30% võrra võrreldes ravieelsega, millega kaasnes rektaalse veritsuse alamskooriga vähenemine vähemalt ≥ 1 punkti võrra või rektaalse veritsuse absoluutne alamskoor 0 või 1.

Mõlemas patsientide alamrühmas, (nii patsientidel, kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga, kui ka patsientidel, kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoritega), saavutas suurem osa tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas ravitud patsiente 8. nädalal remissiooni ja limaskesta endoskoopilise pildi paranemise võrreldes platseeboga. Ravi erinevus langes kokku mõlemas alamrühmas (tabel 16).

Tabel 16. Patsientide osakaal, kes saavutasid esmased ja olulised teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad 8. nädalal TNF-inhibiitoriga ravi alamrühmas (uuringud OCTAVE Induction 1 ja OCTAVE Induction 2, tsentraalne endoskoopilise leiu hindamine)

OCTAVE Induction 1		
Tulemusnäitaja	Platseebo N = 122	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas N = 476
Remissioon^a		
Kellel varasem ravi TNF-inhibiitoriga ebaõnnestus	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)
Kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga ^b	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine^c		
Kellel varasem ravi TNF-inhibiitoriga ebaõnnestus	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)
Kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga ^b	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)
OCTAVE Induction 2		
Tulemusnäitaja	Platseebo N = 112	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas N = 429
Remissioon^a		
Kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)
Kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga ^b	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine^c		
Kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)
Kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga ^b	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)

TNF = tuumori nekroosifaktor; N = analüüsitud patsientide arv.

^a Remissiooni määratleti kui kliinilist remissiooni (Mayo skoor ≤ 2 ilma individuaalse alamskooriga > 1) ja rektaalse veritsuse alamskooriga 0.

^b Hõlmas varem TNF-inhibiitoriga mitte ravitud patsiente.

^c Limaskesta endoskoopilise pildi paranemist määratleti kui endoskoopia alamskooriga 0 (normaalne või mitteaktiivne haigusseisund) või 1 (erüteem, vaskulaarne muster vähenenud).

Juba kõige varasemal, 2. nädala plaanilisel uuringuviisiidil ja igal sellele järgnenud visiidiil täheldati olulisi erinevusi tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas ja platseebo raviskeemide vahel rektaalse veritsuse ja istesageduse ning osalise Mayo skoori muutuste osas võrreldes ravieelsega.

Säilitusravi (OCTAVE Sustain)

Patsiendid, kes lõpetasid 8 nädalat ühes induktsioonravi uuringutest ja saavutasid kliinilise ravivastuse, randomiseeriti uuesti uuringusse OCTAVE Sustain; 179 patsienti 593-st (30,2%) olid uuringu OCTAVE Sustain alustamisel remissioonis.

Uuringu OCTAVE Sustain esmane tulemusnäitaja oli remissioonis patsientide osakaal 52. nädalal. Kaks olulist teisest tulemusnäitajat olid patsientide osakaal, kelle endoskoopiline pilt oli paranenud 52. nädalal, ja patsientide osakaal, kellel oli püsiv kortikosteroidivaba remissioon nii 24. kui ka 52. nädalal, nende patsientide hulgast, kes olid remissioonis uuringu OCTAVE Sustain alguses.

Võrreldes platseeboga oli nende patsientide osakaal oluliselt suurem nii tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas kui ka tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas ravirühmas, kes saavutasid järgmised tulemusnäitajad 52. nädalal: remissioon, limaskesta endoskoopilise pildi paranemine, limaskesta endoskoopilise pildi normaliseerumine, kliinilise ravivastuse püsimine, ravieelse

remissiooniga patsientide remissioon ja ravieelse remissiooniga patsientide püsiv kortikosteroidivaba remissioon nii 24. kui ka 52. nädalal, nagu näidatud tabelis 17.

Tabel 17. Efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal 52. nädalal (OCTAVE Sustain)

Tulemusnäitaja	Tsentraalne endoskoopilise leiu hindamine			Kohalik endoskoopilise leiu hindamine		
	Platseebo N = 198	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas N = 198	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas N = 197	Platseebo N = 198	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas N = 198	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas N = 197
Remissioon ^a	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine ^b	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
Limaskesta endoskoopilise pildi normaliseerumine ^c	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
Kliinilise ravivastuse püsimine ^d	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Ravieelse remissiooniga patsientide remissioon ^{a,f}	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Ravieelse remissiooniga patsientide püsiv kortikosteroidivaba remissioon nii 24. kui ka 52. nädalal ^{e,f}	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Kortikosteroidivaba remissioon patsientidel, kes võtsid ravieelselt kortikosteroide ^{a, g}	10,9%	27,7% [†]	27,6% [†]	13,9%	32,7% [†]	31,0% [†]

* p < 0,0001; ** p < 0,001; † p < 0,05, tofatsitiniib versus platseebo.

N = analüüsitud patsientide arv.

^a Remissiooni määratleti kui kliinilist remissiooni (Mayo skoor ≤ 2 ilma individuaalse alamskooriga > 1) ja rektaalse veritsuse alamskooriga 0.

^b Limaskesta endoskoopilise pildi paranemist määratleti kui endoskoopia alamskooriga 0 (normaalne või mitteaktiivne haigusseisund) või 1 (erüteem, vaskulaarne muster vähenenud).

^c Limaskesta endoskoopilise pildi normaliseerumist määratleti kui Mayo endoskoopia alamskooriga 0.

^d Kliinilise vastuse püsivust määratleti kui induktsioonravi uuringu (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) ravieelse Mayo skoori ≥ 3 punkti ja ≥ 30% vähenemist, millega kaasnes rektaalse alamskooriga vähenemine ≥ 1 punkti võrra või rektaalse veritsuse alamskooriga 0 või 1. Patsientidel pidi olema ravivastus säilitusravi uuringu OCTAVE Sustain alguses.

^e Püsivat kortikosteroidivaba remissiooni määratleti kui remissiooni ilma kortikosteroide võtmata vähemalt 4 nädalat enne nii 24. nädala kui ka 52. nädala visiiti.

^f N = 59 platseebo; N = 65 tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas; N = 55 tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas.

^g N = 101 platseebo; N = 101 tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas; N = 87 tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas.

Mõlemas patsientide alamrühmas (nii patsientidel, kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga, kui ka patsientidel, kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga) saavutas suurem osa nii tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas kui ka tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ravitud uuringueelse remissiooniga patsiente uuringu OCTAVE Sustain 52. nädalal järgmised tulemusnäitajad: remissioon, limaskesta endoskoopilise pildi paranemine või püsiv kortikosteroidivaba remissioon nii 24. kui ka 52. nädalal (tabel 18). Ilma varasema ebaõnnestunud TNF-inhibiitorravita patsientide alamrühmas oli ravierinevus võrreldes platseeboga sarnane nii tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas kui ka tofatsitiniibi

annuse 10 mg kaks korda ööpäevas korral. Nende patsientide alamrühmas, kellel oli varasem ravi TNF-inhibiitoriga ebaõnnestunud, oli täheldatud ravierinevus võrreldes platseeboga esmaste ja oluliste teiste tulemusnäitajate lõikes numbriliselt 9,7...16,7 protsendi võrra suurem patsientidel, kes said tofatsitiniibi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas, võrreldes nendega, kes said tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas.

Tabel 18. Patsientide osakaal, kes saavutasid esmased ja olulised teised efektiivsuse tulemusnäitajad 52. nädalal TNF-inhibiitoriga ravi alamrühmas (OCTAVE Sustain, tsentraalne endoskoopilise leiu hindamine)

Tulemusnäitaja	Platseebo N = 198	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas N = 198	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas N = 197
Remissioon^a			
Kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga ^b	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine^c			
Kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
Kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga ^b	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)
Ravieelse remissiooniga patsientide püsiv kortikosteroidivaba remissioon nii 24. kui ka 52. nädalal^d			
Kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)
Kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga ^b	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)

TNF = tuumori nekroosifaktor; N = analüüsitud patsientide arv.

^a Remissiooni määratleti kui kliinilist remissiooni (Mayo skoor ≤ 2 ilma individuaalse alamskooriga > 1) ja rektaalse veritsuse alamskooriga 0.

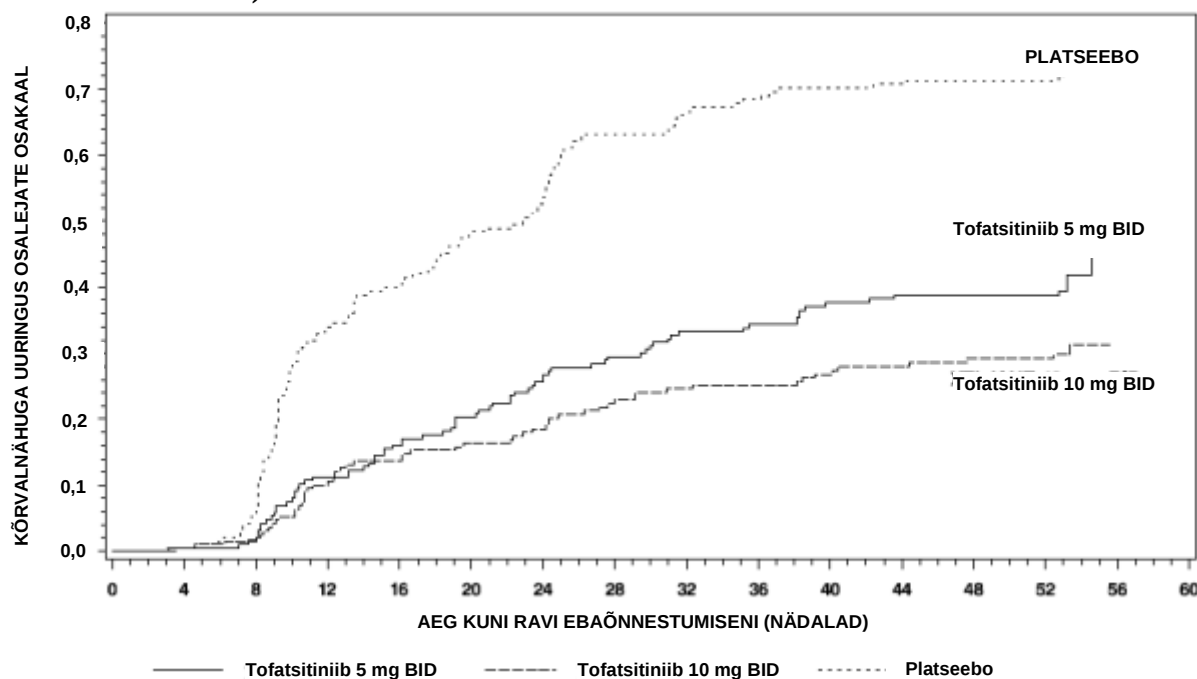
^b Hõlmas varem TNF-inhibiitoriga mitte ravitud patsiente.

^c Limaskesta endoskoopilise pildi paranemist määratleti kui endoskoopia alamskooriga 0 (normaalne või mitteaktiivne haigusseisund) või 1 (erüteem, vaskulaarne muster vähenenud).

^d Püsivat kortikosteroidivaba remissiooni määratleti kui remissiooni ilma kortikosteroidide võtmata vähemalt 4 nädalat enne nii 24. nädala kui ka 52. nädala visiiti.

Ravivastuseta patsientide osakaal mõlemas tofatsitiniibi rühmas oli igas ajapunktis platseebost väiksem, seda isegi juba esimeses ravi ebaõnnestumise hindamise ajapunktis 8. nädalal, nagu näidatud joonisel 2.

Joonis 2. Aeg ravi ebaõnnestumiseni säilitusravi uuringus OCTAVE Sustain (Kaplan-Meieri kõverad)



$p < 0,0001$, tofacitinibi 5 mg kaks korda ööpäevas versus platseebo.

$p < 0,0001$, tofacitinibi 10 mg kaks korda ööpäevas versus platseebo.

BID = kaks korda ööpäevas.

Ravi ebaõnnestumist määratleti kui Mayo skoori suurenemist vähemalt ≥ 3 punkti võrra võrreldes säilitusravi uuringu eelsega, millega kaasneb rektaalse veritsuse alamskoori suurenemine ≥ 1 punkti võrra ja endoskoopia alamskoori suurenemine ≥ 1 punkti võrra, mille tagajärjel on endoskoopia absoluutne alamskoor ≥ 2 , pärast vähemalt 8-nädalast uuringuravi.

Tervise ja elukvaliteediga seotud tulemused

Induktsioonravi uuringutes (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) näitas tofacitinibi annus 10 mg kaks korda ööpäevas võrreldes platseeboga suuremat paranemist võrreldes ravieelsega nii füüsilise tervise komponentide koondskooris (*physical component summary*, PCS) kui ka vaimse tervise komponentide koondskooris (*mental component summary*, MCS) ja mõõdiku SF-36 kõigis kaheksas valdkonnas. Säilitusravi uuringus (OCTAVE Sustain) näitas tofacitinibi annus 5 mg kaks korda ööpäevas või tofacitinibi annus 10 mg kaks korda ööpäevas 24. nädalal ja 52. nädalal suuremat paranemise püsimist võrreldes platseeboga nii PCS- kui ka MCS-skoorides ja mõõdiku SF-36 kõigis kaheksas valdkonnas.

Võrreldes platseeboga näitas tofacitinibi annus 10 mg kaks korda ööpäevas induktsioonravi uuringutes (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) 8. nädalal suuremat paranemist võrreldes ravieelsega nii põletikulise soolehaiguse (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) (soole sümptomid, süsteemne funktsioon, emotsionaalne funktsioon ja sotsiaalne funktsioon) koondskooris ja kõigi nelja valdkonna skoorides. Võrreldes platseeboga näitas tofacitinibi annus 5 mg kaks korda ööpäevas või tofacitinibi annus 10 mg kaks korda ööpäevas säilitusravi uuringus (OCTAVE Sustain) 24. nädalal ja 52. nädalal suuremat paranemise säilitamist nii IBDQ koondskooris kui ka kõigi nelja valdkonna skoorides.

Võrreldes platseeboga täheldati paranemist nii induktsioon- kui ka säilitusravi uuringutes ka Euroopa elukvaliteedi küsimustiku EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) skoorides ning tööjõudluse ja igapäevategevustega toimetuleku halvenemise küsimustiku (*Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI-UC) erinevates valdkondades.

Avatud jätku-uuring (OCTAVE Open)

Patsiendid, kes ei saavutanud kliinilist ravivastust ühes induktsioonravi uuringutest (OCTAVE Induction 1 või OCTAVE Induction 2) pärast 8-nädalast ravi tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas, lubati osalema avatud jätku-uuringus (OCTAVE Open). Pärast täiendavat 8-nädalast ravi tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas uuringus OCTAVE Open saavutasid 53% (154/293) patsientidest kliinilise ravivastuse ja 14% (42/293) patsientidest saavutasid remissiooni.

Ühes induktsioonravi uuringutest (OCTAVE Induction 1 või OCTAVE Induction 2) tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas ravivastuse saavutanud patsientidel, kellel aga ravi ebaõnnestus pärast annuse vähendamist tofatsitiniibi annusele 5 mg kaks korda ööpäevas või pärast ravi katkestamist uuringus OCTAVE Sustain (st olid randomiseeritud platseeborühma), suurendati tofatsitiniibi annust uuringus OCTAVE Open annusele 10 mg kaks korda ööpäevas. Pärast 8-nädalast ravi tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas uuringus OCTAVE Open saavutati remissioon 35% (20/58) patsientidest, kes said uuringus OCTAVE Sustain tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, ja 40% (40/99) patsientidest, kellel uuringus OCTAVE Sustain manustamine katkestati. Uuringus OCTAVE Open saavutasid vastavalt 52% (25/48) ja 45% (37/83) neist patsientidest 12. kuul remissiooni.

Lisaks püsis remissioon uuringu OCTAVE Open 12. kuul 74% (48/65) neist tofatsitiniibi annuses 5 mg saanud patsientidest, kes saavutasid remissiooni uuringu OCTAVE Sustain lõpuks kas tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas või tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada tofatsitiniibiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta juveniilse idiopaatilise artriidi ja haavandilise koliidi näidustuste korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tofatsitiniibi FK-profiili iseloomustab kiire imendumine (plasma tippkontsentratsioon saavutatakse 0,5...1 tunniga), kiire eritumine (poolväärtusaeg ~3 tundi) ning annusest sõltuv süsteemse ekspositsiooni suurenemine. Püsikontsentratsioonid saavutatakse 24...48 tunniga ning kaks korda ööpäevas manustamisel on akumulatsioon väga väike.

Imendumine ja jaotumine

Tofatsitiniib on hästi imenduv ja selle suukaudne biosaadavus on 74%. Tofatsitiniibi koosmanustamine kõrge rasvasisaldusega toiduga ei tekitanud muudatusi AUC-s, C_{max} aga vähenes 32%. Kliinilistes uuringutes manustati tofatsitiniibi kas koos söögiga või ilma.

Pärast intravenooset manustamist on jaotusruumala 87 l. Ligikaudu 40% tsirkuleerivast tofatsitiniibist on seotud plasmavalkudega. Tofatsitiniib seondub peamiselt albumiiniga ega näi seonduvat α 1-happe glükoproteiiniga. Tofatsitiniib jaotub ühtlaselt punaste vereliblede ja plasma vahel.

Biotransformatsioon ja eritumine

Tofatsitiniibi kliirensimehhanismid toimivad ligikaudu 70% ulatuses maksa ainevahetuse ning 30% ulatuses lähteravimi renaalse eritumise kaudu. Tofatsitiniibi ainevahetust vahendab peamiselt CYP3A4, vähesel määral ka CYP2C19. Inimestega läbiviidud radioloogiliselt märgistatud uuringus moodustas üle 65% tsirkuleerivast üldradioaktiivsusest toimeaine muutumata kujul, ülejäänud 35% moodustasid 8 metaboliiti, igäüks neist alla 8% üldradioaktiivsusest. Kõiki metaboliite on täheldatud loomaliikidel ning arvatavalt on neil JAK1/3 inhibeerimisel tofatsitiniibiga võrreldes väiksem kui 10-kordne võime. Inimproovide puhul ei esinenud tõendeid stereokonversiooni kohta. Tofatsitiniibi farmakoloogiline aktiivsus omistatakse lähtemolekulile. Tofatsitiniib ei ole CYP-ide inhibiitor ega indutseerija (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4) ja ei ole uridiin-5'-disfosfo-glükuronosüültransferaaside (UGT) inhibiitor (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7). *In vitro* andmetel on tofatsitiniib MDR1, kuid mitte rinnavähi resistentse valgu

(*breast cancer resistance protein*, BCRP), OATP1B1/1B3 või OCT1/2 substraat, ning ei ole MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ega MRP inhibiitor kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides.

Farmakokineetilised toimed patsientidel

CYP ensüümide ensümaatiline aktiivsus on RA patsientidel kroonilise põletiku tõttu vähenenud. RA patsientidel tofatsitiniibi suukaudne kliirens ajas ei muutu, näidates, et tofatsitiniib ei normaliseeri CYP ensüümide aktiivsust.

Populatsiooni FK analüüs RA patsientidel näitas, et tofatsitiniibi süsteemne ekspositsioon (AUC) äärmuslike kehakaalude (40 kg, 140 kg) juures oli sarnane (kõikumine 5%) 70 kg kehakaaluga patsiendi omale. Eakatel 80-aastastel patsientidel oli hinnanguliselt alla 5% kõrgem AUC kui keskmisel 55-aasta vanusel. Naistel oli hinnanguliselt 7% madalam AUC kui meestel. Lisaks näitavad olemasolevad andmed, et tofatsitiniibi AUC ei erinenud eriti valgete, mustanahaliste ja asiaatidest patsientide puhul. Täheldati ligikaudset lineaarset suhet kehakaalu ja jaotusruumala vahel, mis tähendas kõrgemat tipp- (C_{max}) ja madalamat miinimum- (C_{min}) kontsentratsiooni väiksema kehakaaluga patsientide puhul. Seda erinevust ei peetud aga kliiniliselt oluliseks. Patsientidevaheline varieeruvus (protsentuaalne variatsioonikoefitsient) tofatsitiniibi AUC-s on hinnanguliselt u 27%.

Aktiivse PsA või mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga patsientide populatsiooni FK-analüüsi tulemused olid kooskõlas RA patsientide analüüsitulemustega.

Neerukahjustus

Kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min), keskmise (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) neerukahjustusega uuringus osalejatel oli vastavalt 37%, 43% ja 123% kõrgem AUC võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatega (vt lõik 4.2). Lõpufaasi neeruhaigusega (*end-stage renal disease*, ESRD) uuringus osalejatel oli dialüüsi osa tofatsitiniibi kogukliirensisse suhteliselt väike. Pärast üht 10 mg annust oli ESRD uuringus osalejate keskmine AUC mitte-dialüüsi päeval mõõdetuna ligikaudu 40% (90% usaldusintervallid: 1,5...95%) kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatel. Kliinilistes uuringutes ei hinnatud tofatsitiniibi kasutamist patsientidel, kelle algtaseme kreatiniini kliirens (hinnatud Cockcrofti-Gaulti võrrandiga) oli alla 40 ml/min (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Kerge (Child-Pugh A) ja keskmise (Child-Pugh B) maksakahjustusega uuringus osalejatel oli normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega võrreldes vastavalt 3% ja 65% kõrgem AUC. Kliinilistes uuringutes ei hinnatud tofatsitiniibi kasutamist raske maksakahjustusega uuringus osalejatel (Child-Pugh C) (vt lõigud 4.2 ja 4.4) ega B- või C-hepatiidi suhtes positiivsetel patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid immuun- ja hematopoeetilistele süsteemidele, mille põhjuseks peetakse tofatsitiniibi farmakoloogilisi omadusi (JAK inhibitsiooni). Kliiniliselt olulistes annustes täheldati immunosupressiooni teiseseid toimeid, nt bakteriaalseid ja viirusinfektsioone ning lümfoomi. Lümfoomi täheldati 3-l 8-st täiskasvanud ahvist tofatsitiniibi 6- või 3-kordsel kliinilise ekspositsiooni tasemel (seondumata AUC inimestel annuses 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas) ning 0-l 14-st noorest ahvist 5- või 2,5-kordsel kliinilise ekspositsiooni tasemel (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas). Lümfoomi osas oli ahvide ekspositsioon kõrvaltoimete mittetäheldamise tasemel (*no observed adverse effect level*, NOAEL) ligikaudu 1- või 0,5-kordsel kliinilise ekspositsiooni tasemel (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas). Teised leiud annustel, mis ületasid inimeste ekspositsiooni, hõlmasid toimeid hepaatilisele ja gastrointestinaalsele süsteemile.

Tofatsitiniib ei ole rea *in vitro* ja *in vivo* geenimutatsioonide ja kromosoomihälvete katsete alusel mutageenne ega genotoksiline.

Tofatsitiniibi kantserogeenset potentsiaali hinnati 6-kuulises rasH2 transgeenses hiire kantserogeensuse uuringus ja 2-aastases roti kantserogeensuse uuringus. Tofatsitiniib ei olnud hiirtele kantserogeenne kogustes, mis ületasid kuni 38 või 19 korda kliinilise ekspositsiooni taseme (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas). Rottidel täheldati healoomulisi munandite interstitsiaalseid (Leydigi) rakutuumoreid; healoomulisi Leydigi rakutuumoreid rottidel ei seostata Leydigi rakutuumorite riskiga inimestel. Emastel rottidel täheldati kliinilise ekspositsiooni taset (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas) kuni 83 või 41 korda ja rohkem ületavates kogustes hibernoome (pruuni rasvkoe maliigsust). Emastel rottidel täheldati kliinilise ekspositsiooni taset (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas) 187 või 94 korda ületavates kogustes healoomulisi tümoome.

Tofatsitiniib leiti olevat rottidele ja küülikutele teratogeenne ning see mõjutab emaste rottide fertiilsust (vähenenud tiinuse määr; kollakeha, implanteerimiskohtade ja elujõuliste loodete vähenemine; varaste resorptsioonide arvu tõus), poegimist ning sünnieelset ja -järgset arengut. Tofatsitiniib ei mõjutanud isaste loomade fertiilsust, sperma liikuvust ega sperma kontsentratsiooni. Tofatsitiniib eritus lakteerivate rottidel emapiima kontsentratsioonidel, mis ületavad ligikaudu 2-kordselt seerumi kontsentratsiooni 1...8 tundi pärast annustamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos
laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos
magneesiumstearaat

Tableti kate

hüpromelloos 6cP (E464)
titaandioksiid (E171)
laktoosmonohüdraat
makrogool 3350
triatsetiin (E1518)
FD&C sinine nr 2 / indigokarmiin alumiiniumlakk (E132) (ainult 10 mg tugevus)
FD&C sinine nr 1 / briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133) (ainult 10 mg tugevus)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Hoida originaalpudelis ja/või -blistris, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

HDPE pudelid silikageelist desikandi ja lapsekindla korgiga, mis sisaldavad 60 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiiniumfooliumist / PVC alumiiniumfooliumist blistrid, mis sisaldavad 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 56, 112 või 182 õhukese polümeerikattega tabletti.

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

HDPE pudelid silikageelist desikandi ja lapsekindla korgiga, mis sisaldavad 60 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiiniumfooliumist / PVC alumiiniumfooliumist blistrid, mis sisaldavad 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 56, 112 või 182 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. märts 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab enne XELJANZi turule toomist igas liikmesriigis kooskõlastama selle liikmesriigi pädeva ametiga õppeprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teavituskanalid, teabe levitamise viisid ja programmi muud aspektid.

Programmi põhieesmärk on juhtida tähelepanu ravimiga seotud riskidele, eriti mis puudutab raskeid infektsioone, *herpes zoster*'it tuberkuloosi (TB) ja teisi oportunistlikke infektsioone, pahaloomulisi kasvaja, seedetrakti perforatsioone, interstitsiaalset kopsuhaigust ja kõrvalekaldeid laboratoorseses analüüsides.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus XELJANZ turule tuuakse, kõikide eeldatavalt XELJANZi määravate või kasutavate tervishoiutöötajate varustamise järgmiste teavitusmaterjalidega:

- Arsti õppematerjalid
- Patsiendi teabematerjalid

- **Arsti õppematerjal** peab sisaldama:
 - Ravimi omaduste kokkuvõte
 - Juhend tervishoiutöötajatele
 - Kontrollkaart ravimit määravatele arstidele
 - Patsiendi teabekaart
 - Viide õppematerjalide ja patsiendi teabekaardi veebilehele
- **Juhend tervishoiutöötajatele** peab sisaldama järgmisi olulisi sõnumeid:
 - Oluline riskiminimeerimise lisameetmena ettenähtud materjalides käsitletud informatsioon ravimi ohutuse kohta (nt. tõsidus, raskusaste, sagedus, aeg avaldumiseni, kõrvaltoime pöördumus, kui asjakohane)
 - Detailne riskiminimeerimise lisameetmena ettenähtud materjalides käsitletud kirjeldus suurema riskiga populatsiooni kohta (nt vastunäidustuse, riski faktorid, teatud ravimitega koosmanustamise riskid)
 - Detailne riskiminimeerimise lisameetmena ettenähtud materjalides käsitletud kirjeldus kuidas minimeerida ravimiga seotud ohte läbi vastava täiendava jälgimise (nt mida teha, mida mitte teha ja keda võivad erinevad olukorrad kõige suurema tõenäosusega mõjutada, nt millal vähendada annust või lõpetada ravimi määramine/manustamine, kuidas ravimit manustada, millal vähendada/suurendada annust vastavalt analüüsitulemustele, haigusnähtude ja -sümptomitele)
 - Peamine sõnum patsientide nõustamisel
 - Juhend kuidas tegeleda võimalike kõrvaltoimetega
 - Teave BSRBR, ARTIS, RABBIT ja BIODABASER ning haavandilise koliidi registrite kohta ja nende tähtsus
- **Ravimit määravatele arstidele mõeldud kontrollkaart** peab sisaldama järgmisi olulisi sõnumeid:
 - Analüüside nimekiri, mida tuleb teostada patsiendi esmase sõeluuringu käigust
 - Vaktsineerimised, mis tuleb teha enne ravi alustamist
 - Olulised kaasnevad haigused, mis vajavad ettevaatust XELJANZi ravi puhul ning tingimused millal XELJANZi manustada ei tohi
 - Samaaegselt manustavate ravimite nimekiri, mille koosmanustamine XELJANZiga pole sobiv
 - Vajadus rääkida patsientidega XELJANZi kasutamisega seotud riskidest, eriti mis puudutab infektsioone, *herpes zoster*'it, tuberkuloosi (TB) ja teisi oportunistlikke infektsioone, pahaloomulisi kasvaja, seedetrakti perforatsioone, interstitsiaalset kopsuhaigust ja kõrvalekaldeid laboratoorsetes analüüsides
 - Vajadus patsiente tähelepanelikult jälgida üldtoodud riskide varaseks leidmiseks mis tahes haigusnähtude ja -sümptomite esinemise ning laborianalüüsides kõrvalekallete osas
- **Patsiendi teabekaart** peab sisaldama järgmisi olulisi sõnumeid:
 - Hoiatussõnum tervishoiutöötajatele, kes ravivad patsienti ükskõik millal, k.a erakorralistes olukordades, et patsient saab ravi XELJANZiga
 - Ravi XELJANZiga võib suurendada infektsioonide ja mittemelanoomse nahavähi riske
 - Patsiendid peavad informeerima arste kui nad plaanivad end vaktsineerida või plaanivad rasestumist
 - Järgnevad ravimi ohutusega seotud nähud ja sümptomid ning millal pöörduda meditsiinitöötaja poole: infektsioonid, *herpes zoster*'i reaktivatsioon, mittemelanoomne nahavähk, transaminaaside tõus ja ravimist põhjustatud võimalik maksakahjustus, seedetrakti perforatsioon, interstitsiaalne kopsuhaigus, suurenenud immunosupressioon kasutamisel koos bioloogiliste ravimitega ja immunosupressantidega (kaasaarvatud B lümfotsüütide arvu mõjutavad ravimid), kõrvaltoimete riski suurenemine kui XELJANZi

manustatakse koos MTX-iga, XELJANZi ekspositsiooni tõus koosmanustamisel CYP3A4 ja CYP2C19 inhibiitoritega, toime rasedusele ja lootele, kasutamine imetamise ajal, mõju vaksineerimise tõhususele ja vaksineerimine elusa/nõrgestatud vaktsiiniga.

- o Ravi määranud arsti kontaktandmed
- **Veebileht** peab sisaldama:
 - o Õppematerjalid digitaalformaadis
 - o Patsiendi teabekaart digitaalformaadis
- **Patsiendi infopakett** peab sisaldama:
 - o Pakendi infoleht
 - o Patsiendi teabekaart

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**5 MG BLISTERPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tofatsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 5 mg tofatsitiniibi (tofatsitiniibtsitraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 õhukese polümeerikattega tabletti
112 õhukese polümeerikattega tabletti
182 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1178/003 – 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1178/004 - 182 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1178/014 - 112 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xeljanz 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 5 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDELE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tofatsitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E, T, K, N, R, L, P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**5 MG PUDELI VAHETU PAKENDI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tofatsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 5 mg tofatsitiniibi (tofatsitiniibtsitraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/17/1178/001 - 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1178/002 - 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xeljanz 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**10 MG BLISTERPAKENDI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tofatsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 10 mg tofatsitiniibi (tofatsitiniibtsitraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 õhukese polümeerikattega tabletti
112 õhukese polümeerikattega tabletti
182 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/17/1178/007 – 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1178/008 – 112 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1178/009 – 182 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xeljanz 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 10 MG ÕHUKESSE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDELE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tofatsitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E, T, K, N, R, L, P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**10 MG PUDELI VAHETU PAKENDI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tofatsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 10 mg tofatsitiniibi (tofatsitiniibtsitraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/17/1178/005 - 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1178/006 - 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xeljanz 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile
XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tofatsitiniib

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Lisaks sellele infolehele annab arst teile ka patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalat informatsiooni, millest peate teadlik olema enne XELJANZ-i võtmist ja XELJANZ-ravi ajal. Kandke seda patsiendi teabekaarti endaga kaasas.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on XELJANZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne XELJANZ-i võtmist
3. Kuidas XELJANZ-i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas XELJANZ-i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on XELJANZ ja milleks seda kasutatakse

XELJANZ on ravim, mis sisaldab toimeainet tofatsitiniib.

XELJANZ-i kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- reumatoidartriit,
- psoriaatiline artriit,
- haavandiline koliit.

Reumatoidartriit

XELJANZ-i kasutatakse täiskasvanud patsientidel, kellel on keskmine kuni raske aktiivne reumatoidartriit, pikaajaline haigus, mis põhjustab peamiselt valu ja turseid teie liigestes.

XELJANZ-i kasutatakse koos metotreksaadiga kui eelnev reumatoidartriidi ravi ei olnud piisav või hästi talutav. XELJANZ-i võib võtta ka ainuravimina juhtudel, kui ravi metotreksaadiga ei taluta või ravi metotreksaadiga ei ole soovitatav.

XELJANZ vähendab tõestatult valu ja liigeste paistetust ja parandab igapäevategevuste sooritamise võimet, kui seda võetakse üksi või koos metotreksaadiga.

Psoriaatiline artriit

XELJANZ-i kasutatakse psoriaatiliseks artriidiks nimetatava haigusseisundi raviks. Nimetatud seisund kujutab endast põletikulist liigesehaigust, millega kaasneb sageli psoriaas. Kui teil on aktiivne psoriaatiline artriit, antakse teile kõigepealt mõnda teist ravimit psoriaatilise artriidi raviks. Kui teie ravivastus ei ole piisav või kui te ei talu ravimit, võidakse teie aktiivse psoriaatilise artriidi nähtude ja sümptomite raviks ning igapäevaste toimingute tegemise hõlbustamiseks määrata XELJANZ-i.

XELJANZ*i* kasutatakse koos metotreksaadiga aktiivse psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientide raviks.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus. XELJANZ*i* kasutatakse haavandilise koliidi nähtude ja sümptomite leevendamiseks, kui teie ravivastus varasemale haavandilise koliidi ravile ei olnud piisav või teil esines selle suhtes talumatust.

2. Mida on vaja teada enne XELJANZ*i* võtmist

Ärge võtke XELJANZ*i*:

- kui olete tofatsitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui teil on raske infektsioon, nt vereringeinfektsioon või aktiivne tuberkuloos
- kui teid on teavitatud, et teil on raske maksahaigus, sh tsirroos (maksa sidekoestumine)
- kui te olete rase või imetate

Ärge võtke XELJANZ*i* 10 mg kaks korda ööpäevas kui teil on alljärgnevad piiravad tingimused:

- te võtate kombineeritud suukaudseid kontratseptiive või saate hormoonasendusravi
- teil on südamepuudulikkus (kui teie süda ei tööta nii nagu peaks)
- teil on verehüübed veenides
- teil on vähk
- teil on tulemas või hiljuti olnud suur kirurgiline operatsioon

Kui te ei ole mistahes ülaltoodud teabes kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne XELJANZ*i* võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on infektsioon või infektsiooni sümptomid, nt palavik, higistamine, külmavärinad, lihasvalud, köha, hingamisraskused, röga teke või selle muutused, kehakaalu langus, soe, punetav või valulik nahk või haavandid kehal, raskused või valu neelamisel, kõhulahtisus või kõhuvalu, põletustunne urineerimisel või tavalisest sagedasem urineerimine, suur väsimustunne
- kui teil on mõni haigusseisund, mis suurendab teie infektsiooniohtu (nt diabeet, HIV/AIDS või nõrk immuunsüsteem)
- kui teil on olnud mõni infektsioon, teid ravitakse mõne infektsiooni vastu või teil on korduma kippuvad infektsioonid. Teavitage oma arsti viivitamatult, kui te tunnete end halvasti. XELJANZ võib vähendada teie organismi infektsioonidele reageerimise võimet ja põhjustada olemasoleva infektsiooni ägenemist või suurendada uue infektsiooni tekke ohtu
- kui teil on või on olnud tuberkuloos või te olete olnud lähedases kontaktis tuberkuloosi põdeva isikuga. Teie arst testib teid enne XELJANZ-ravi alustamist tuberkuloosi suhtes ja võib ravi kestel testi korrata
- kui teil on krooniline kopsuhaigus
- kui teil on maksaprobleeme
- kui teil on või on olnud B- või C-hepatiit (maksa mõjutavad viirused). Viirus võib XELJANZ*i* võtmise ajal aktiveeruda. Teie arst võib teha enne XELJANZ-ravi algust ja ravi ajal hepatiidi määramiseks vereanalüüse
- kui teil on olnud mõnda tüüpi vähkkasvaja. XELJANZ võib suurendada teatud tüüpi vähkide tekkeriski. XELJANZ*i*ga ravitavatel patsientidel on teatatud lümfoomidest ja teistest vähkkasvajatest (nt kopsu-, rinnavähk, melanoom, eesnäärme- ja pankreasevähk). Kui teil tekib XELJANZ*i* võtmise ajal vähkkasvaja, otsustab arst, kas XELJANZ*i* ravi tuleb lõpetada
- kui teid ohustab nahavähi suurenenud tekkerisk, võib teie arst soovitada XELJANZ*i* võtmise ajal nahka perioodiliselt kontrollida
- kui teil on olnud divertikuliit (üks jämesoolepõletiku tüüpidest) või mao-või soolehaavandid (vt lõik 4)
- kui teil on neeruprobleeme

- kui te planeerite end vaksineerida, siis rääkige sellest oma arstiga. XELJANZi võtmise ajal ei tohi teatud tüüpi vaktsiine kasutada. Enne XELJANZi võtmise alustamist peate uuendama kõiki soovituslikke vaksineerimisi. Teie arst otsustab, kas vajate *herpes zoster*'i vastast vaktsiini
- kui teil on südameprobleeme, kõrgevererõhutõbi või kõrge kolesteroolitase

On teatatud XELJANZiga ravitud patsientidest, kellel on tekkinud verehüübed. Rääkige oma arstiga kui te suitsetate. Ta hindab ka seda, kas teie kehakaal, vanus või liikumisprobleemid mõjutavad teie verehüüvete tekkimise riski.

Täiendavad jälgimisanalüüsid

Teie arst peab tegema vereanalüüsid, enne kui hakkate XELJANZi võtma, 4...8 nädalat pärast ravi algust ning seejärel iga 3 kuu tagant, et teha kindlaks, kas teie vere valgeliblede (neutrofiilide või lümfotsüütide) või vere punaliblede arv on madal (aneemia).

Te ei tohi XELJANZi võtta, kui teie vere valgeliblede (neutrofiilide või lümfotsüütide) või punaliblede arv on liiga madal. Kui vaja, võib teie arst teie XELJANZ-ravi katkestada, et vähendada infektsiooni (vere valgeliblede arv) või aneemia (vere punaliblede arv) riski.

Teie arst võib teha ka muid analüüse, näiteks kontrollida teie vere kolesteroolitaset või jälgida teie maksa seisundit. Teie arst peab teie kolesteroolitaset kontrollima 8 nädalat pärast seda, kui hakkate XELJANZi võtma. Teie arst peab teie maksa seisundit perioodiliselt kontrollima.

Eakad

65-aastastel ja vanematel inimestel esineb kõrgem infektsioonide esinemissagedus. Rääkige kohe oma arstile, kui märkate mingeid infektsioonidele iseloomilikke sümptomeid.

Asiaatidest patsiendid

Jaapani ja Korea päritolu patsientidel esineb sagedamini vöötohatis. Rääkige oma arstile, kui märkate oma nahal valulikke villoid.

Teil võib olla ka suurem teatud kopsuprobleemide oht. Rääkige oma arstile, kui teil tekivad hingamisraskused.

Lapsed ja noorukid

XELJANZi ei soovitata alla 18-aastastele lastele ega noorukitele. XELJANZi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud.

Muud ravimid ja XELJANZ

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Reumatoidartriidi ravis võib XELJANZi kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või mõnedel juhtudel üksi. Reumatoidartriidi ravis täheldati XELJANZi üksi kasutamisel üldiselt vähem kõrvaltoimeid.

Teatud ravimeid ei tohi koos XELJANZiga võtta. XELJANZiga koos võtmisel võivad need muuta XELJANZi sisaldust teie organismis ning XELJANZi annust võib olla vaja kohandada. Öelge kindlasti oma arstile, kui kasutate (suukaudseid) ravimeid, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid:

- antibiootikumid, nt klaritromütsiin ja rifampitsiin, millega ravitakse bakteriaalseid infektsioone
- flukonasool, ketokonasool, klotrimasool, itrakonasool ja vorikonasool, millega ravitakse seeninfektsioone

XELJANZi ei ole soovitatav kasutada koos ravimitega, mis pärsvad immuunsüsteemi, sh nn bioloogiliste (antikeha) sihttravimitega, nagu ravimid, mis inhibeerivad tuumori nekroosifaktorit, interleukiin-17, interleukiin-12/interleukiin-23, integriinivastased ravimid ning tugevate keemiliste

immunosupressantidega, sh asatiopriin, merkaptopuriin, tsüklosporiin ja takroliimus. XELJANZ-i võtmine koos nende ravimitega võib suurendada kõrvaltoimete, sh infektsiooni tekkeriski.

Raskeid infektsioone võib esineda sagedamini neil, kes võtavad ka kortikosteroide (nt prednisoon).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete fertiilses eas naine, peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit nii XELJANZ-ravi ajal kui ka vähemalt 4 nädalat pärast viimase ravimiannuse manustamist.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. XELJANZ-i ei tohi kasutada raseduse ajal. Öelge oma arstile kohe, kui te XELJANZ-i võtmise ajal rasestute.

Kui te võtate XELJANZ-i ja imetate last, peate imetamise lõpetama, kuni olete oma arstiga rääkinud XELJANZ-ravi lõpetamisest.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

XELJANZ ei mõjuta või mõjutab vähesel määral autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

XELJANZ sisaldab laktoosi

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 59 mg laktoosi igas tabletis ja XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 119 mg laktoosi igas tabletis. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas XELJANZ-i võtta

Selle ravimi kirjutab teile välja ja jälgib selle kasutamist erialaarst, kes teab, kuidas teie haigusseisundit ravida.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Reumatoidartriit

- Soovitatav annus on 5 mg kaks korda ööpäevas.

Psoriaatiline artriit

- Soovitatav annus on 5 mg kaks korda ööpäevas.

Haavandiline koliit

- Soovitatav annus on 10 mg kaks korda ööpäevas 8 nädala jooksul, millele järgneb 5 mg kaks korda ööpäevas.
- Teie arst võib otsustada pikendada algset ravi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas veel 8 nädalaks (kokku 16 nädalat), millele järgneb 5 mg kaks korda ööpäevas.
- Teie arst võib otsustada lõpetada XELJANZ-ravi, kui XELJANZ ei avalda teile toimet 16 nädala jooksul.
- Patsientide puhul, kes on eelnevalt võtnud haavandilise koliidi ravimiseks bioloogilisi ravimeid (nt organismis tuumori nekroosifaktori tegevust blokeerivad ravimid) ja kellele need ravimid ei avaldanud toimet, võib arst otsustada jätkata annusega 10 mg kaks korda ööpäevas. Teie arst annab teile teada, kui see kohaldub teile.
- Kui säilitusravi XELJANZiga annuses 5 mg kaks korda ööpäevas ei avaldanud teile toimet, võib teie arst otsustada suurendada annust 10 mg-ni kaks korda ööpäevas.
- Kui teie ravi katkestatakse, võib teie arst otsustada teie ravi uuesti alustada.

Püüdke võtta oma tablett iga päev samal ajal (üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul).

Teie arst võib vähendada annust, kui teil on maksa- või neeruprobleemid või kui teile on välja kirjutatud teatud muud ravimid. Kui teie vereanalüüsid näitavad vere valge- või punaliblede arvu vähenemist, võib arst ravi kas ajutiselt või lõplikult peatada.

XELJANZ on suukaudseks manustamiseks. Te võite XELJANZi võtta nii koos toiduga või ilma.

Kui te võtate XELJANZi rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate rohkem tablette kui ette nähtud, rääkige sellest **viivitamatult** oma arstile või apteekrile.

Kui te unustate XELJANZi võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine tablett tavalisel ajal ja jätkake samal viisil.

Kui te lõpetate XELJANZi võtmise

Ärge lõpetage XELJANZi võtmist oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned võivad olla tõsised ja vajada arstiabi.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Harvadel juhtudel võivad infektsioonid olla eluohtlikud.

Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest.

Tõsiste infektsioonide (sage) tunnused on muu hulgas

- palavik ja külmavärinad
- köha
- villid nahal
- kõhuvalu
- püsivad peavalud

Allergiliste reaktsioonide (harv) tunnused on muu hulgas

- pitsitustunne rindkeres
- vilistav hingamine
- raske pearinglus või uimasus
- huulte-, keele- või kõriturse
- nõgestõbi (sügelus või nahalööve)

Kõhu- ja sooleprobleemide (aeg-ajalt: haavandid maos või soolestikus) tunnused on muu hulgas

- palavik
- kõhu- või ülakõhuvalu
- veri väljaheites
- seletamatud muutused sooletühjendamisharjumustes

Haavandid maos või soolestikus tekivad kõige sagedamini inimestel, kes võtavad lisaks mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid või kortikosteroide (nt prednisoon).

Muud kõrvaltoimed, mida on täheldatud XELJANZi manustamisel, on loetletud allpool.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st): kopsuinfektsioon (kopsupõletik ja bronhiit), vöötohatis (*herpes zoster*), nina-, kurgu- või ninaneelupõletik

(nasofarüngiit), gripp, sinusiit, põiepõletik (tsüstiit), kurguvalu (farüngiit), lihasensüümide aktiivsuse tõus veres (viitab lihase probleemidele), kõhuvalu (mis võib tuleneda maoseina põletikust), oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus, seedehäired, liigesnihestus, vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), palavik, kurnatus (väsimus), labajalgade ja käelabade paistetus, peavalu, kõrge vererõhk (hüpertensioon), köha, nahalööve.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st): tuberkuloos, neeruinfektsioon, nahainfektsioon, *herpes simplex* või külmavillid (huuleohatis), vere valgeliblede arvu vähenemine, maksaensüümide aktiivsuse tõus veres (viitab maksaprobleemidele), vere kreatiniinitaseme tõus (võimalik sümptom neeruprobleemidele), kolesteroolitaseme tõus, kehakaalu tõus, dehüdratsioon (veepuudus), lihasevenitus, lihase- ja liigesevalu, tendoniit, liigeste paistetus, ebatavalised tunnetused, unehäired, siinuste ummistus (ninakinnisus), hingeldus või hingamisraskused, nahapunetus, sügelus, rasvmaks, valulik väikeste soole limaskesta sopistuste põletik (divertikuliit), viirusinfektsioonid, soolestikku mõjutavad viirusinfektsioonid, teatud tüüpi nahavähid (mittemelanoomsed).

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st): vereinfektsioon (sepsis), luid ja muid organeid hõlmav tuberkuloos (dissemineerunud tuberkuloos), muud ebatavalised infektsioonid, liigeseinfektsioonid.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): aju ja selgroogu hõlmav tuberkuloos, meningiit.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas XELJANZi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate tablettidel nähtavaid kahjustusi (nt tabletid on purunenud või värvi muutnud).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida XELJANZ sisaldab

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tablett

Toimeaine on tofatsitiniib.

- Iga 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg tofatsitiniibi (tofatsitiniibtsitraadina).
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2), naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, hüpromelloos 6cP (E464), titaandioksiid (E171),

makrogool 3350 ja triatsetiin (E1518).

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tablett

Toimeaine on tofatsitiniib.

- Iga 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg tofatsitiniibi (tofatsitiniibtsitraadina).
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2), naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, hüpromelloos 6cP (E464), titaandioksiid (E171), makrogool 3350, triatsetiin (E1518), FD&C sinine nr 2 / indigokarmiin alumiiniumlakk (E132) ja FD&C sinine nr 1 / briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133).

Kuidas XELJANZ välja näeb ja pakendi sisu

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tablett on valge ja kujult ümmargune.

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tablett on sinine ja kujult ümmargune.

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tabletid on saadaval blistritena, mis sisaldavad 14 tabletti. Iga pakend sisaldab 56, 112 või 182 tabletti ja iga pudel sisaldab 60 või 180 tabletti.

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tabletid on saadaval blistritena, mis sisaldavad 14 tabletti. Iga pakend sisaldab 56, 112 või 182 tabletti ja iga pudel sisaldab 60 või 180 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel : + 35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.