

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 5 mg filmom obložene tablete
XELJANZ 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

XELJANZ 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 5 mg sadrži 5 mg tofacitiniba u obliku tofacitinibcitrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 59,44 mg laktoze.

XELJANZ 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 10 mg sadrži 10 mg tofacitiniba u obliku tofacitinibcitrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 118,88 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Tofacitinib 5 mg filmom obložene tablete

Bijela, okrugla tableta promjera 7,9 mm, s utisnutim znakom „Pfizer“ na jednoj strani i „JKI 5“ na drugoj strani.

Tofacitinib 10 mg filmom obložene tablete

Plava, okrugla tableta promjera 9,5 mm, s utisnutim znakom „Pfizer“ na jednoj strani i „JKI 10“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Tofacitinib je u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih bolesnika koji su na liječenje jednim ili više antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti imali neadekvatan odgovor ili ih nisu podnosili. Tofacitinib se može davati kao monoterapija kada se MTX ne podnosi ili kada liječenje MTX-om nije prikladno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Psorijatični artritis

Tofacitinib je u kombinaciji s MTX-om indiciran za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa (engl. *psoriatic arthritis*, PsA) u odraslih bolesnika koji su imali neadekvatan odgovor ili nisu podnosili prethodno liječenje antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti (engl. *disease modifying antirheumatic drug*, DMARD) (vidjeti dio 5.1).

Ulcerozni kolitis

Tofacitinib je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa (engl. *ulcerative colitis*, UC) u odraslih bolesnika koji su na liječenje konvencionalnom terapijom ili biološkim lijekom imali neadekvatan odgovor, izgubili odgovor ili ta liječenja nisu podnosili (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je tofacitinib indiciran.

Doziranje

Reumatoidni artritis i psorijatični artritis

Preporučena doza je 5 mg primijenjeno dva puta dnevno.

Prilagodba doze

Kada se koristi u kombinaciji s MTX-om, prilagodba doze nije potrebna.

Ulcerozni kolitis

Preporučena doza je 10 mg i uzima se peroralno dva puta dnevno za uvodno liječenje tijekom 8 tjedana, dok se 5 mg uzima dva puta dnevno za održavanje.

U bolesnika koji ne ostvare adekvatnu terapijsku korist do 8. tjedna, uvodna doza od 10 mg dva puta dnevno može se produžiti dodatnih 8 tjedana (ukupno 16 tjedana), nakon koje slijedi primjena 5 mg dva puta dnevno za održavanje. Uvodno liječenje tofacitinibom potrebno je prekinuti u svakog bolesnika koji ne pokaže dokaz terapijske koristi do 16. tjedna.

Za neke od bolesnika, kao što su oni u kojih prethodna terapija antagonistima čimbenika nekroze tumora (engl. *tumour necrosis factor*, TNF) nije bila uspješna, potrebno je razmotriti nastavak primjene doze od 10 mg dva puta dnevno u terapiji održavanja kako bi se održala terapijska korist (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici u kojih se smanji odgovor na terapiju održavanja s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno mogu imati koristi od povećanja doze na 10 mg tofacitiniba koji se uzima dva puta dnevno.

Primjena kortikosteroida u bolesnika s odgovorom na liječenje tofacitinibom može se smanjiti i/ili trajno prekinuti u skladu sa standardnom skrbi.

Ponovno liječenje ulceroznog kolitisa

Ako dođe do privremenog prekida terapije, može se razmotriti ponovno liječenje tofacitinibom. Ako je došlo do gubitka odgovora, može se razmotriti ponovljeno uvodno liječenje uz primjenu 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno. Razdoblje privremenog prekida liječenja u kliničkim se ispitivanjima produžilo do 1 godine. Djelotvornost se može ponovno ostvariti uzimanjem doze od 10 mg dva puta dnevno tijekom 8 tjedana (vidjeti dio 5.1).

Privremeni i trajni prekid doziranja

Ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju, liječenje tofacitinibom treba privremeno prekinuti sve dok infekcija nije pod kontrolom.

Prekid doziranja može biti potreban za zbrinjavanje o dozi ovisnih odstupanja u laboratorijskim nalazima uključujući limfopeniju, neutropeniju i anemiju. Kako je opisano u Tablicama 1, 2 i 3 u nastavku, preporuke za privremeni prekid doziranja ili trajni prekid liječenja su napravljene s obzirom na težinu poremećaja vrijednosti laboratorijskih nalaza (vidjeti dio 4.4).

Preporuča se ne započinjati doziranje u bolesnika čiji je apsolutan broj limfocita (engl. *absolute lymphocyte count*, ALC) manji od 750 stanica/mm³.

Tablica 1: Nizak apsolutni broj limfocita

Nizak apsolutni broj limfocita (ALC) (vidjeti dio 4.4)	
Laboratorijska vrijednost (broj stanica/mm³)	Preporuka
ALC veći ili jednak 750	Dozu treba održati.
ALC 500-750	Kod perzistirajućeg (2 uzastopna rezultata u tom rasponu kod rutinskog testiranja) smanjenja u tom rasponu, doziranje treba sniziti ili prekinuti dok ALC ne bude veći od 750. U bolesnika koji uzimaju 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, doziranje treba sniziti na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno. U bolesnika koji uzimaju 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, doziranje treba privremeno prekinuti. Kad je ALC veći od 750, nastaviti s liječenjem kako je klinički primjereno.
ALC manji od 500	Ako je laboratorijska vrijednost potvrđena ponovljenim testiranjem unutar 7 dana, doziranje treba prekinuti.

Preporuča se ne započinjati doziranje u bolesnika čiji je apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od 1000 stanica/mm³.

Tablica 2: Nizak apsolutni broj neutrofila

Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN) (dio 4.4)	
Laboratorijska vrijednost (broj stanica/mm³)	Preporuka
ABN veći od 1000	Dozu treba održati.
ABN 500 – 1000	Kod perzistirajućeg smanjenja (2 uzastopna rezultata u tom rasponu kod rutinskog testiranja) u ovom rasponu, doziranje treba sniziti ili prekinuti sve dok ABN ne bude veći od 1000. U bolesnika koji uzimaju 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, doziranje treba sniziti na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno. U bolesnika koji uzimaju 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, doziranje treba privremeno prekinuti. Kad je ABN veći od 1000, nastaviti s liječenjem kako je klinički primjereno.
ABN manji od 500	Ako je laboratorijska vrijednost potvrđena ponovljenim testiranjem unutar 7 dana, doziranje treba prekinuti.

Preporuča se ne započinjati doziranje u bolesnika u kojih je razina hemoglobina manja od 9 g/dl.

Tablica 3: Niska razina hemoglobina

Niska razina hemoglobina (dio 4.4)	
Laboratorijska vrijednost (g/dl)	Preporuka
Pad manji od ili jednak 2 g/dl ili vrijednost veća od ili jednaka 9,0 g/dl	Dozu treba održati.
Pad veći od 2 g/dl ili vrijednost manja od 8,0 g/dl (potvrđeno ponovljenim testiranjem)	Doziranje treba prekinuti sve dok se razina hemoglobina ne normalizira.

Interakcije lijekova

Ukupnu dnevnu dozu tofacitiniba treba sniziti za pola u bolesnika koji primaju snažne inhibitore citokroma P450 (CYP) 3A4 (npr. ketokonazol) i u bolesnika koji istodobno primaju jedan ili više lijekova čija primjena rezultira umjerenom inhibicijom CYP3A4, kao i potentnom inhibicijom CYP2C19 (npr. flukonazol) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5) kako slijedi:

- dozu tofacitiniba treba sniziti na 5 mg jednom dnevno u bolesnika koji primaju 5 mg dva puta dnevno.
- dozu tofacitiniba treba sniziti na 5 mg dva puta dnevno u bolesnika koji primaju 10 mg dva puta dnevno.

Posebne populacije*Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Podaci su ograničeni u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih.

*Oštećenje jetre***Tablica 4: Prilagodba doze kod oštećenja jetre**

Oštećenje jetre	Klasifikacija	Prilagodba doze
Blago	Child Pugh A	Prilagodba doze nije potrebna.
Umjereno	Child Pugh B	Dozu treba sniziti na 5 mg jednom dnevno kada indicirana doza u slučaju normalne funkcije jetre iznosi 5 mg dva puta dnevno. Dozu treba sniziti na 5 mg dva puta dnevno kada indicirana doza u slučaju normalne funkcije jetre iznosi 10 mg dva puta dnevno (vidjeti dio 5.2).
Teško	Child Pugh C	Tofacitinib se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Tablica 5: Prilagodba doze kod oštećenja bubrega

Oštećenje bubrega	Klirens kreatinina	Prilagodba doze
Blago	50 – 80 ml/min	Prilagodba doze nije potrebna.
Umjereno	30 – 49 ml/min	Prilagodba doze nije potrebna.
Teško	< 30 ml/min	Dozu treba sniziti na 5 mg jednom dnevno kada indicirana doza u slučaju normalne funkcije bubrega iznosi 5 mg dva puta dnevno. Dozu treba sniziti na 5 mg dva puta dnevno kada indicirana doza u slučaju normalne funkcije bubrega iznosi 10 mg dva puta dnevno. Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega moraju ostati na sniženoj dozi čak i nakon hemodijalize (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tofacitiniba u djece u dobi od 0 godina do manje od 18 godina nisu još ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Tofacitinib se uzima peroralno, s hranom ili bez nje.

U bolesnika s poteškoćama gutanja, tablete tofacitiniba mogu se zdrobiti i popiti s vodom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivna tuberkuloza (TBC), ozbiljne infekcije poput sepse ili oportunističkih infekcija (vidjeti dio 4.4).
- Teško oštećenje jetre (vidjeti dio 4.2).
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno kontraindiciran je u bolesnika koji imaju jedno ili više od sljedećih stanja:

- Primjena kombiniranih hormonskih kontraceptiva ili hormonske nadomjesne terapije
- Zatajenje srca
- Prethodna venska tromboembolija, bilo duboka venska tromboembolija ili plućna embolija
- Nasljedni poremećaj koagulacije
- Maligna bolest
- Bolesnici koji se podvrgavaju velikom operativnom zahvatu.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kombinacija s drugim terapijama

Tofacitinib u tom smislu nije ispitan i treba izbjegavati njegovu upotrebu u kombinaciji s biološkim lijekovima poput antagonista TNF, antagonista interleukina (IL)-1R, antagonista IL-6R, monoklonskih protutijela anti-CD20, antagonista IL-17, antagonista IL-12/IL-23, anti-integrina, selektivnih

modulatora kostimulacije i potentnih imunosupresiva poput azatioprina, 6-merkaptopurina, ciklosporina i takrolimusa zbog mogućnosti povećane imunosupresije i povećanog rizika od infekcije.

U kliničkim ispitivanjima RA-a zabilježena je veća incidencija nuspojava uz kombinaciju tofacitiniba s MTX-om u odnosu na monoterapiju tofacitinibom.

Primjena tofacitiniba u kombinaciji s inhibitorima fosfodiesteraze 4 nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima tofacitiniba.

Ozbiljne infekcije

Ozbiljne i ponekad smrtonosne infekcije zbog bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih gljivičnih, virusnih ili drugih oportunističkih patogena prijavljene su u bolesnika koji primaju tofacitinib. Rizik od oportunističkih infekcija je veći na azijskom zemljopisnom području (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s reumatoidnim artritismom koji uzimaju kortikosteroide mogu biti skloniji infekciji.

Liječenje tofacitinibom ne smije se započinjati u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući lokalizirane infekcije.

Rizike i koristi liječenja treba razmotriti prije početka liječenja tofacitinibom u bolesnika:

- s rekurentnim infekcijama,
- s anamnezom ozbiljne ili oportunističke infekcije,
- koji su boravili ili putovali u područja s endemskom mikozaom,
- koji imaju osnovnu bolest zbog koje mogu biti skloniji infekciji.

Bolesnike treba pomno nadzirati na razvoj znakova i simptoma infekcije tijekom i nakon liječenja tofacitinibom. Liječenje treba prekinuti ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju, oportunističku infekciju ili sepsu. Bolesnik koji razvije novu infekciju tijekom liječenja tofacitinibom mora proći promptno i cjelovito dijagnostičko testiranje prikladno za imunokompromitiranog bolesnika i započeti odgovarajuću antimikrobnu terapiju te je bolesnika potrebno pomno nadzirati.

S obzirom da općenito postoji veća incidencija infekcija u starijih osoba i u dijabetičke populacije, potreban je oprez u liječenju starijih bolesnika i bolesnika s dijabetesom (vidjeti dio 4.8).

Rizik od infekcije može biti veći uz porast stupnjeva limfopenije, a kod procjene rizika od infekcije pojedinog bolesnika treba uzeti u obzir i broj limfocita. Kriteriji za prekid i nadzor za limfopeniju objašnjeni su u dijelu 4.2.

Tuberkuloza

Rizike i koristi liječenja treba uzeti u obzir prije započinjanja liječenja tofacitinibom u bolesnika koji su:

- bili izloženi tuberkulozi
- prebivali ili putovali u područja s endemskom tuberkulozom.

Bolesnike treba procijeniti i testirati na latentnu ili aktivnu infekciju prije i prema primjenjivim smjernicama tijekom primjene tofacitiniba.

Bolesnike s latentnom tuberkulozom, čiji je test pozitivan, treba liječiti standardnom antimikobakterijskom terapijom prije primjene tofacitiniba.

Također treba razmotriti primjenu antituberkulozne terapije prije početka liječenja tofacitinibom u bolesnika u kojih je test na tuberkulozu negativan ali koji su u anamnezi imali latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a u kojih se ne može potvrditi jesu li bili liječeni na odgovarajući način; ili u bolesnika u kojih je test negativan ali koji imaju čimbenike rizika za infekciju tuberkulozom. Konzultacije sa zdravstvenim radnikom s iskustvom u liječenju tuberkuloze preporučuju se kao pripomoć u donošenju odluke je li uvođenje antituberkulozne terapije odgovarajuće za pojedinog bolesnika. Bolesnike treba

ponmno nadzirati zbog mogućeg razvoja znakova i simptoma tuberkuloze, uključujući bolesnike koji su imali negativni test na latentnu tuberkuloznu infekciju prije početka terapije.

Reaktivacija virusa

Reaktivacija virusa i slučajevi reaktivacije herpes virusa (primjerice, herpes zoster) zabilježeni su u kliničkim ispitivanjima tofacitiniba. Čini se da je u bolesnika liječenih tofacitinibom rizik od herpesa zostera veći u:

- japanskih ili korejskih bolesnika
- bolesnika u kojih je apsolutni broj limfocita manji od 1000 stanica/mm³ (vidjeti dio 4.2)
- bolesnika s kroničnim oblikom RA koji su prethodno primili dva ili više bioloških antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARD-ova).
- bolesnika liječenih s 10 mg dva puta dnevno.

Utjecaj tofacitiniba na reaktivaciju kroničnog virusnog hepatitisa nije poznat. Bolesnici koji su bili pozitivni na hepatitis B ili C na probiru su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Probir na virusni hepatitis treba provesti u skladu s kliničkim smjernicama prije početka terapije tofacitinibom.

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaj

Rizike i koristi od liječenja tofacitinibom treba razmotriti prije početka terapije u bolesnika s trenutnom ili malignom bolesti u anamnezi, osim uspješno liječenog nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC), ili kada se razmatra nastavak terapije tofacitinibom u bolesnika koji razviju malignitet. Postoji mogućnost da tofacitinib utječe na obrambeni sustav domaćina protiv malignih bolesti.

Limfomi su zabilježeni u bolesnika liječenih tofacitinibom. Bolesnici s RA, osobito oni s visoko aktivnom bolešću, mogu biti u (do nekoliko puta) većem riziku od opće populacije za razvoj limfoma. Učinak tofacitiniba na razvoj limfoma nije izvjestan.

Ostali maligniteti zabilježeni u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju uključivali su, između ostalih, rak pluća, rak dojke, melanom, rak prostate i rak gušterače.

Učinak tofacitiniba na razvoj i tijek maligne bolesti nije poznat.

Nemelanomski rak kože

NMSC su prijavljeni u bolesnika liječenih tofacitinibom. Rizik od NMSC-a može biti veći u bolesnika liječenih s 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno nego u bolesnika liječenih s 5 mg dva puta dnevno. Bolesnicima koji su u povećanom riziku od raka kože preporučuju se povremeni pregledi kože (vidjeti Tablicu 6 u dijelu 4.8).

Plućna embolija

U bolesnika koji su uzimali tofacitinib u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim izvješćima zabilježena je plućna embolija (PE). Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno kontraindiciran je u bolesnika s visokim rizikom za plućnu emboliju (također vidjeti dio 4.3). Dodatni čimbenici rizika koji bi se trebali uzeti u obzir pri određivanju rizika bolesnika za PE su starija dob, pretilost, status pušenja i imobilizacija.

Intersticijska bolest pluća

Potreban je oprez u bolesnika s kroničnom bolesti pluća u anamnezi, jer mogu biti skloniji infekcijama. Slučajevi intersticijske bolesti pluća (neki od njih s fatalnim ishodom) prijavljeni su u bolesnika liječenih tofacitinibom u kliničkim ispitivanjima RA-a i u postmarketinškom praćenju premda uloga inhibicije Janus kineze (JAK) u ovim slučajevima nije poznata. Poznato je da su azijski bolesnici s RA u većem riziku od intersticijske bolesti pluća, stoga je u liječenju tih bolesnika potreban oprez.

Gastrointestinalne perforacije

Slučajevi gastrointestinalne perforacije prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima, iako uloga JAK inhibicije u tim događajima nije poznata. Tofacitinib treba koristiti uz oprez u bolesnika koji bi mogli biti u povećanom riziku od gastrointestinalnih perforacija (npr. u bolesnika s anamnezom divertikulitisa i u bolesnika koji istodobno koriste kortikosteroide i/ili nesteroidne protuupalne lijekove). U bolesnika u kojih se po prvi puta pojave abdominalni znakovi i simptomi treba odmah napraviti procjenu u svrhu rane identifikacije gastrointestinalne perforacije.

Kardiovaskularni rizik

Bolesnici s RA i PsA-om imaju povećan rizik od kardiovaskularnih poremećaja. Čimbenike rizika (npr. hipertenzija, hiperlipidemija) u bolesnika liječenih tofacitinibom treba liječiti u sklopu uobičajene standardne skrbi.

Jetreni enzimi

Liječenje tofacitinibom bilo je povezano s povećanom incidencijom porasta jetrenih enzima u nekih bolesnika (vidjeti dio 4.8 testovi jetrenih enzima). Potreban je oprez prilikom razmatranja početka terapije tofacitinibom u bolesnika s povišenom alanin aminotransferazom (ALT) ili aspartat aminotransferazom (AST), osobito kad se započinje u kombinaciji s potencijalno hepatotoksičnim lijekovima poput MTX-a. Nakon inicijacije, preporučuju se rutinsko praćenje jetrene funkcije i hitna ispitivanja uzroka svakog zamjećenog povišenja jetrenih enzima, kako bi se identificirali potencijalni slučajevi jatrogene ozljede jetre. Ako se sumnja na jatro genu ozljedu jetre, primjenu tofacitiniba treba prekinuti dok se ova dijagnoza ne isključi.

Preosjetljivost

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi preosjetljivosti na lijek povezani s primjenom tofacitiniba. Alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju; javile su se ozbiljne reakcije. U slučaju nastanka bilo koje ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, potrebno je odmah prestati s uzimanjem tofacitiniba.

Laboratorijski parametri

Limfociti

Liječenje tofacitinibom bilo je povezano s povećanom incidencijom limfopenije u usporedbi s placebom. Broj limfocita manji od 750 stanica/mm³ bio je povezan s povećanom incidencijom ozbiljnih infekcija. Ne preporučuje se započeti ili nastaviti liječenje tofacitinibom u bolesnika čiji je dokazani broj limfocita manji od 750 stanica/mm³. Limfocite treba nadzirati na početku liječenja i nakon toga svaka 3 mjeseca. Za preporučene izmjene na temelju broja limfocita vidjeti dio 4.2.

Neutrofili

U usporedbi s placebom, liječenje tofacitinibom bilo je povezano s povećanom incidencijom neutropenije (manje od 2000 stanica/mm³). Ne preporučuje se započeti liječenje tofacitinibom u bolesnika čiji je ABN manji od 1000 stanica/mm³. ABN treba nadzirati na početku liječenja, nakon 4 do 8 tjedana liječenja te nakon toga svaka 3 mjeseca. Za preporučene izmjene na temelju ABN vidjeti dio 4.2.

Hemoglobin

Liječenje tofacitinibom bilo je povezano sa smanjenjem razine hemoglobina. Ne preporučuje se započeti liječenje tofacitinibom u bolesnika u kojih je razina hemoglobina manja od 9 g/dl. Hemoglobin treba nadzirati na početku liječenja, nakon 4 do 8 tjedana liječenja te nakon toga svaka 3 mjeseca. Za preporučene izmjene na temelju razine hemoglobina vidjeti dio 4.2.

Praćenje lipida

Liječenje tofacitinibom bilo je povezano s porastima lipidnih parametara kao što su ukupni kolesterol, lipoproteini niske gustoće (LDL) i lipoproteini visoke gustoće (HDL). Maksimalni učinci općenito su zabilježeni unutar 6 tjedana. Procjenu lipidnih parametara treba provesti nakon 8 tjedana od početka liječenja tofacitinibom. Bolesnike treba liječiti prema kliničkim smjernicama za liječenje hiperlipidemije. Uz terapiju statinima, porasti ukupnog i LDL kolesterola povezani s tofacitinibom mogu se smanjiti na razine prije liječenja.

Cijepljenja

Prije početka liječenja tofacitinibom preporučuje se da su svi bolesnici procijepljeni prema trenutnim smjernicama za cijepljenje. Preporučuje se živa cjepiva ne davati istodobno s tofacitinibom. Kod odluke o primjeni živih cjepiva prije liječenja tofacitinibom treba uzeti u obzir postojeću imunosupresiju u pojedinog bolesnika.

Potrebno je uzeti u obzir profilaktičko cijepljenje protiv herpesa zostera, sukladno smjernicama za cijepljenje. Osobitu pažnju treba posvetiti bolesnicima s dugotrajnim RA koji su prethodno primili dva ili više bioloških DMARD-ova. Ako se primjenjuje živo cjepivo protiv herpes zostera, treba ga primijeniti samo u bolesnika s poznatom anamnezom preboljenih vodenih kozica ili u onih koji su seropozitivni na virus varicelle zoster (VZV). Ako se vodene kozice ne mogu sa sigurnošću potvrditi iz povijesti bolesti, preporučuje se napraviti test na protutijela protiv VZV.

Cijepljenje živim cjepivima treba provesti najmanje 2 tjedna, a poželjno 4 tjedna prije početka liječenja tofacitinibom ili prema trenutnim smjernicama za cijepljenje obzirom na primjenu imunomodulatornih lijekova. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivima u bolesnika koji primaju tofacitinib.

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

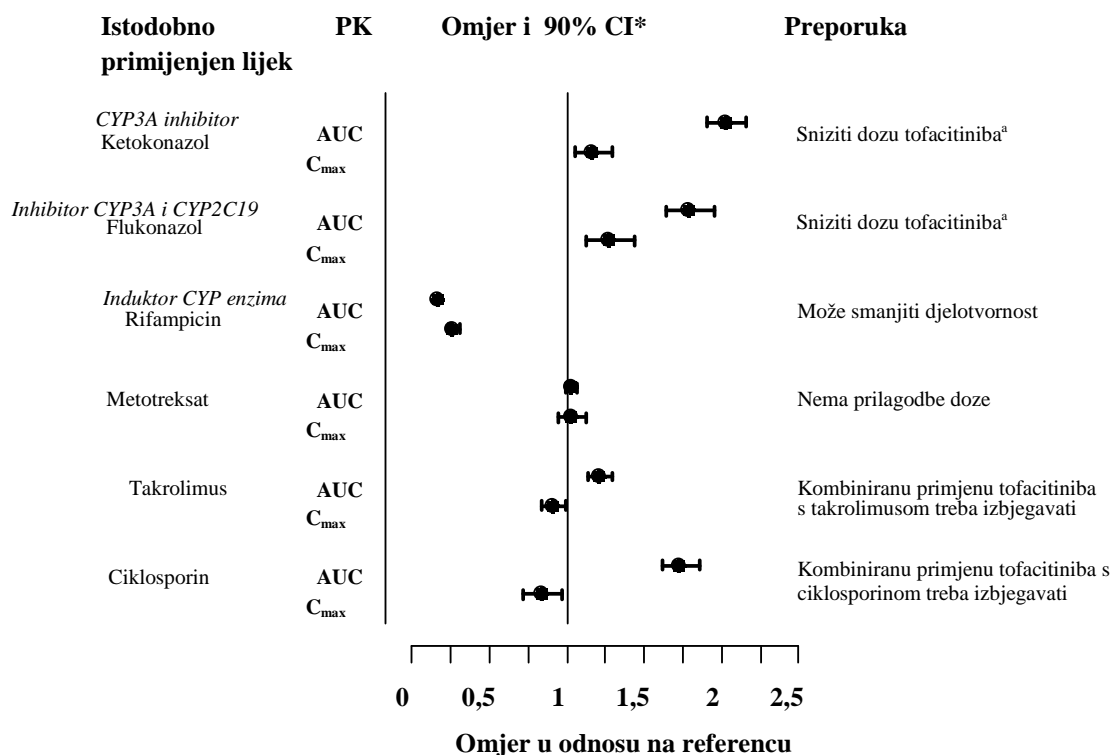
Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku tofacitiniba

S obzirom da se tofacitinib metabolizira putem enzima CYP3A4, vjerojatna je interakcija s lijekovima koji inhibiraju ili induciraju CYP3A4. Izloženost tofacitinibu povećava se kad se lijek primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom) ili kad primjena jednog ili više konkomitantnih lijekova rezultira i umjerenom inhibicijom CYP3A4 i snažnom inhibicijom CYP2C19 (npr. flukonazol) (vidjeti dio 4.2).

Izloženost tofacitinibu je smanjena uz istodobnu primjenu sa snažnim CYP induktorima (npr. rifampicinom). Nije vjerojatno da će inhibitori samog CYP2C19 ili P-glikoprotein značajno promijeniti farmakokinetiku tofacitiniba.

Istodobna primjena ketokonazola (snažni inhibitor CYP3A4), flukonazola (umjereni CYP3A4 i snažni inhibitor CYP2C19), takrolimusa (blagi inhibitor CYP3A4) i ciklosporina (umjereni inhibitor CYP3A4) povećala je AUC tofacitiniba, dok je rifampicin (snažni CYP induktor) smanjio AUC tofacitiniba. Istodobna primjena tofacitiniba sa snažnim induktorima enzima CYP (npr. rifampicinom) može rezultirati gubitkom ili smanjenjem kliničkog odgovora (vidjeti sliku 1). Istodobna primjena snažnih induktora CYP3A4 s tofacitinibom se ne preporučuje. Istodobna primjena ketokonazola i flukonazola povećala je C_{max} tofacitiniba dok su takrolimus, ciklosporin i rifampicin smanjili C_{max} tofacitiniba. Istodobna primjena s MTX-om 15 do 25 mg jednom na tjedan nije imala učinka na farmakokinetiku tofacitiniba u bolesnika s RA (vidjeti sliku 1).

Slika 1 Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku (PK) tofacitiniba



*CI = interval pouzdanosti

Napomena: Referentna skupina je primjena samo tofacitiniba.

^a Dozu tofacitiniba treba sniziti na 5 mg dva puta dnevno u bolesnika koji primaju 10 mg dva puta dnevno. Dozu tofacitiniba treba sniziti na 5 mg jednom dnevno u bolesnika koji primaju 5 mg dva puta dnevno (vidjeti dio 4.2).

Utjecaj tofacitiniba na farmakokinetiku drugih lijekova

Istodobna primjena tofacitiniba nije imala utjecaj na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva, levonorgestrela i etinilestradiola u zdravih ženskih dobrovoljaca.

U bolesnika s RA, istodobna primjena tofacitiniba i MTX-a od 15 do 25 mg jednom tjedno smanjila je AUC i C_{max} MTX-a za 10%, odnosno za 13%. Opseg smanjenja izloženosti MTX-u ne opravdava izmjene individualiziranog doziranja MTX-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja o primjeni tofacitiniba u trudnica. Dokazano je da je tofacitinib teratogen u štakora i kunića te da utječe na okot i peri-/postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, primjena tofacitiniba tijekom trudnoće je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja tofacitinibom i do najmanje 4 tjedna nakon zadnje doze.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tofacitinib u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Tobacitinib se izlučivao u mlijeko liječenih ženki štakora (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, primjena tofacitiniba je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nisu provedena službena ispitivanja potencijalnog učinka na plodnost u ljudi. U štakora, tofacitinib je smanjio plodnost u ženki, ali ne i plodnost u mužjaka (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tofacitinib ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Reumatoidni artritis

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su ozbiljne infekcije (vidjeti dio 4.4). Najčešće ozbiljne nuspojave prijavljene uz tofacitinib bile su pneumonija, celulitis, herpes zoster, infekcija urinarnog trakta, divertikulitis i apendicitis. Među oportunističkim infekcijama, TBC i ostale mikobakterijske infekcije, kriptokokna infekcija, histoplazmoza, ezofaringealna kandidijaza, multidermatomski herpes zoster, citomegalovirus, infekcija BK virusom i listerioza bile su prijavljene uz tofacitinib. Neki su bolesnici imali kliničku sliku više diseminirane nego lokalizirane bolesti. Mogu se javiti i druge ozbiljne infekcije koje nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima (npr. kokcidioidomikoza).

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom prva 3 mjeseca u kontroliranim kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja, infekcije gornjeg respiratornog trakta, nazofaringitis, proljev, mučnina i hipertenzija (vidjeti Tablicu 6, Nuspojave na temelju trajanja svih ispitivanja).

Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava tijekom prva 3 mjeseca dvostruko slijepog, placebom ili MTX-om kontroliranog ispitivanja, iznosio je 3,8% u bolesnika koji su uzimali tofacitinib. Najčešće infekcije koje su rezultirale prekidom liječenja bile su herpes zoster i pneumonija.

Psorijatični artritis

Sveukupno, profil sigurnosti zabilježen u bolesnika s aktivnim PsA-om liječenih tofacitinibom bio je dosljedan profilu sigurnosti zabilježenom u bolesnika s RA-om liječenih tofacitinibom.

Ulcerozni kolitis

Najčešće nuspojave prijavljene u bolesnika koji su primali 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno u ispitivanjima uvodnog liječenja bile su glavobolja, nazofaringitis, mučnina i artralgija.

Najčešće kategorije ozbiljnih nuspojava u ispitivanjima uvodnog liječenja i terapije održavanja u svim skupinama koje su primale tofacitinib ili placebo bile su poremećaji probavnog sustava i infekcije, a najčešća ozbiljna nuspojava bilo je pogoršanje ulceroznog kolitisa.

Sveukupno je sigurnosni profil opažen u bolesnika s ulceroznim kolitisom liječenih tofacitinibom bio dosljedan sigurnosnom profilu tofacitiniba u indikaciji za RA.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u tablici u nastavku dobivene su iz kliničkih ispitivanja na bolesnicima s RA-om, PsA-om i UC-om te su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti koje su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti

iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 6: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Pneumonija Influenca Herpes zoster Infekcija urinarnog trakta Sinusitis Bronhitis Nazofaringitis Faringitis	Tuberkuloza Divertikulitis Pijelonefritis Celulitis Herpes simplex Virusni gastroenteritis Virusna infekcija	Sepsa Urosepsa Diseminirana tuberkuloza Nekrotizirajući fasciitis Bakterijemija Stafilokokna bakterijemija Pneumonija uzrokovana <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumokokna pneumonija Bakterijska pneumonija Encefalitis Atipična mikobakterijska infekcija Infekcija citomegalovirusom Bakterijski artritis	Tuberkuloza središnjeg živčanog sustava Kriptokokni meningitis Infekcija kompleksom <i>Mycobacterium avium</i>	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Nemelanomski i rak kože			
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija	Leukopenija Limfopenija Neutropenija			
Poremećaji imunološkog sustava					Preosjetljivost na lijek*, Angioedem*, Urtikarija*
Poremećaji metabolizma i prehrane		Dislipidemija Hiperlipidemija Dehidracija			
Psihijatrijski poremećaji		Insomnija			
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Parestezija			
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija				

Klasifikacija organskih sustava	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	Kašalj	Dispneja Kongestija sinusa			
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu Povraćanje Proljev Mučnina Gastritis Dispepsija				
Poremećaji jetre i žuči		Steatoza jetre			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Eritem Pruritus			
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	Mišićno-koštana bol Oticanje zglobova Tendonitis			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija Periferni edem Umor				
Pretrage	Porast kreatinin fosfokinaze u krvi	Povišene vrijednosti jetrenih enzima Povišene vrijednosti transaminaza Abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije Povišena vrijednost gamaglutamil transferaze Povišena vrijednost kreatinina u krvi Povišena vrijednost kolesterola u krvi Povišena vrijednost lipoproteina niske gustoće Povećanje tjelesne težine			

Klasifikacija organskih sustava	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Istegnuće ligamenta Istegnuće mišića			

*Podaci iz spontanog prijavljivanja

Opis odabranih nuspojava

Infekcije (općenito)

Reumatoidni artritis

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 3, stope infekcija kroz 0-3 mjeseci u skupinama koje su primale tofacitinib u monoterapiji bile su 16,2% (100 bolesnika) uz dozu od 5 mg dvaput dnevno (ukupno 616 bolesnika), odnosno 17,9% (115 bolesnika) uz dozu od 10 mg dvaput dnevno (ukupno 642 bolesnika) u usporedbi s 18,9% (23 bolesnika) u skupini koja je primala placebo (ukupno 122 bolesnika). U kontroliranim ispitivanjima faze 3 s osnovnim liječenjem DMARD-ovima, stope infekcija kroz 0-3 mjeseci bile su 21,3% (207 bolesnika) u skupini koja je primala 5 mg dva puta dnevno (ukupno 973 bolesnika) i 21,8% (211 bolesnika) u skupini koja je primala 10 mg dva puta dnevno (ukupno 969 bolesnika) tofacitiniba i DMARD, u usporedbi s 18,4% (103 bolesnika) u skupini koja je primala placebo i DMARD (ukupno 559 bolesnika).

Najčešće prijavljene infekcije bile su infekcije gornjeg respiratornog trakta i nazofaringitis (3,7%, odnosno 3,2%).

Ukupna stopa incidencije infekcija uz tofacitinib u ispitivanju dugoročne sigurnosti za cjelokupnu izloženost populacije (ukupno 4867 bolesnika) bila je 46,1 bolesnik s događajem na 100 bolesnik-godina (43,8 odnosno 47,2 bolesnika s događajem za 5 mg i 10 mg dva puta dnevno). U bolesnika (ukupno 1750) na monoterapiji, stope su bile 48,9, odnosno 41,9 bolesnik s događajem na 100 bolesnik-godina za 5 mg, odnosno za 10 mg dva puta dnevno. U bolesnika (ukupno 3117) na osnovnom liječenju DMARD-ovima, stope su bile 41,0 odnosno 50,3 bolesnika s događajem na 100 bolesnik-godina za 5 mg, odnosno za 10 mg dva puta dnevno.

Ulcerozni kolitis

U randomiziranim 8-tjednim ispitivanjima uvodnog liječenja faze 2/3 udio bolesnika s infekcijama bio je 21,1% (198 bolesnika) u skupini liječenoj s 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, u usporedbi s 15,2% (43 bolesnika) u skupini koja je primala placebo. U randomiziranom 52-tjednom ispitivanju terapije održavanja faze 3 udio bolesnika s infekcijama bio je 35,9% (71 bolesnik) u skupini koja je primala 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno i 39,8% (78 bolesnika) u skupini koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, u odnosu na 24,2% (48 bolesnika) u skupini koja je primala placebo.

Cjelokupno iskustvo liječenja tofacitinibom pokazalo je da je nazofaringitis bio najčešće prijavljivana infekcija, a javio se u 18,2% bolesnika (211 bolesnika).

Cjelokupno iskustvo liječenja tofacitinibom pokazalo je da je ukupna stopa incidencije infekcija bila 60,3 događaja na 100 bolesnik-godina (uključujući 49,4% bolesnika; ukupno 572 bolesnika).

Ozbiljne infekcije

Reumatoidni artritis

U 6-mjesečnim i 24-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima, stopa ozbiljnih infekcija u skupini koja je primala tofacitinib u monoterapiji u dozi od 5 mg dva puta dnevno bila je 1,7 bolesnika s događajem na 100 bolesnik-godina. U skupini koja je primala tofacitinib u monoterapiji u dozi od 10 mg dva puta dnevno stopa je bila 1,6 bolesnika s događajem na 100 bolesnik-godina, za placebo je

stopa bila 0 događaja na 100 bolesnik-godina, a za skupinu koja je primala MTX stopa je bila 1,9 bolesnika s događajem na 100 bolesnik-godina.

U ispitivanjima u trajanju od 6, 12 ili 24 mjeseca, zabilježene su ozbiljne infekcije u stopi od 3,6 bolesnika na 100 bolesnik-godina u skupinama koje su primale 5 mg dva puta dnevno, naspram 3,4 bolesnika na 100 bolesnik-godina u skupinama koje su primale 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i DMARD, odnosno 1,7 bolesnika na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala placebo i DMARD.

U ispitivanjima dugoročne sigurnosti za cjelokupnu izloženost populacije, ukupne stope ozbiljnih infekcija bile su 2,4 i 3,0 bolesnika s događajem na 100 bolesnik-godina za skupine koje su primale 5 mg, odnosno 10 mg tofacitiniba dnevno. Najčešće ozbiljne infekcije uključivale su pneumoniju, herpes zoster, infekciju urinarnog trakta, celulitis, gastroenteritis i divertikulitis. Prijavljeni su slučajevi oportunističkih infekcija (vidjeti dio 4.4).

Ulcerozni kolitis

U skupinama liječenim tofacitinibom u monoterapiji, stope incidencije i vrste ozbiljnih infekcija u kliničkim ispitivanjima ulceroznog kolitisa uglavnom su bile slične onima prijavljenim u kliničkim ispitivanjima RA.

Ozbiljne infekcije u starijih osoba

Od 4271 bolesnika koji su bili uključeni u ispitivanja RA-a I-VI (vidjeti dio 5.1), ukupno je 608 bolesnika s RA bilo u dobi od 65 godina i stariji, uključujući 85 bolesnika u dobi od 75 godina i starije. Učestalost ozbiljnih infekcija među bolesnicima liječenim tofacitinibom u dobi od 65 godina i starijih bila je viša nego u bolesnika u dobi do 65 godina (4,8 na 100 bolesnik-godina naspram 2,4 na 100 bolesnik-godina).

S obzirom da postoji veća incidencija infekcija u starijih osoba općenito, potreban je oprez u liječenju starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Reaktivacija virusa

Bolesnici liječeni tofacitinibom, koji su Japanci ili Korejci, bolesnici s dugotrajnim RA koji su prethodno primili dva ili više bioloških DMARD-ova, bolesnici u kojih je apsolutni broj limfocita manji od 1000 stanica/mm³ ili bolesnici liječeni s 10 mg dva puta dnevno mogu biti u većem riziku od herpes zostera (vidjeti dio 4.4).

Laboratorijski testovi

Limfociti

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima RA-a potvrđeno je smanjenje ALC-a ispod 500 stanica/mm³ u 0,3% bolesnika, odnosno ALC između 500 i 750 stanica/mm³ u 1,9% bolesnika, sveukupno za bolesnike liječene s 5 mg dva puta dnevno i 10 mg dva puta dnevno.

U populaciji s RA-om u ispitivanju dugoročne sigurnosti potvrđeno je smanjenje ALC-a ispod 500 stanica/mm³ u 1,3% bolesnika, odnosno ALC između 500 i 750 stanica/mm³ u 8,4% bolesnika, sveukupno za bolesnike liječene s 5 mg dva puta dnevno i 10 mg dva puta dnevno.

Potvrđeni ALC manji od 750/mm³ bio je povezan s povećanom incidencijom ozbiljnih infekcija (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima ulceroznog kolitisa promjene u ALC-u opažene kod liječenja tofacitinibom bile su slične promjenama opaženim u kliničkim ispitivanjima RA.

Neutrofili

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima RA-a potvrđen je pad ABN-a ispod 1000 stanica/mm³ u 0,08% bolesnika, sveukupno za bolesnike liječene s 5 mg dva puta dnevno i 10 mg dva puta dnevno.

Ni u jednoj od ispitivanih skupina nije zabilježeno potvrđeno smanjenje ABN-a ispod 500 stanica/mm³. Nije bilo jasne povezanosti između neutropenije i pojave ozbiljnih infekcija.

U populaciji s RA-om u ispitivanju dugoročne sigurnosti, obrazac i incidencija potvrđenog smanjenja ABN-a ostali su dosljedni onima zabilježenima u kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima ulceroznog kolitisa promjene u ABN-u opažene kod liječenja tofacitinibom bile su slične promjenama opaženim u kliničkim ispitivanjima RA.

Testovi jetrenih enzima

Potvrđeni porast jetrenih enzima veći od 3-struke vrijednosti gornje normalne granice (3 x GGN) zabilježeni su manje često u bolesnika s RA-om. U onih bolesnika koji su iskusili porast jetrenih enzima, promjena režima liječenja poput sniženja doze istodobno primijenjenog DMARD-a, prekid primjene tofacitiniba ili sniženje doze tofacitiniba rezultirao je sniženjem ili normalizacijom vrijednosti jetrenih enzima.

U kontroliranom dijelu ispitivanja RA-a faze 3 uz monoterapiju (0 – 3 mjeseca) (ispitivanje I, vidjeti dio 5.1), porast ALT-a veći od 3 x GGN zabilježen je u 1,65%, 0,41% odnosno 0% bolesnika koji su primali placebo, 5 mg tofacitiniba, odnosno 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno. U ovom ispitivanju porast AST-a veći od 3 x GGN zabilježen je u 1,65%, 0,41% odnosno 0% bolesnika koji su primali placebo, 5 mg tofacitiniba, odnosno 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

U ispitivanju RA-a faze 3 uz monoterapiju (0 – 24 mjeseci) (ispitivanje VI, vidjeti dio 5.1), porast ALT-a veći od 3 x GGN zabilježen je u 7,1%, 3,0% odnosno 3,0% bolesnika koji su primali MTX, 5 mg tofacitiniba, odnosno 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno. U ovom ispitivanju porast AST-a veći od 3 x GGN zabilježen je u 3,3%, 1,6% odnosno 1,5% bolesnika koji su primali MTX, 5 mg tofacitiniba, odnosno 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

U kontroliranom dijelu ispitivanja RA-a faze 3 uz osnovno liječenje DMARD-ovima (0 – 3 mjeseca) (ispitivanja II-V, vidjeti dio 5.1), porast ALT-a veći od 3 x GGN zabilježen je u 0,9%, 1,24% odnosno 1,14% bolesnika koji su primali placebo, 5 mg tofacitiniba, odnosno 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno. U tim ispitivanjima porast AST-a veći od 3 x GGN zabilježen je u 0,72%, 0,5% odnosno 0,31% bolesnika koji su primali placebo, 5 mg tofacitiniba, odnosno 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

U dugoročnim nastavcima ispitivanja RA-a, uz monoterapiju tofacitinibom porast ALT-a veći od 3 x GGN zabilježen je u 1,1% bolesnika koji su primali 5 mg i u 1,4% bolesnika koji su primali 10 mg dvaput dnevno. Porast AST-a veći od 3 x GGN zabilježen je u < 1,0% bolesnika i u skupinama liječenim s 5 mg i onim s 10 mg tofacitiniba dvaput dnevno.

U dugoročnim nastavcima ispitivanja RA-a uz osnovno liječenje DMARD-ovima, porast ALT-a veći od 3 x GGN zabilježen je u 1,8% bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba i u 1,6% bolesnika koji su primali 10 mg tofacitiniba dvaput dnevno. Porast AST-a veći od 3 x GGN zabilježen je u < 1,0% bolesnika i u skupinama liječenim s 5 mg i onim s 10 mg tofacitiniba dvaput dnevno.

U kliničkim ispitivanjima ulceroznog kolitisa promjene u testovima jetrenih enzima opažene kod liječenja tofacitinibom bile su slične promjenama opaženim u kliničkim ispitivanjima RA.

Lipidi

Povišenja u lipidnim parametrima (ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliceridi) prvo su procjenjivana nakon 1 mjesec od početka liječenja tofacitinibom u kontroliranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima RA. Porasti su uočeni u ovoj vremenskoj točki i ostali su stabilni nakon toga.

Promjene u lipidnim parametrima od početka do kraja ispitivanja (6 – 24 mjeseca) u kontroliranim kliničkim ispitivanjima RA sažete su u nastavku:

- Srednja vrijednost LDL kolesterola porasla je u 12. mjesecu za 15% u skupini koja je primala 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno te za 20% u skupini koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, a u 24. mjesecu za 16% u skupini koja je primala 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno te za 19% u skupini koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
- Srednja vrijednost HDL kolesterola porasla je u 12. mjesecu za 17% u skupini koja je primala 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno te za 18% u skupini koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, a u 24. mjesecu za 19% u skupini koja je primala 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno te za 20% u skupini koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

Nakon prekida liječenja tofacitinibom, razine lipida vratile su se na početne vrijednosti.

Srednje vrijednosti omjera LDL kolesterola/HDL kolesterola i omjera apolipoproteina B (ApoB)/ApoA1 u osnovi su bile nepromijenjene u bolesnika liječenih tofacitinibom.

U kontroliranom kliničkom ispitivanju RA-a, povišenja LDL kolesterola i ApoB smanjila su se na razine prije liječenja kao odgovor na terapiju statinima.

U populacijama s RA-om u ispitivanju dugoročne sigurnosti povišenja lipidnih parametara ostala su dosljedna onima viđenim u kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

U kliničkim ispitivanjima ulceroznog kolitisa promjene u lipidima opažene kod liječenja tofacitinibom bile su slične promjenama opaženim u kliničkim ispitivanjima RA.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika zbog moguće pojave znakova i simptoma nuspojava. Nema specifičnog antidota za predoziranje tofacitinibom. Liječenje treba biti simptomatsko i suportivno.

Farmakokinetički podaci do i uključujući pojedinačnu dozu od 100 mg u zdravih dobrovoljaca pokazuju da se očekuje eliminacija više od 95% primijenjene doze unutar 24 sata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijske skupine: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi; ATK oznaka: L04AA29

Mehanizam djelovanja

Tofacitinib je potentni, selektivni inhibitor obitelji JAK. U enzimatskim testovima tofacitinib inhibira JAK1, JAK2, JAK3 te u manjoj mjeri TyK2. Usporedbe radi, tofacitinib ima veći stupanj selektivnosti s obzirom na druge kinaze u genomu čovjeka. U ljudskim stanicama tofacitinib preferencijalno inhibira signaliziranje putem heterodimernih citokinskih receptora koji se povezuju s JAK3 i/ili JAK1, s funkcionalnom selektivnošću preko citokinskih receptora koji signaliziraju putem parova JAK2. Inhibicija JAK1 i JAK3 tofacitinibom oslabljuje signalizaciju interleukinima (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) i interferonima tipa I i tipa II, što će rezultirati u modulaciji imunološkog i upalnog odgovora.

Farmakodinamički učinci

U bolesnika s RA, liječenje tofacitinibom do 6 mjeseci bilo je povezano s o dozi ovisnim smanjenjem broja cirkulirajućih stanica ubojica CD16/56+ (engl. *natural killer*, NK), s procijenjenim maksimalnim smanjenjem koje se javlja približno 8–10 tjedana nakon početka liječenja. Te su se promjene općenito povukle unutar 2 do 6 tjedana nakon prekida liječenja. Liječenje tofacitinibom bilo je povezano s porastima broja B stanica ovisnim o dozi. Promjene u broju cirkulirajućih T-limfocita i podskupini T-limfocita (CD3+, CD4+ i CD8+) bile su male i nedosljedne.

Nakon dugotrajnog liječenja (medijan trajanja liječenja tofacitinibom od približno 5 godina), CD4+ i CD8+ broj pokazao je medijan smanjenja od 28% odnosno 27% u odnosu na početne vrijednosti. Nasuprot uočenom padu nakon kratkoročnog doziranja, broj NK stanica CD16/56+ pokazao je medijan porasta od 73% u odnosu na početne vrijednosti. Broj CD19+ B stanica nije pokazao daljnji porast nakon dugoročne primjene tofacitiniba. Sve te promjene na poskupinama limfocita vratile su se prema početnim vrijednostima nakon privremenog prekida liječenja. Nije bilo dokaza odnosa između ozbiljnih ili oportunističkih infekcija ili herpesa zoster i broja limfocita u podskupinama (vidjeti dio 4.2 za nadzor apsolutnog broja limfocita).

Promjene u ukupnim serumskim razinama IgG, IgM i IgA tijekom 6-mjesečnog doziranja tofacitiniba u bolesnika s RA bile su male, nisu bile ovisne o dozi i bile su slične onima nađenim uz placebo, ukazujući na nedostatak sistemske humoralne supresije.

Nakon liječenja tofacitinibom u bolesnika s RA, uočena su brza smanjenja u vrijednosti serumskog C-reaktivnog proteina (CRP) koja su se održala kroz doziranje. Promjene CRP-a uočene kod liječenja tofacitinibom ne povlače se u potpunosti unutar 2 tjedna nakon prekida liječenja, što ukazuje na dulje trajanje farmakodinamičke aktivnosti u usporedbi s poluvijekom.

Ispitivanja s cjepivima

U kontroliranom kliničkom ispitivanju bolesnika s RA koji počinju liječenje s 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili placebo, broj bolesnika s odgovorom na cjepivo protiv influence bio je sličan u obje skupine: tofacitinib (57%) i placebo (62%). Za polisaharidno cjepivo protiv pneumokoka broj bolesnika s odgovorom je bio sljedeći: 32% u bolesnika koji primaju i tofacitinib i MTX; 62% za monoterapiju tofacitinibom; 62% za monoterapiju metotreksatom i 77% za placebo. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat, međutim slični rezultati dobiveni su u zasebnom ispitivanju cjepiva gdje je ispitivano cjepivo za influencu i polisaharidno cjepivo protiv pneumokoka u bolesnika koji primaju 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno dugoročno.

Kontrolirano ispitivanje provedeno je u bolesnika s RA uz osnovno liječenje MTX-om, cijepljenih živim atenuiranim virusnim cjepivom (Zostavax[®]) 2 do 3 tjedna prije početka 12-tjednog liječenja s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili placebo. Dokaz humoralnih i stanično posredovanih odgovora na VZV zabilježen je kroz 6 tjedana i u bolesnika liječenih tofacitinibom i u bolesnika koji su primali placebo. Ti su odgovori bili vrlo slični onima zabilježenima u zdravih dobrovoljaca u dobi od 50 godina i starijih. Bolesnik bez prethodne infekcije vodenim kozicama u anamnezi i bez protutijela protiv vodenih kozica na početku iskusio je diseminaciju cjepnog soja vodenih kozica 16 dana nakon cijepljenja. Liječenje tofacitinibom je prekinuto i bolesnik se oporavio nakon liječenja standardnim dozama antivirusnih lijekova. Bolesnik je naknadno ostvario robustni, premda odgođeni humoralni i stanični odgovor na cjepivo (vidjeti dio 4.4).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

Djelotvornost i sigurnost tofacitiniba procijenjena je u 6 randomiziranih, dvostruko slijepih, kontroliranih multicentričnih ispitivanja u bolesnika starijih od 18 godina s aktivnim RA dijagnosticiranim prema kriterijima Američkog društva za reumatologiju (engl. *American College of*

Rheumatology, ACR). Informacije vezane uz primjereni dizajn ispitivanja i karakteristike populacije navedene su u Tablici 7.

Tablica 7: Klinička ispitivanja faze 3 tofacitiniba u dozama od 5 i 10 mg dva puta dnevno u bolesnika s RA

Ispitivanja	Ispitivanje I (ORAL Solo)	Ispitivanje II (ORAL Sync)	Ispitivanje III (ORAL Standard)	Ispitivanje IV (ORAL Scan)	Ispitivanje V (ORAL Step)	Ispitivanje VI (ORAL Start)	Ispitivanje VII (ORAL Strategy)
Populacija	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naivni ^a	MTX-IR
Kontrola	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Osnovno liječenje	Nema ^b	csDMARD-ovi	MTX	MTX	MTX	Nema ^b	3 paralelna kraka: <ul style="list-style-type: none"> • tofacitinib u monoterapiji • tofacitinib + MTX • ADA + MTX
Glavne značajke	Monoterapija	Različiti csDMARD-ovi	Aktivna kontrola (adalimumab)	RTG	TNFi-IR	Monoterapija, aktivni komparator (MTX), RTG	Tofacitinib s MTX-om i bez njega, u usporedbi s ADA-om i MTX-om zajedno
Broj liječenih bolesnika	610	792	717	797	399	956	1146
Ukupno trajanje ispitivanja	6 mjeseci	1 godina	1 godina	2 godine	6 mjeseci	2 godine	1 godina
Koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti ^c	3. mjesec: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. mjesec: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mjesec: HAQ-DI	6. mjesec: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mjesec: HAQ-DI	6. mjesec: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mjesec: HAQ-DI	3. mjesec: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. mjesec: mTSS ACR70	6. mjesec: ACR50
Vrijeme obaveznog prebacivanja s placebom na tofacitinib 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno	3. mjesec	6. mjesec (ispitanici koji su primali placebo i imali <20% poboljšanja u broju otečenih i bolnih zglobova prebačeni su na tofacitinib u 3. mjesecu).			3. mjesec	NP	NP

^a. ≤ 3 doze tjedno (MTX-naivni, tj. koji prethodno nisu liječeni metotreksatom).

^b. Antimalarici su bili dozvoljeni.

^c. Koprimaryne mjere ishoda su sljedeće: srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti u mTSS (engl. *modified Total Sharp Score*); postotak ispitanika koji su postigli ACR20 ili ACR70 odgovore; srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti u HAQ-DI; postotak ispitanika koji postižu DAS28-4(ESR) < 2,6 (remisija). mTSS=skor na modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali, ACR20(70)= ACR odgovor ≥ 20% (≥ 70%) poboljšanja, DAS28= Rezultat aktivnosti bolesti za 28 zglobova, ESR = brzina sedimentacije eritrocita, HAQ-DI=Upitnik o zdravstvenom stanju - indeks onesposobljenosti, DMARD= antireumatik koji modificira tijek bolesti, IR=bolesnici s neodgovarajućim odgovorom, csDMARD= konvencionalni sintetski DMARD, TNFi=inhibitor čimbenika nekroze tumora, NP=nije primjenjivo, ADA=adalimumab, MTX=metotreksat.

Klinički odgovor

ACR odgovor

Postotci bolesnika liječenih tofacitinibom koji postižu ACR20, ACR50 i ACR70 odgovore u ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start i ORAL Strategy ispitivanjima prikazani su u Tablici 8. U svim ispitivanjima bolesnici liječeni bilo s 5 mg ili 10 mg tofacitiniba dnevno imali su statistički značajne ACR20, ACR50 i ACR70 stope odgovora u 3. i 6. mjesecu u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (ili u odnosu na MTX u ispitivanju Oral Start).

Tijekom ispitivanja ORAL Strategy odgovori na primjenu tofacitiniba u dozi od 5 mg dva puta dnevno + MTX bili su brojčano slični odgovorima na primjenu adalimumaba u dozi od 40 mg + MTX i u oba navedena slučaja brojčano veći od odgovora na primjenu tofacitiniba u dozi od 5 mg dva puta dnevno.

Učinak liječenja bio je sličan u bolesnika, neovisno o statusu reumatoidnog faktora, dobi, spolu, rasi ili statusu bolesti. Vrijeme do nastupa bilo je brzo (već u 2. tjednu u ispitivanjima ORAL Solo, ORAL Sync i ORAL Step) i magnituda odgovora nastavila se poboljšavati s trajanjem liječenja. Kao i s ukupnim ACR odgovorom u bolesnika liječenih s 5 mg ili 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, svaka od komponenti ACR odgovora dosljedno se poboljšavala u odnosu na početak uključujući: broj bolnih i otečenih zglobova; opću procjenu bolesnika i liječnika; rezultate indeksa onesposobljenosti; procjenu boli i CRP-a u usporedbi s bolesnicima koji primaju placebo uz MTX ili druge DMARD-ove u svim ispitivanjima.

Tablica 8: Udio (%) bolesnika s ACR odgovorom

ORAL Solo: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na DMARD				
Mjera ishoda	Vrijeme	Placebo N=122	Tofacitinib u monoterapiji u dozi od 5 mg dva puta dnevno N=241	Tofacitinib u monoterapiji u dozi od 10 mg dva puta dnevno N=243
ACR20	3. mjesec	26	60***	65***
	6. mjesec	NP	69	71
ACR50	3. mjesec	12	31***	37***
	6. mjesec	NP	42	47
ACR70	3. mjesec	6	15*	20***
	6. mjesec	NP	22	29

ORAL Sync: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na DMARD					
Mjera ishoda	Vrijeme	Placebo + DMARD(ovi) N=158	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + DMARD(ovi) N=312		Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + DMARD(ovi) N=315
ACR20	3. mjesec	27	56***		63***
	6. mjesec	31	53***		57***
	12. mjesec	NP	51		56
ACR50	3. mjesec	9	27***		33***
	6. mjesec	13	34***		36***
	12. mjesec	NP	33		42
ACR70	3. mjesec	2	8**		14***
	6. mjesec	3	13***		16***
	12. mjesec	NP	19		25
ORAL Standard: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na MTX					
Mjera ishoda	Vrijeme	Placebo N=105	Tofacitinib dva puta dnevno + MTX		Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan + MTX N=199
ACR20			5 mg N=198	10 mg N=197	
	3. mjesec	26	59***	57***	56***
	6. mjesec	28	51***	51***	46***
	12. mjesec	NP	48	49	48
ACR50	3. mjesec	7	33***	27***	24***
	6. mjesec	12	36***	34***	27***
	12. mjesec	NP	36	36	33
ACR70	3. mjesec	2	12**	15***	9*
	6. mjesec	2	19***	21***	9*
	12. mjesec	NP	22	23	17
ORAL Scan: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na MTX					
Mjera ishoda	Vrijeme	Placebo + MTX N=156	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + MTX N=316		Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + MTX N=309
ACR20	3. mjesec	27	55***		66***
	6. mjesec	25	50***		62***
	12. mjesec	NP	47		55
	24. mjesec	NP	40		50
ACR50	3. mjesec	8	28***		36***
	6. mjesec	8	32***		44***
	12. mjesec	NP	32		39
	24. mjesec	NP	28		40
ACR70	3. mjesec	3	10**		17***
	6. mjesec	1	14***		22***
	12. mjesec	NP	18		27
	24. mjesec	NP	17		26

ORAL Step: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na inhibitor TNF-a				
Mjera ishoda	Vrijeme	Placebo + MTX N=132	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + MTX N=133	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + MTX N=134
ACR20	3. mjesec	24	41*	48***
	6. mjesec	NP	51	54
ACR50	3. mjesec	8	26***	28***
	6. mjesec	NP	37	30
ACR70	3. mjesec	2	14***	10*
	6. mjesec	NP	16	16
ORAL Start: Bolesnici koji nisu prethodno primali MTX				
Mjera ishoda	Vrijeme	MTX N=184	Tofacitinib u monoterapiji u dozi od 5 mg dva puta dnevno N=370	Tofacitinib u monoterapiji u dozi od 10 mg dva puta dnevno N=394
ACR20	3. mjesec	52	69***	77***
	6. mjesec	51	71***	75***
	12. mjesec	51	67**	71***
	24. mjesec	42	63***	64***
ACR50	3. mjesec	20	40***	49***
	6. mjesec	27	46***	56***
	12. mjesec	33	49**	55***
	24. mjesec	28	48***	49***
ACR70	3. mjesec	5	20***	26***
	6. mjesec	12	25***	37***
	12. mjesec	15	28**	38***
	24. mjesec	15	34***	37***
ORAL Strategy: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na MTX				
Mjera ishoda	Vrijeme	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno N=384	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + MTX N=376	Adalimumab + MTX N=386
ACR20	3. mjesec	62,50	70,48†	69,17
	6. mjesec	62,84	73,14†	70,98
	12. mjesec	61,72	70,21†	67,62
ACR50	3. mjesec	31,51	40,96†	37,31
	6. mjesec	38,28	46,01†	43,78
	12. mjesec	39,31	47,61†	45,85
ACR70	3. mjesec	13,54	19,41†	14,51
	6. mjesec	18,23	25,00†	20,73
	12. mjesec	21,09	28,99†	25,91

*p < 0,05

**p < 0,001

***p < 0,0001 naspram placeba (naspram MXT-a za ORAL Start)

†p < 0,05 – tofacitinib u dozi od 5 mg + MTX naspram tofacitiniba u dozi od 5 mg za ORAL Strategy (normalne p-vrijednosti bez prilagodbe za višestruku usporedbu)

N=broj analiziranih ispitanika, ACR20/50/70= ACR odgovor ≥ 20, 50, 70% poboljšanja, NP=nije primjenjivo, MTX=metotreksat.

Odgovor DAS28-4(ESR)

Bolesnici u fazi 3 ispitivanja imali su na početku ispitivanja srednju vrijednost indeksa aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Score*, DAS28-4[ESR]) od 6,1 do 6,7. U 3. mjesecu je zabilježeno značajno smanjenje vrijednosti DAS28(ESR) od 1,8-2,0 u bolesnika liječenih s 5 mg dva puta dnevno

i 1,9-2,2 za 10 mg dva puta dnevno u odnosu na početnu vrijednost, za razliku od bolesnika koji su primali placebo (0,7-1,1). Udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju prema DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) u ispitivanjima ORAL Step, ORAL Sync i ORAL Standard prikazan je u Tablici 9.

Tablica 9: Broj (%) ispitanika koji su postigli DAS28-4(ESR) < 2,6 remisiju u 3. i 6. mjesecu

	Vremenska točka	N	%
ORAL Step: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na TNF inhibitor			
Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + MTX	3. mjesec	133	6
Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + MTX	3. mjesec	134	8*
Placebo + MTX	3. mjesec	132	2
ORAL Sync: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na DMARD			
Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	6. mjesec	312	8*
Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno	6. mjesec	315	11***
Placebo	6. mjesec	158	3
ORAL Standard: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na MTX			
Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + MTX	6. mjesec	198	6*
Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + MTX	6. mjesec	197	11***
Adalimumab 40 mg s.c. svaki drugi tjedan + MTX	6. mjesec	199	6*
Placebo + MTX	6. mjesec	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 naspram placeba, s.c.=supkutano, N=broj analiziranih ispitanika, DAS28=Indeks aktivnosti bolesti za 28 zglobova, ESR=brzina sedimentacije eritrocita

Radiološki odgovor

U ispitivanjima ORAL Scan i ORAL Start, radiološki se procjenjivala inhibicija progresije strukturnog oštećenja zgloba u 6. i 12. mjesecu, izražena kao srednja vrijednost promjene skora na modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali u odnosu na početnu vrijednost i njenim komponentama, skor za erozije i sužavanja zglobnog prostora (engl. *joint space narrowing*, JSN).

U ORAL Scan ispitivanju, inhibicija progresije strukturnog oštećenja u 6. i 12. mjesecu bila je značajno veća uz 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno uz MTX u usporedbi s placebom i MTX-om. Primijenjen u dozi od 5 mg dva puta dnevno, tofacitinib i MTX pokazali su slične učinke na srednju vrijednost progresije strukturnog oštećenja (nije statistički značajno). Analize erozije i rezultata JSN bili su u skladu s ukupnim rezultatima.

U skupini koja je primala placebo uz MTX, u 78% bolesnika radiološki nalaz u 6. mjesecu nije pokazao progresiju (mTSS promjena manja ili jednaka 0,5) u usporedbi s 89% bolesnika liječenih s 5 mg, odnosno 87% bolesnika liječenih s 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno (uz MTX) (oboje signifikantno naspram placeba uz MTX).

U ORAL Start ispitivanju, tofacitinib u monoterapiji rezultirao je značajno većom inhibicijom progresije strukturnog oštećenja u usporedbi s MTX-om u 6. i 12. mjesecu kako je prikazano u Tablici 10, što je također održano do 24. mjeseca. Analize erozije i rezultata JSN bile su u skladu s ukupnim rezultatima.

U skupini koja je primala MTX, u 70% bolesnika radiološki nalaz nije pokazao progresiju u 6. mjesecu u usporedbi s 83% odnosno 90% bolesnika liječenih s 5 mg ili 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, oboje signifikantno naspram MTX.

Tablica 10: Radiološke promjene u 6. i 12. mjesecu

ORAL Scan: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na MTX					
	Placebo + MTX N=139 Srednja vrijednost (SD)^a	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + MTX N=277 Srednja vrijednost (SD)^a	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + MTX Srednja vrijednost razlike od placeba^b (CI)	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + MTX N=290 Srednja vrijednost (SD)^a	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + MTX Srednja vrijednost razlike od placeba^b (CI)
mTSS ^c					
Početna vrijednost	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
6. mjesec	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. mjesec	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-naivni (bolesnici koji nisu liječeni metotreksatom)					
	MTX N=168 Srednja vrijednost (SD)^a	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno N=344 Srednja vrijednost (SD)^a	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno Srednja vrijednost razlike od MTX^d (CI)	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno N=368 Srednja vrijednost (SD)^a	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno Srednja vrijednost razlike od MTX^d (CI)
mTSS ^c					
Početna vrijednost	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
6. mjesec	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. mjesec	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

^aSD = standardna devijacija

^bRazlika tofacitinib minus placebo dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti)

^cPodaci iz 6. i 12. mjeseca su srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti

^dRazlika tofacitinib minus MTX dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti)

Odgovor s obzirom na fizičku funkciju i zdravstvene ishode

Tofacitinib, sam ili u kombinaciji s metotreksatom, pokazao je poboljšanje fizičke funkcije mjereno pomoću Upitnika o zdravstvenom stanju - indeksa onesposobljenosti (engl. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI). U bolesnika koji su primali tofacitinib u dozi od 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno, poboljšanje fizičkih funkcija u 3. mjesecu u odnosu na početne vrijednosti bilo je značajno veće u usporedbi s onim u bolesnika koji su primali placebo (ispitivanja ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard i ORAL Step) i u 6. mjesecu (ispitivanja ORAL Sync i ORAL Standard). Bolesnici liječeni tofacitinibom 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno pokazali su značajno veće poboljšanje fizičkih funkcija u usporedbi s onima koji su primali placebo već u 2. tjednu u ispitivanjima ORAL Solo i ORAL Sync. Promjene HAQ-DI rezultata od početnih vrijednosti u ispitivanjima ORAL Standard, ORAL Step i ORAL Sync prikazane su u Tablici 11.

Tablica 11: Srednja vrijednost promjena rezultata HAQ-DI u odnosu na početne vrijednosti u 3. mjesecu dobivena metodom najmanjih kvadrata

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + MTX	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + MTX	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan + MTX
ORAL Standard: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na TNF inhibitore			
N=118	N=117	N=125	NP
-0,18***	-0,43***	-0,46***	NP
Placebo + DMARD(ovi)	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + DMARD(ovi)	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + DMARD(ovi)	
ORAL Sync: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na DMARD			
N=147	N=292	N=292	NP
-0,21***	-0,46***	-0,56***	NP

*** p < 0,0001, tofacitinib naspram placebo + MTX, N = broj bolesnika, NP = nije primjenjivo, HAQ-DI = Upitnik o zdravstvenom stanju - indeks onesposobljenosti

Kvaliteta života povezana sa zdravljem procijenjena je Kratkim oblikom upitnika o zdravlju (engl. *Short Form Health Survey*, SF-36). Bolesnici koji su primali bilo 5 mg ili 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno osjetili su značajno veće poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s onima koji su primali placebo u pogledu svih 8 područja upitnika kao i u rezultatima Sažetka fizičkog funkcioniranja (engl. *Physical Component Summary*) i Sažetka duševnog zdravlja (engl. *Mental Component Summary*) u 3. mjesecu u ispitivanjima ORAL Solo, ORAL Scan i ORAL Step. U ORAL Scan ispitivanju, srednje vrijednosti poboljšanja u SF-36 održana su do 12 mjeseci u bolesnika liječenih tofacitinibom.

Poboljšanje u pogledu umora bilo je procijenjeno pomoću upitnika Ocjena funkcionalnog statusa u liječenju kronične bolesti-umor (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-F) u 3. mjesecu u svim ispitivanjima. U bolesnika koji su primali tofacitinib 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno nađeno je značajno smanjenje umora u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo u svih 5 ispitivanja. U ispitivanjima ORAL Standard i ORAL Scan, srednje vrijednosti poboljšanja na FACIT-F upitniku održana su do 12 mjeseci u bolesnika liječenih tofacitinibom.

Poboljšanje u pogledu sna procijenjeno je primjenom sumarnih ljestvica Indeksa problema sa spavanjem I i II (engl. *Sleep problems index*, SPI) iz Upitnika za mjerenje kvalitete sna (engl. *Medical Outcomes Study Sleep*, MOS-Sleep) u 3. mjesecu u svim ispitivanjima. U bolesnika koji su primali tofacitinib 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno nađeno je značajno poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti u obje ljestvice u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo u ispitivanjima ORAL Sync, ORAL Standard i ORAL Scan. U ispitivanjima ORAL Standard i ORAL Scan, srednja vrijednost poboljšanja na obje ljestvice održana su do 12 mjeseci u bolesnika liječenih tofacitinibom.

Trajnost kliničkih odgovora

Trajnost učinka procijenjena pomoću stopa odgovora prema kriterijima ACR 20, 50 i 70 u ispitivanjima koja su trajala do dvije godine. Promjene u HAQ-DI i DAS28-4(ESR) održane su u obje terapijske skupine tofacitiniba do kraja ispitivanja.

Dokaz postojanosti djelotvornosti s terapijom tofacitinibom do 7 godina također je dobiven iz podataka iz jednog aktivnog i iz jednog dovršenog, otvorenog ispitivanja dugoročnog praćenja.

Psorijatični artritis

Djelotvornost i sigurnost primjene tofacitiniba procijenjeni su u 2 randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze 3 provedena u odraslih bolesnika s aktivnim PsA-om (≥ 3

otečena i ≥ 3 osjetljiva zgloba). Bolesnici su morali bolovati od aktivne plak psorijaze na posjetu probira. Primarne mjere ishoda u oba ispitivanja bile su stopa odgovora prema kriteriju ACR20 i promjena u HAQ-DI-u u 3. mjesecu u odnosu na početne vrijednosti.

Ispitivanje PsA-I (OPAL BROADEN) procjenjivalo je 422 bolesnika koji su prethodno imali neadekvatan odgovor (zbog izostanka djelotvornosti ili zbog nepodnošenja) na csDMARD (MTX za 92,7% bolesnika); 32,7% bolesnika u ovom ispitivanju prethodno je imalo neadekvatan odgovor na > 1 csDMARD ili 1 csDMARD te ciljni sintetski DMARD (engl. *targeted synthetic DMARD*, tsDMARD). U ispitivanju OPAL BROADEN nije bilo dozvoljeno prethodno liječenje inhibitorom TNF-a. Svi bolesnici morali su istodobno primati 1 csDMARD; 83,9% bolesnika primalo je istodobno MTX, 9,5% bolesnika istodobno je primalo sulfasalazin i 5,7% bolesnika istodobno je primalo leflunomid. Medijan trajanja bolesti PsA-a iznosio je 3,8 godina. Prije početka terapije 79,9% odnosno 56,2% bolesnika imalo je entezitis i daktilitis. Bolesnici koji su bili randomizirani u skupinu liječenu tofacitinibom primali su tofacitinib 5 mg dva puta dnevno ili 10 mg dva puta dnevno tijekom 12 mjeseci. Bolesnici randomizirani u skupinu koja je primala placebo, prebačeni su u 3. mjesecu na zaslijepljen način na tofacitinib 5 mg dva puta dnevno ili na 10 mg dva puta dnevno te je njihovo liječenje trajalo do 12. mjeseca. Bolesnici koji su bili randomizirani u skupinu liječenu adalimumabom (aktivnu kontrolnu skupinu) primali su 40 mg supkutano svaka 2 tjedna tijekom 12 mjeseci.

Ispitivanje PsA-II (OPAL BEYOND) procjenjivalo je 394 bolesnika koji su prestali primati inhibitor TNF-a zbog izostanka djelotvornosti ili zbog nepodnošenja; 36,0% bolesnika imalo je prethodno neodgovarajući odgovor na > 1 biološki DMARD. Svi bolesnici morali su istodobno primati 1 csDMARD; 71,6% bolesnika istodobno je primalo MTX, 15,7% bolesnika istodobno je primalo sulfasalazin i 8,6% bolesnika istodobno je primalo leflunomid. Medijan trajanja bolesti PsA-a iznosio je 7,5 godina. Prije početka terapije 80,7% odnosno 49,2% bolesnika imalo je entezitis i daktilitis. Bolesnici koji su bili randomizirani u skupinu liječenu tofacitinibom primali su tofacitinib 5 mg dva puta dnevno ili 10 mg dva puta dnevno tijekom 6 mjeseci. Bolesnici randomizirani u skupinu koja je primala placebo, prebačeni su u 3. mjesecu na zaslijepljen način na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno te je njihovo liječenje trajalo do 6. mjeseca.

Znakovi i simptomi

Liječenje tofacitinibom dovelo je u 3. mjesecu do značajnih poboljšanja u nekim od znakova i simptoma PsA-a procijenjenih na temelju odgovora prema kriteriju ACR20, u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Rezultati djelotvornosti za procijenjene važne ishode prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12: Udio (%) bolesnika s PsA-om koji su postigli klinički odgovor i srednju vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost u ispitivanjima OPAL BROADEN i OPAL BEYOND

Liječena skupina	Konvencionalni sintetski DMARD Bolesnici s neadekvatnim odgovorom ^a (prethodno neliječeni TNFi-om)			TNFi Bolesnici s neadekvatnim odgovorom ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Adalimumab 40 mg s.c. svaka dva tjedna	Placebo	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno
N	105	107	106	131	131
ACR20					
3. mjesec	33%	50% ^{d,*}	52% [*]	24%	50% ^{d,***}
6. mjesec	NP	59%	64%	NP	60%
12. mjesec	NP	68%	60%	-	-
ACR50					
3. mjesec	10%	28% ^{e,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
6. mjesec	NP	38%	42%	NP	38%
12. mjesec	NP	45%	41%	-	-
ACR70					
3. mjesec	5%	17% ^{e,*}	19% [*]	10%	17%
6. mjesec	NP	18%	30%	NP	21%
12. mjesec	NP	23%	29%	-	-
Δ LEI ^f					
3. mjesec	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
6. mjesec	NP	-1,3	-1,3	NP	-1,5
12. mjesec	NP	-1,7	-1,6	-	-
Δ DSS ^f					
3. mjesec	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
6. mjesec	NP	-5,2	-5,4	NP	-6,0
12. mjesec	NP	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
3. mjesec	15%	43% ^{d,***}	39% ^{**}	14%	21%
6. mjesec	NP	46%	55%	NP	34%
12. mjesec	NP	56%	56%	-	-

* Nominalni $p \leq 0,05$; ** Nominalni $p < 0,001$; *** Nominalni $p < 0,0001$ za aktivno liječenje u odnosu na placebo u 3. mjesecu.

Kratice: BSA = površina tijela; Δ LEI = promjena u odnosu na početnu vrijednost prema indeksu entezitisa (engl. *Leeds Enthesitis Index*, LEI); Δ DSS = promjena u odnosu na početnu vrijednost prema ljestvici težine daktilitisa (engl. *Dactylitis Severity Score*, DSS); ACR20/50/70 = poboljšanje od $\geq 20\%$, 50% , 70% prema kriterijima Američkog reumatološkog društva; csDMARD = konvencionalni sintetski antireumatik koji modificira tijek bolesti; N = broj randomiziranih i liječenih bolesnika; NP = nije primjenjivo budući da nema podataka za liječenje placebo nakon 3. mjeseca zbog prelaska s placebo na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno; TNFi = inhibitor čimbenika nekroze tumora (engl. *tumour necrosis factor inhibitor*); PASI = indeks zahvaćenosti i težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity index*, PASI); PASI75 = poboljšanje od $\geq 75\%$ prema indeksu PASI.

^a Neodgovarajući odgovor na najmanje 1 csDMARD zbog izostanka djelotvornosti i/ili zbog nepodnošenja.

^b Neodgovarajući odgovor na najmanje 1 TNFi zbog izostanka djelotvornosti i/ili zbog nepodnošenja.

^c Ispitivanje OPAL BEYOND trajalo je 6 mjeseci.

^d Globalno postignuta statistička značajnost pri $p \leq 0,05$ po unaprijed određenom *step-down* postupku testiranja.

^e Postignuta statistička značajnost unutar ACR-ovih kategorija (ACR50 i ACR70) pri $p \leq 0,05$ po unaprijed određenom *step-down* postupku testiranja.

^f Za bolesnike s početnim rezultatom od > 0 .

^g Za bolesnike s početnim rezultatom BSA $\geq 3\%$ i PASI > 0 .

U 3. mjesecu i bolesnici prethodno neliječeni inhibitorom TNF-a i bolesnici s neadekvatnim odgovorom na inhibitor TNF-a liječeni s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno imali su značajno veće stope odgovora ACR20 nego bolesnici koji su primali placebo. Ispitivanja dobi, spola, rase, početne

aktivnosti bolesti i podtipa PsA-a nisu utvrdila razlike u odgovoru na tofacitinib. Broj bolesnika s mutilirajućim artritisom ili aksijalnom zahvaćenošću bio je premalen da bi omogućio značajnu procjenu. U usporedbi s placebom, statistički značajne stope odgovora prema ACR20 zabilježene su s 5 mg tofacitiniba primjenjivanim dva puta dnevno u oba ispitivanja već u 2. tjednu (prva procjena nakon početka terapije).

U 3. mjesecu u ispitivanju OPAL BROADEN odgovor minimalne aktivnosti bolesti bio je postignut u 26,2%, 25,5% i 6,7% bolesnika liječenih s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, adalimumabom odnosno placebom (razlika između liječenja s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno i placebo iznosila je 19,5% [95% CI: 9,9; 29,1]). U ispitivanju OPAL BEYOND odgovor minimalne aktivnosti bolesti bio je postignut u 22,9% bolesnika liječenih s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno i 14,5% bolesnika koji su primali placebo. Međutim, 5 mg tofacitiniba primjenjivanog dva puta dnevno nije postigao nominalnu statističku značajnost (razlika u liječenju u odnosu na placebo iznosila je 8,4% [95% CI: -1,0; 17,8] u 3. mjesecu).

Radiološki odgovor

U ispitivanju OPAL BROADEN u 12. se mjesecu radiološki procjenjivala progresija strukturnog oštećenja zglobova prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale (mTSS) i udio bolesnika s radiološkom progresijom (povećanje rezultata na modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali u odnosu na početnu vrijednost veće od 0,5). U 12. mjesecu u 96% i 98% bolesnika koji su primali tofacitinib 5 mg dva puta dnevno, odnosno adalimumab 40 mg supkutano svaka 2 tjedna, nije zabilježena radiološka progresija (povećanje rezultata na modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali u odnosu na početnu vrijednost manje od ili jednako 0,5).

Fizička funkcija i kvaliteta života povezana sa zdravljem

Poboljšanje fizičkih funkcija izmjereno je upitnikom HAQ-DI. U 3. mjesecu u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno poboljšanje fizičkih funkcija ($p \leq 0,05$) u odnosu na početne vrijednosti bilo je veće nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 13).

Tablica 13: Promjena rezultata upitnika HAQ-DI u odnosu na početne vrijednosti u ispitivanjima PsA-a OPAL BROADEN i OPAL BEYOND

Liječena skupina	Srednja vrijednost promjena rezultata HAQ-DI u odnosu na početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata				
	Konvencionalni sintetski DMARD Bolesnici s neadekvatnim odgovorom ^a (prethodno neliječeni TNFi-om)			TNFi Bolesnici s neadekvatnim odgovorom ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Adalimumab 40 mg s.c. svaka dva tjedna	Placebo	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno
N	104	107	106	131	129
3. mjesec	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
6. mjesec	NP	-0,45	-0,43	NP	-0,44
12. mjesec	NP	-0,54	-0,45	NP	NP

* Nominalni $p \leq 0,05$; *** Nominalni $p < 0,0001$ za aktivno liječenje u odnosu na placebo u 3. mjesecu.

Kratice: DMARD = antireumatik koji modificira tijek bolesti; HAQ-DI = Upitnik o zdravstvenom stanju – indeks onesposobljenosti; N = ukupan broj bolesnika u statističkoj analizi; TNFi = inhibitor čimbenika tumorske nekroze.

^a Neadekvatan odgovor na najmanje jedan konvencionalni sintetski DMARD (csDMARD) zbog izostanka djelotvornosti i/ili zbog nepodnošenja.

^b Neadekvatan odgovor na najmanje jedan inhibitor TNF-a (TNFi) zbog izostanka djelotvornosti i/ili zbog nepodnošenja.

^c Globalno postignuta statistička značajnost pri $p \leq 0,05$ po unaprijed određenom *step-down* postupku testiranja.

U 3. mjesecu u ispitivanjima OPAL BROADEN i OPAL BEYOND stopa bolesnika s odgovorom prema upitniku HAQ-DI (odgovor je definiran kao smanjenje od početne vrijednosti od $\geq 0,35$) iznosila je 53% odnosno 50% u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 31%

odnosno 28% u bolesnika koji su primali placebo i 53% u bolesnika koji su primali adalimumab 40 mg supkutano jednom svaka 2 tjedna (samo u ispitivanju OPAL BROADEN).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem procijenjena je upitnikom SF-36v2, a umor upitnikom FACIT-F. U 3. mjesecu u ispitivanjima OPAL BROADEN i OPAL BEYOND poboljšanje u domeni fizičkih funkcija u upitniku SF-36v2, u sažetom rezultatu upitnika fizičkog funkcioniranja SF-36v2 i rezultatima upitnika FACIT-F u odnosu na početnu vrijednost bilo je veće u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno nego u bolesnika koji su primali placebo (nominalni $p \leq 0,05$). Poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti u upitnicima SF-36v2 i FACIT-F održala su se do 6. mjeseca (u ispitivanjima OPAL BROADEN i OPAL BEYOND) i 12. mjeseca (u ispitivanju OPAL BROADEN).

U ispitivanjima OPAL BROADEN i OPAL BEYOND, u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno uočeno je veće poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti s obzirom na bol uzrokovanu artritism (izmjereno vizualno-analognom ljestvicom od 0 do 100) u 2. tjednu (prva procjena nakon početka terapije) te do 3. mjeseca, nego u bolesnika koji su primali placebo (nominalni $p \leq 0,05$).

Ulcerozni kolitis

Djelotvornost i sigurnost tofacitiniba kod liječenja odraslih bolesnika s umjerenim do teškim, aktivnim ulceroznim kolitisom (rezultat prema sustavu bodovanja Mayo od 6 do 12 s endoskopskim podrezultatom ≥ 2 i podrezultatom rektalnog krvarenja ≥ 1) ispitivane su u 3 multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja: 2 jednaka ispitivanja uvodnog liječenja (OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2) nakon kojih je uslijedilo 1 ispitivanje terapije održavanja (OCTAVE Sustain). Bolesnici uključeni u ispitivanje bili su prethodno neuspješno liječeni najmanje 1 konvencionalnom terapijom, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore i/ili inhibitor TNF-a. Istodobno primijenjene stabilne doze peroralnih aminosalicilata i kortikosteroida (prednison ili ekvivalentni lijek u dnevnoj dozi do 25 mg) bile su dozvoljene uz postupno smanjivanje doze kortikosteroida do obaveznog trajnog prekida primjene u roku od 15 tjedana od uključivanja u ispitivanje terapije održavanja. Tofacitinib se primjenjivao kao monoterapija (odnosno, bez istodobne primjene bioloških lijekova i imunosupresiva) za liječenje ulceroznog kolitisa.

Tablica 14 prikazuje dodatne informacije značajne s obzirom na ustroj ispitivanja i karakteristike populacije.

Tablica 14: Klinička ispitivanja faze 3 tofacitiniba u dozi od 5 mg i 10 mg dva puta dnevno u bolesnika s ulceroznim kolitisom

	Ispitivanje uvodnog liječenja OCTAVE Induction 1	Ispitivanje uvodnog liječenja OCTAVE Induction 2	Ispitivanje terapije održavanja OCTAVE Sustain
Ispitivane skupine (Omjer randomizacije)	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno Placebo (4:1)	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno Placebo (4:1)	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno Placebo (1:1:1)
Broj bolesnika uključenih u ispitivanje	598	541	593
Trajanje ispitivanja	8 tjedana	8 tjedana	52 tjedna
Primarna mjera ishoda djelotvornosti	Remisija	Remisija	Remisija
Ključne sekundarne mjere ishoda djelotvornosti	Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice	Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice	Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice Održana remisija bez kortikosteroida među bolesnicima u remisiji prije početka terapije
Prethodno neuspješno liječenje inhibitorom TNF-a	51,3%	52,1%	44,7%
Prethodno neuspješno liječenje kortikosteroidima	74,9%	71,3%	75,0%
Prethodno neuspješno liječenje imunosupresivom	74,1%	69,5%	69,6%
Primjena kortikosteroida prije početka terapije	45,5%	46,8%	50,3%

Kratice: TNFi = inhibitor čimbenika nekroze tumora; UC = ulcerozni kolitis.

Pored toga, sigurnost i djelotvornost tofacitiniba ispitivani su u dugoročnom otvorenom nastavku ispitivanja (OCTAVE Open). Za uključivanje u OCTAVE Open bili su podobni oni bolesnici koji su završili sudjelovanje u jednom od ispitivanja uvodnog liječenja (OCTAVE Induction 1 ili OCTAVE Induction 2), ali nisu postigli klinički odgovor, odnosno bolesnici koji su završili sudjelovanje ili su se prijevremeno povukli zbog neuspješnog liječenja iz ispitivanja terapije održavanja (OCTAVE Sustain). Bolesnici koji su bili uključeni u ispitivanje uvodnog liječenja OCTAVE Induction 1 ili OCTAVE Induction 2 te koji nisu postigli klinički odgovor nakon 8 tjedana sudjelovanja u nastavku ispitivanja OCTAVE Open morali su prekinuti sudjelovanje u nastavku ispitivanju OCTAVE Open. Uključivanjem u nastavak ispitivanja OCTAVE Open bilo je potrebno i postupno smanjivanje doze kortikosteroida.

Podaci o djelotvornosti uvodnog liječenja (ispitivanja OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2)

Primarna mjera ishoda ispitivanja uvodnog liječenja OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 bio je udio bolesnika u remisiji u 8. tjednu, dok je ključna sekundarna mjera ishoda bio udio bolesnika s poboljšanjem endoskopskog izgleda sluznice u 8. tjednu. Remisija je bila definirana kao klinička remisija (ukupni Mayo rezultat ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) i podrezultat rektalnog krvarenja koji iznosi 0. Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice bilo je definirano kao endoskopski podrezultat od 0 ili 1.

U usporedbi s placebom, uz terapiju s 10 mg tofacitiniba primijenjenog dva puta dnevno, u oba je ispitivanja značajno veći udio bolesnika postigao remisiju, poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice i klinički odgovor u 8. tjednu, kako je prikazano u Tablici 15.

Rezultati djelotvornosti dobiveni na temelju očitavanja endoskopskih nalaza u ispitivačkim centrima bili su dosljedni rezultatima dobivenim na temelju centralno očitanih endoskopskih nalaza.

Tablica 15: Udio bolesnika koji su ostvarili ishode djelotvornosti u 8. tjednu (ispitivanja uvodnog liječenja OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2)

Ishod	Ispitivanje uvodnog liječenja OCTAVE Induction 1			
	Centralno očitani endoskopski nalazi		Lokalno očitani endoskopski nalazi	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno	Placebo	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno
	N = 122	N = 476	N = 122	N = 476
Remisija ^a	8,2%	18,5% [‡]	11,5%	24,8% [‡]
Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice ^b	15,6%	31,3% [†]	23,0%	42,4%*
Normalizacija endoskopskog izgleda sluznice ^c	1,6%	6,7% [‡]	2,5%	10,9% [‡]
Klinički odgovor ^d	32,8%	59,9%*	34,4%	60,7%*
Ishod	Ispitivanje uvodnog liječenja OCTAVE Induction 2			
	Centralno očitani endoskopski nalazi		Lokalno očitani endoskopski nalazi	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno	Placebo	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno
	N = 112	N = 429	N = 112	N = 429
Remisija ^a	3,6%	16,6% [†]	5,4%	20,7% [†]
Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice ^b	11,6%	28,4% [†]	15,2%	36,4%*
Normalizacija endoskopskog izgleda sluznice ^c	1,8%	7,0% [‡]	0,0%	9,1% [‡]
Klinički odgovor ^d	28,6%	55,0%*	29,5%	58,0%*

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

N = broj bolesnika čiji su podaci uključeni u skup podataka za analizu.

a. Primarna mjera ishoda: Remisija je bila definirana kao klinička remisija (Mayo rezultat ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) i podrezultat rektalnog krvarenja koji iznosi 0.

b. Ključna sekundarna mjera ishoda: Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice bilo je definirano kao Mayo endoskopski podrezultat 0 (normalna ili neaktivna bolest) ili 1 (eritem, smanjen vaskularni uzorak).

c. Normalizacija endoskopskog izgleda sluznice bila je definirana kao Mayo endoskopski podrezultat koji iznosi 0.

d. Klinički odgovor bio je definiran kao smanjenje početne vrijednosti Mayo rezultata za ≥ 3 boda i ≥ 30 % uz popratno smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja za ≥ 1 bod ili apsolutni podrezultat rektalnog krvarenja od 0 ili 1.

U obje poskupine bolesnika, bez obzira jesu li prethodno bili uspješno ili neuspješno liječeni inhibitorom TNF-a, udio bolesnika koji je postigao remisiju i poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice u 8. tjednu bio je veći u skupini liječenoj s 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno nego u onoj koja je primala placebo. Ova razlika u liječenju bila je dosljedna u 2 podskupine (Tablica 16).

Tablica 16. Udio bolesnika koji su ostvarili primarne i ključne sekundarne ishode djelotvornosti u 8. tjednu u podskupinama liječenim inhibitorom TNF-a (ispitivanja uvodnog liječenja OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2, centralno očitani endoskopski nalazi)

Ispitivanje uvodnog liječenja OCTAVE Induction 1		
Ishod	Placebo N = 122	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno N = 476
Remisija^a		
Uz prethodno neuspješno liječenje inhibitorom TNF-a	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)
Bez prethodno neuspješnog liječenja inhibitorom TNF- a ^b	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice^c		
Uz prethodno neuspješno liječenje inhibitorom TNF-a	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)
Bez prethodno neuspješnog liječenja inhibitorom TNF- a ^b	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)
Ispitivanje uvodnog liječenja OCTAVE Induction 2		
Ishod	Placebo N = 112	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno N = 429
Remisija^a		
Uz prethodno neuspješno liječenje inhibitorom TNF-a	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)
Bez prethodno neuspješnog liječenja inhibitorom TNF- a ^b	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice^c		
Uz prethodno neuspješno liječenje inhibitorom TNF-a	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)
Bez prethodno neuspješnog liječenja inhibitorom TNF- a ^b	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)

TNF = čimbenik nekroze tumora; N = broj bolesnika čiji su podaci uključeni u skup podataka za analizu.

^a. Remisija je bila definirana kao klinička remisija (Mayo rezultat ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) i podrezultat rektalnog krvarenja koji iznosi 0.

^b. Uključuje bolesnike koji nisu prethodno primali inhibitor TNF-a

^c. Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice bilo je definirano kao Mayo endoskopski podrezultat 0 (normalna ili neaktivna bolest) ili 1 (eritem, smanjen vaskularni uzorak).

Već u 2. tjednu, kada je bio zakazan najraniji posjet u sklopu ispitivanja, i pri svakom kasnijem posjetu bile su opažene značajne razlike između primjene 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i placeba u promjeni od početne vrijednosti za rektalno krvarenje i učestalosti stolice te parcijalnom Mayo rezultatu.

Ispitivanje održavanja (ispitivanje OCTAVE Sustain)

Bolesnici koji su završili sudjelovanje od 8 tjedana u jednom od ispitivanja uvodnog liječenja i postigli klinički odgovor, bili su ponovno randomizirani u ispitivanje OCTAVE Sustain; na početku ispitivanja u remisiji je bilo 179 od 593 (30,2 %) bolesnika.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju OCTAVE Sustain bio je udio bolesnika u remisiji u 52. tjednu. Među bolesnicima u remisiji na početku ispitivanja OCTAVE Sustain 2 ključne sekundarne mjere ishoda bile su udio bolesnika s poboljšanjem endoskopskog izgleda u 52. tjednu i udio bolesnika s održanom remisijom bez kortikosteroida u 24. i 52. tjednu.

U ispitivanim skupinama koje su uzimale 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno i 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, značajno je veći udio bolesnika ostvario sljedeće ishode u 52. tjednu u usporedbi s

placebom: remisiju, poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice, normalizaciju endoskopskog izgleda sluznice, održavanje kliničkog odgovora, remisiju među bolesnicima koji su bili u remisiji prije početka terapije i održanu remisiju bez kortikosteroida u 24. i 52. tjednu među bolesnicima koji su bili u remisiji prije početka terapije, kako je prikazano u tablici 17.

Tablica 17: Udio bolesnika koji su ostvarili ishode djelotvornosti u 52. tjednu (ispitivanje OCTAVE Sustain)

Ishod	Centralno očitani endoskopski nalazi			Lokalno očitani endoskopski nalazi		
	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno N = 198	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno N = 197	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno N = 198	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno N = 197
Remisija ^a	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice ^b	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
Normalizacija endoskopskog izgleda sluznice ^c	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
Održavanje kliničkog odgovora ^d	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Remisija među bolesnicima u remisiji prije početka terapije ^{a,f}	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Održana remisija bez kortikosteroida u 24. i 52. tjednu među bolesnicima u remisiji prije početka terapije ^{e,f}	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Remisija bez kortikosteroida među bolesnicima koji su uzimali kortikosteroide prije početka terapije ^{a,g}	10,9%	27,7% [†]	27,6% [†]	13,9%	32,7% [†]	31,0% [†]

* p < 0,0001; **p < 0,001; †p < 0,05 za tofacitinib naspram placeba.

N = broj bolesnika čiji su podaci uključeni u skup podataka za analizu.

^a. Remisija je bila definirana kao klinička remisija (Mayo rezultat ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) i podrezultat rektalnog krvarenja 0.

^b. Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice bilo je definirano kao Mayo endoskopski podrezultat 0 (normalna ili neaktivna bolest) ili 1 (eritem, smanjen vaskularni uzorak).

^c. Normalizacija endoskopskog izgleda sluznice bila je definirana kao Mayo endoskopski podrezultat koji iznosi 0.

^d. Održavanje kliničkog odgovora bilo je definirano smanjenjem početne vrijednosti Mayo rezultata u ispitivanju uvodnog liječenja (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) za ≥ 3 boda i ≥ 30% uz popratno smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja za ≥ 1 bod ili podrezultat rektalnog krvarenja 0 ili 1.

- Bolesnici su trebali imati klinički odgovor na početku ispitivanja terapije održavanja OCTAVE Sustain.
- e. Održana remisija bez kortikosteroida bila je definirana kao stanje remisije bez uzimanja kortikosteroida najmanje 4 tjedna prije posjeta u 24. i 52. tjednu.
- f. N = 59 za placebo, N = 65 za 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, N = 55 za 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
- g. N = 101 za placebo, N = 101 za 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, N = 87 za 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

U obje podskupine bolesnika, bez obzira jesu li prethodno uspješno ili neuspješno liječeni inhibitorom TNF-a, udio bolesnika koji je u 52. tjednu ispitivanja OCTAVE Sustain ostvario sljedeće ishode: remisiju, poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice ili održanu remisiju bez kortikosteroida u 24. i 52. tjednu među bolesnicima koji su bili u remisiji prije početka terapije, bio je veći među bolesnicima koji su uzimali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno nego u onih koji su primali placebo (tablica 18). Ova razlika u liječenju u odnosu na placebo bila je slična u podskupini bolesnika bez prethodno neuspješnog liječenja inhibitorom TNF-a koji su liječeni s 5 mg tofacitiniba primijenjenog dva puta dnevno i onih liječenih s 10 mg tofacitiniba primijenjenog dva puta dnevno. Razlika u liječenju u odnosu na placebo, opažena u podskupini bolesnika s prethodno neuspješnim liječenjem inhibitorom TNF-a, bila je brojčano veća za 10 mg tofacitiniba primijenjenog dva puta dnevno od one za 5 mg tofacitiniba primijenjenog dva puta dnevno za 9,7 do 16,7 postotnih bodova u primarnim i ključnim sekundarnim ishodima.

Tablica 18: Udio bolesnika koji su ostvarili primarne i ključne sekundarne ishode djelotvornosti u 52. tjednu u podskupini liječenoj inhibitorom TNF-a (ispitivanje OCTAVE Sustain, centralno očitani endoskopski nalazi)

Ishod	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno N = 198	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno N = 197
Remisija^a			
Uz prethodno neuspješno liječenje inhibitorom TNF-a	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Bez prethodno neuspješnog liječenja inhibitorom TNF-a ^b	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice^c			
Uz prethodno neuspješno liječenje inhibitorom TNF-a	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
Bez prethodno neuspješnog liječenja inhibitorom TNF-a ^b	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)
Održana remisija bez kortikosteroida u 24. i 52. tjednu među bolesnicima u remisiji prije početka terapije^d			
Uz prethodno neuspješno liječenje inhibitorom TNF-a	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)
Bez prethodno neuspješnog liječenja inhibitorom TNF-a ^b	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)

TNF = čimbenik nekroze tumora; N = broj bolesnika čiji su podaci uključeni u skup podataka za analizu.

a. Remisija je bila definirana kao klinička remisija (Mayo rezultat ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) i podrezultat rektalnog krvarenja 0.

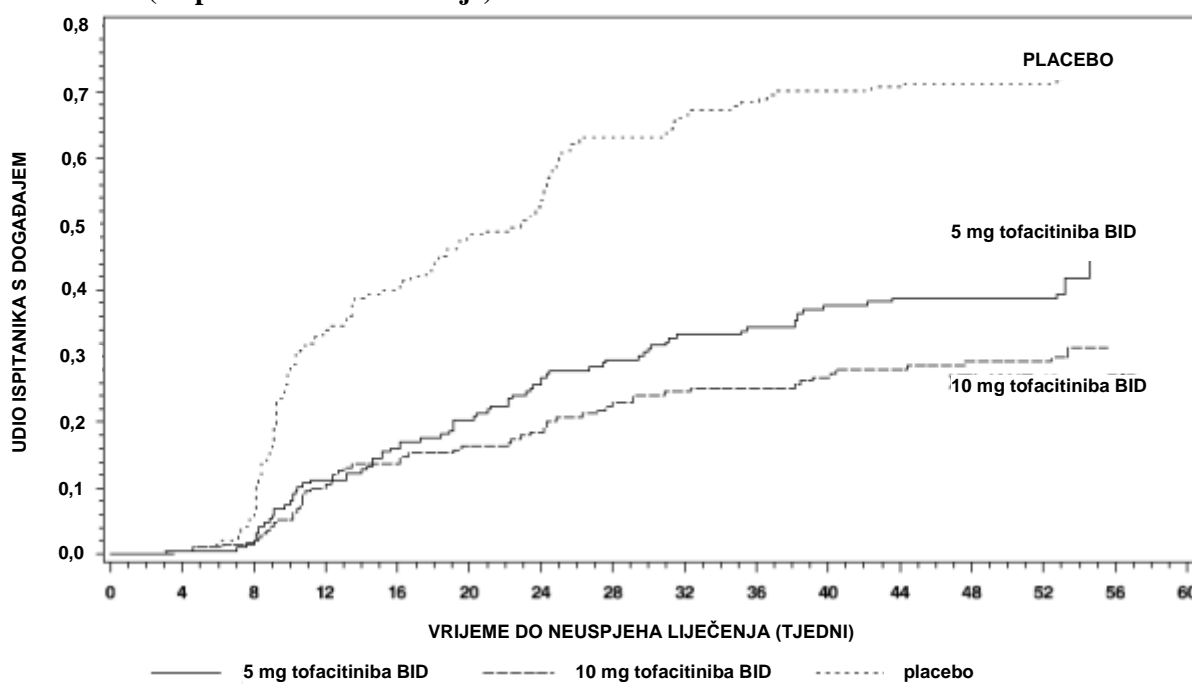
b. Uključuje bolesnike koji nisu prethodno primali inhibitor TNF-a.

c. Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice bilo je definirano kao Mayo endoskopski podrezultat 0 (normalna ili neaktivna bolest) ili 1 (eritem, smanjen vaskularni uzorak).

d. Održana remisija bez kortikosteroida bila je definirana kao stanje remisije bez uzimanja kortikosteroida najmanje 4 tjedna prije posjeta u 24. i 52. tjednu.

Udio bolesnika s neuspješnim liječenjem u obje skupine liječene tofacitinibom bio je manji u usporedbi s placebom u svakoj vremenskoj točki već od 8. tjedna, a to je bila prva vremenska točka u kojoj je liječenje procijenjeno kao neuspješno, kako je prikazano na slici 2.

Slika 2. Vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanju terapije održavanja OCTAVE Sustain (Kaplan-Meierove krivulje)



$p < 0,0001$ za 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno naspram placeba.

$p < 0,0001$ za 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno naspram placeba.

BID = dva puta dnevno.

Neuspješno liječenje bilo je definirano kao povećanje Mayo rezultata za ≥ 3 boda od početne vrijednosti ispitivanja terapije održavanja, praćeno povećanjem podrezultata rektalnog krvarenja za ≥ 1 bod i povećanjem endoskopskog podrezultata za ≥ 1 bod što je rezultiralo apsolutnim endoskopskim podrezultatom od ≥ 2 nakon minimalnog trajanja liječenja od 8 tjedana u ispitivanju.

Ishodi povezani sa zdravljem i kvalitetom života

Primjena 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno dovela je do većeg poboljšanja rezultata profila fizičkog zdravlja (engl. *physical component summary*, PCS) i profila duševnog zdravlja (engl. *mental component summary*, MCS) u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s placebom te u pogledu svih 8 područja upitnika SF-36 u ispitivanjima uvodnog liječenja (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). U ispitivanju održavanja (OCTAVE Sustain) primjena 5 mg tofacitiniba dvaput dnevno ili 10 mg tofacitiniba dvaput dnevno dovela je do boljeg održavanja poboljšanja rezultata profila fizičkog zdravlja i profila duševnog zdravlja u usporedbi s placebom te rezultata u svih 8 područja upitnika SF-36 u 24. i 52. tjednu.

U 8. tjednu je 10 mg tofacitiniba primijenjenog dva puta dnevno doveo do većeg poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti ukupno i u rezultatima sva 4 područja Upitnika o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) (crijevnim simptomima, sistemskoj funkciji, emocionalnoj funkciji i društvenoj funkciji) u ispitivanjima uvodnog liječenja (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2), u usporedbi s placebom. U ispitivanju terapije održavanja (OCTAVE Sustain) primjena 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno dovela je do boljeg održavanja poboljšanja ukupno i u rezultatima sva 4 područja Upitnika o upalnoj bolesti crijeva u 24. i 52. tjednu, u usporedbi s placebom.

Poboljšanja su ujedno opažena i u upitniku EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) i raznim područjima Upitnika o radnoj učinkovitosti i smetnjama u radu (engl. *Work Productivity and Activity Impairment questionnaire*, WPAI-UC) u ispitivanjima uvodnog liječenja i terapije održavanja, u odnosu na placebo.

Otvoreni nastavak ispitivanja (OCTAVE Open)

Bolesnicima koji nisu postigli klinički odgovor u jednom od ispitivanja uvodnog liječenja (OCTAVE Induction 1 ili OCTAVE Induction 2) nakon 8 tjedana uzimanja 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno bilo je dozvoljeno uključiti se u otvoreni nastavak ispitivanja (OCTAVE Open). Nakon dodatnih 8 tjedana uzimanja 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno u ispitivanju OCTAVE Open, 53% (154/293) bolesnika postiglo je klinički odgovor, a 14% (42/293) bolesnika postiglo je remisiju.

Doza je bila povećana na 10 mg tofacitiniba, uz primjenu dva puta dnevno u ispitivanju OCTAVE Open, bolesnicima koji su klinički odgovor u jednom od ispitivanja uvodnog liječenja (OCTAVE Induction 1 ili OCTAVE Induction 2) postigli uz 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, ali su imali neuspješno liječenje nakon što je doza bila snižena na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili nakon prekida liječenja u ispitivanju OCTAVE Sustain (odnosno nakon što su bili randomizirani za primanje placeba). Nakon što su 8 tjedana primali 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno u ispitivanju OCTAVE Open, remisiju je postiglo 35 % (20/58) bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno u ispitivanju OCTAVE Sustain i 40 % (40/99) bolesnika čija je doza lijeka bila ukinuta u ispitivanju OCTAVE Sustain. U 12. mjesecu ispitivanja OCTAVE Open, 52 % (25/48), odnosno 45 % (37/83) ovih bolesnika postiglo je remisiju.

Osim toga je 74 % (48/65) bolesnika, koji su postigli remisiju na kraju ispitivanja OCTAVE Sustain uz primjenu 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, ostalo u remisiji u 12. mjesecu ispitivanja OCTAVE Open uz liječenje s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tofacitiniba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u juvenilnom idiopatskom artritisu i ulceroznom kolitisu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički profil tofacitiniba karakteriziran je brzom apsorpcijom (vršne koncentracije u plazmi dostižu se unutar 0,5 do 1 sat), brzom eliminacijom (poluvijek od približno 3 sata) i porastom sistemske izloženosti proporcionalnom dozi. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postignute su kroz 24–48 sati sa zanemarivom akumulacijom nakon primjene dva puta dnevno.

Apsorpcija i distribucija

Tofacitinib se dobro apsorbira uz oralnu bioraspoloživost od 74%. Istodobna primjena tofacitiniba s obrocima s visokim udjelom masti nije rezultirala promjenom površine ispod krivulje (engl. *Area under the plasma concentration time curve*, AUC) dok je C_{max} smanjen za 32%. U kliničkim je ispitivanjima tofacitinib primjenjivan neovisno o hrani.

Nakon intravenske primjene, volumen distribucije iznosi 87 l. Približno 40% cirkulirajućeg tofacitiniba vezano je na proteine plazme. Tofacitinib se pretežno veže na albumin i čini se da se ne veže na α 1-kiseli glikoprotein. Tofacitinib se distribuira podjednako između crvenih krvnih stanica i plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Klirens tofacitiniba odvija se približno 70% putem metabolizma u jetri i 30% izlučivanjem ishodišnog spoja bubrezima. Metabolizam tofacitiniba prvenstveno je posredovan enzimom CYP3A4 uz manji doprinos CYP2C19. U ispitivanju radioaktivno obilježanim lijekom u ljudi, više od 65% ukupne cirkulirajuće radioaktivnosti pripadalo je nepromijenjenoj djelatnoj tvari, dok se preostalih 35% pripisuje 8 metabolita, pri čemu na svaki otpada manje od 8% ukupne radioaktivnosti. Svi metaboliti su proučavani na animalnim modelima te se pretpostavlja da će njihova potentnost za inhibiciju JAK 1/3 iznositi manje od 10% vrijednosti tofacitiniba. Nije nađen dokaz stereokonverzije na uzorcima u ljudi. Farmakološka aktivnost tofacitiniba pripisuje se ishodišnom spoju. Tofacitinib nije ni inhibitor,

ni induktor CYP enzima (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4) i nije inhibitor UGT enzima (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7). *In vitro* je tofacitinib supstrat MDR1, ali ne i proteina rezistencije raka dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), OATP1B1/1B3 ili OCT1/2, te nije inhibitor MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ili MRP pri klinički relevantnim koncentracijama.

Farmakokinetika u bolesnika

Enzimsko aktivnost CYP enzima smanjena je u bolesnika s RA zbog kronične upale. U bolesnika s RA, oralni klirens lijeka XELJANZ ne mijenja se s vremenom što upućuje na zaključak da liječenje tofacitinibom ne normalizira aktivnost CYP enzima.

Populacijska analiza farmakokinetike u bolesnika s RA ukazuje da je sistemska izloženost (AUC) tofacitinibu uz ekstremne tjelesne težine (40 kg, 140 kg) bila slična (unutar 5%) onoj u bolesnika od 70 kg. Procijenjeno je kako je AUC u starijih bolesnika u dobi od 80 godina veći za manje od 5% u odnosu na bolesnike prosječne dobi od 55 godina. Procijenjeno je da žene imaju 7% manji AUC u usporedbi s muškarcima. Dostupni podaci također su pokazali da nema većih razlika u AUC tofacitiniba između bolesnika bijele, crne i azijske rase. Uočen je približno linearni odnos između tjelesne težine i volumena distribucije rezultirajući u višim vršnim (C_{max}) i nižim najnižim (C_{min}) koncentracijama u bolesnika s manjom tjelesnom težinom. Međutim, ne smatra se da je razlika klinički značajna. Procjenjuje se da je varijabilnost između bolesnika (postotci koeficijenta varijacije) u AUC-u tofacitiniba približno 27%.

Rezultati analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s aktivnim PsA-om ili umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom bili su dosljedni onima u bolesnika s RA-om.

Oštećenje bubrega

Ispitanici s blagim (klirens kreatinina 50-80 ml/min), umjerenim (klirens kreatinina 30–49 ml/min) i teškim (klirens kreatinina <30 ml/min) oštećenjem bubrega imali su 37%, 43% odnosno 123% veću AUC u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2). U ispitanika sa završnim stadijem bolesti bubrega (engl. *End Stage Renal Disease*, ESRD) doprinos dijalize ukupnom klirensu tofacitiniba bio je relativno mali. Nakon pojedinačne doze od 10 mg, prosječna AUC u ispitanika s ESRD na temelju koncentracija mjerenih na dane kada nije provedena dijaliza bila je približno 40% (90% CI: 1,5–95%) veća u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. U kliničkim ispitivanjima tofacitinib nije procjenjivan u bolesnika s početnim vrijednostima klirensa kreatinina (procijenjeno Cockcroft-Gaultovom jednadžbom) ispod 40 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

Ispitanici s blagim (Child Pugh stadij A) i umjerenim (Child Pugh stadij B) oštećenjem jetre imali su 3% odnosno 65% veći AUC u usporedbi s osobama s normalnom funkcijom jetre. U kliničkim ispitivanjima tofacitiniba nije procjenjivan u ispitanika s teškim (Child Pugh stadij C) oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4) ili u bolesnika koji su bili pozitivni na hepatitis B ili C u probiru.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima uočeni su učinci na imunološki i hematopoetski sustav koji su bili pripisani farmakološkim svojstvima tofacitiniba (inhibicija JAK-a). Sekundarni učinci imunosupresije poput bakterijskih i virusnih infekcija te limfomi zabilježeni su pri klinički značajnim dozama. Limfom je nađen kod 3 od 8 odraslih majmuna pri razini izloženosti tofacitinibu 6 ili 3 puta većoj od kliničkih (AUC za nevezani lijek u ljudi uz dozu od 5 mg ili 10 mg dvaput dnevno) te kod 0 od 14 mladih majmuna uz razinu izloženosti 5 ili 2,5 puta veću od razine izloženosti uz dozu od 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno u kliničkoj primjeni. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (NOAEL) za limfome u majmuna bila je približno 1 ili 0,5 puta veća od razine izloženosti uz dozu od 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno u kliničkoj primjeni. Drugi nalazi pri dozama koje su premašivale izloženosti u ljudi uključivali su učinke na jetru i probavni sustav.

Tofacitinib nije ni mutagen niti genotoksičan na temelju rezultata serije *in vitro* i *in vivo* testova na genske mutacije i kromosomske aberacije.

Kancerogeni potencijal tofacitiniba procijenjen je u šestomjesečnoj studiji na rasH2 transgeničnim miševima te u dvogodišnjoj studiji kancerogenosti na štakorima. Tofacitinib nije bio kancerogen u miševa pri izloženostima do 38 ili 19 puta većim od razine kliničke izloženosti uz dozu 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno. Benigni tumori intersticijskih stanica testisa (Leydigovih stanica) uočeni su kod štakora; benigni tumori Leydigovih stanica u štakora nisu povezani s rizikom od tumora Leydigovih stanica u ljudi. Hibernomi (maligniteti smeđeg adipoznog tkiva) uočeni su kod ženki štakora pri izloženostima većim ili jednakim 83 ili 41 x od razine izloženosti uz dozu od 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno u kliničkoj primjeni. Benigni timomi uočeni su kod ženki štakora pri izloženosti 187 ili 94 x većoj od izloženosti uz dozu od 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno u kliničkoj primjeni.

Dokazano je da je tofacitinib teratogen u štakora i kunića te da ima učinke na plodnost ženki štakora (smanjena stopa gravidnosti; smanjenje broja žutih tijela, mjesta implantacije i živućih fetusa; i porast u ranoj resorpciji), okot i peri-/postnatalni razvoj. Tofacitinib nije imao učinaka na mušku plodnost, pokretljivost ili koncentraciju sperme. Tofacitinib se izlučivao u mlijeko liječenih ženki štakora u koncentracijama približno dva puta većima od onih u serumu od 1 do 8 sati nakon doze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza
laktoza hidrat
umrežena karmelozanatrij
magnezijev stearat

Film-ovojnica

hipromeloza 6cP (E464)
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
makrogol 3350
triacetin (E1518)
boja FD&C plava #2/Indigo Carmine Aluminum Lake (E132) (samo jačina od 10 mg)
boja FD&C plava #1/Brilliant Blue FCF Aluminum Lake (E133) (samo jačina od 10 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnoj boci i/ili blisteru radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

XELJANZ 5 mg filmom obložene tablete

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 60 ili 180 filmom obloženih tableta i silika gel kao sredstvo za sušenje.

Blisteri od aluminijske folije s podlogom od aluminijske folije/PVC-a, koji sadrže 14 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 56, 112 ili 182 filmom obloženih tableta.

XELJANZ 10 mg filmom obložene tablete

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 60 ili 180 filmom obloženih tableta i silika gel kao sredstvo za sušenje.

Blisteri od aluminijske folije s podlogom od aluminijske folije/PVC-a, koji sadrže 14 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 56, 112 ili 182 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1178/001
EU/1/17/1178/002
EU/1/17/1178/003
EU/1/17/1178/004
EU/1/17/1178/005
EU/1/17/1178/006
EU/1/17/1178/007
EU/1/17/1178/008
EU/1/17/1178/009
EU/1/17/1178/014

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. ožujka 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja u promet lijeka XELJANZ u svakoj zemlji članici, nositelj odobrenja mora dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijska sredstva, modalitete distribucije i svaki od aspekata programa u suradnji s nacionalnim nadležnim tijelom.

Glavna svrha programa je povećati svijest o rizicima lijeka, osobito vezano uz ozbiljne infekcije, herpes zoster, tuberkulozu (TBC) i druge oportunističke infekcije, malignitete, gastrointestinalne perforacije, intersticijsku bolest pluća i poremećene vrijednosti laboratorijskih testova.

- Nositelj odobrenja mora osigurati da su svim zdravstvenim radnicima i bolesnicima/skrbnicima od kojih se očekuje propisivanje ili primjena lijeka XELJANZ u svim zemljama članicama u kojima je XELJANZ stavljen u promet, dostupni sljedeći paket edukacijskih materijala: edukacijski materijali za liječnike
- paket s informacijama za bolesnika

- **Edukacijski materijali za liječnika** trebaju sadržavati:
 - Sažetak opisa svojstava lijeka
 - Vodič za zdravstvene radnike
 - Kontrolnu listu za propisivača
 - Karticu s upozorenjima za bolesnika
 - Referencu na internetsku stranicu s edukacijskim materijalima i karticom s upozorenjima za bolesnika

- **Vodič za zdravstvene radnike** treba sadržavati sljedeće ključne elemente:
 - Relevantne informacije o sigurnosnim pitanjima adresiranim u dodatnim mjerama minimizacije rizika (npr. ozbiljnost, težina, učestalost, vrijeme do nastupa, reverzibilnost štetnih događaja, ako je primjenjivo)
 - Detalje o populaciji u visokom riziku za sigurnosna pitanja adresirana u dodatnim mjerama minimizacije rizika (npr. kontraindikacije, čimbenici rizika, povećani rizik uslijed interakcija s određenim lijekovima)
 - Detalje o tome kako minimizirati sigurnosna pitanja adresirana u dodatnim mjerama minimizacije rizika kroz odgovarajuće praćenje i upravljanje (tj. što uraditi, što ne uraditi i tko će najvjerojatnije biti pogođen sukladno različitom tijeku događanja, npr. kada treba ograničiti ili prekinuti propisivanje/ingestiju, kako uzimati lijek, kako povisiti/sniziti dozu prema laboratorijskim parametrima, znakovima i simptomima)
 - Ključne poruke kako provoditi savjetovanje bolesnika
 - Upute za zbrinjavanje mogućih štetnih događaja
 - Informacije o BSRBR, ARTIS, RABBIT i BIOADABASER i registrima za ulcerozni kolitis i važnosti doprinošenju istim

- **Lista za propisivača** treba sadržavati sljedeće ključne poruke:
 - Liste testova koje treba provesti tijekom inicijalnog probira bolesnika
 - Shemu cijepljenja koja mora biti dovršena prije početka liječenja
 - Odgovarajuće komorbiditete uz koje se savjetuje oprez kod primjene lijeka XELJANZ i stanja u kojima se XELJANZ ne smije primijeniti
 - Listu konkomitantnih lijekova koji nisu kompatibilni s liječenjem lijekom XELJANZ
 - Potrebu rasprave s bolesnikom o rizicima povezanim s primjenom lijeka XELJANZ, osobito u pogledu infekcija, herpes zostera, tuberkuloze (TBC) i drugih oportunističkih infekcija, maligniteta, gastrointestinalne perforacije, intersticijske bolesti pluća i poremećaja u vrijednostima laboratorijskih testova
 - Potrebu praćenja bilo kakvih znakova i simptoma te poremećaja vrijednosti laboratorijskih testova za ranu identifikaciju gore navedenih rizika.

- **Kartica s upozorenjima za bolesnika** treba sadržavati sljedeće ključne poruke:
 - Upozorenje za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika u bilo kojem trenutku, uključujući hitna stanja, da bolesnik uzima XELJANZ
 - Da liječenje lijekom XELJANZ može povećati rizik od infekcije i nemelanomskog raka kože
 - Da bolesnici trebaju obavijestiti zdravstvene radnike ako planiraju primiti bilo koje cjepivo ili trudnoću
 - Znakove ili simptome sljedećih problema s obzirom na sigurnost primjene te kad potražiti pomoć zdravstvenog radnika: infekcije, reaktivacija herpes zostera, nemelanomski rak kože, porast transaminaza i potencijal za lijekom uzrokovano oštećenje jetre, gastrointestinalnu perforaciju, intersticijsku bolest pluća, porast imunosupresije kad se koristi u kombinaciji s biološkim lijekovima i imunosupresivima uključujući tvari koje smanjuju broj B-limfocita, povećani rizik od štetnih događaja kad se XELJANZ primjenjuje u kombinaciji s MTX-om, povećanu izloženost lijeku XELJANZ kad se primjenjuje istodobno s CYP3A4 i CYP2C19 inhibitorima, učinke na trudnoću i plod, primjenu tijekom dojenja, učinke na djelotvornost cijepljenja i primjenu živih/oslabljenih cjepiva.
 - Podatke za kontaktiranje propisivača

- **Centralizirana internetska stranica** će sadržavati:
 - Edukacijske materijale u digitalnom obliku
 - Karticu s upozorenjima za bolesnika u digitalnom obliku

- **Paket informacija za bolesnika** treba sadržavati:
 - Uputu o lijeku
 - Karticu s upozorenjima za bolesnika

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTER PAKIRANJA S TABLETAMA OD 5 MG

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 5 mg filmom obložene tablete
tofacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg tofacitiniba (u obliku tofacitinibcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta
112 filmom obloženih tableta
182 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1178/003 56 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1178/004 182 filmom obložene tablete
EU/1/17/1178/014 112 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

XELJANZ 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA TABLETE OD 5 MG

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 5 mg tablete
tofacitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski

5. DRUGO

Pon., Uto., Sri., Čet., Pet., Sub., Ned.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOCU S TABLETAMA OD 5 MG

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 5 mg filmom obložene tablete
tofacitinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg tofacitiniba (u obliku tofacitinibcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1178/001 60 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1178/002 180 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

XELJANZ 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTER PAKIRANJA S TABLETAMA OD 10 MG

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 10 mg filmom obložene tablete
tofacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg tofacitiniba (u obliku tofacitinibcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta
112 filmom obloženih tableta
182 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1178/007 56 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1178/008 112 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1178/009 182 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

XELJANZ 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI ZA TABLETE OD 10 MG

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 10 mg tablete
tofacitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Pon., Uto., Sri., Čet., Pet., Sub., Ned.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOCU S TABLETAMA OD 10 MG

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 10 mg filmom obložene tablete
tofacitinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg tofacitiniba (u obliku tofacitinibcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1178/005 60 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1178/006 180 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

XELJANZ 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika
XELJANZ 5 mg filmom obložene tablete
XELJANZ 10 mg filmom obložene tablete
tofacitinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Pored ove upute Vaš liječnik će Vam također dati Karticu s upozorenjima za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni prije nego uzmete XELJANZ i tijekom liječenja lijekom XELJANZ. Čuvajte ovu Karticu s upozorenjima za bolesnika uz sebe.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je XELJANZ i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati XELJANZ
3. Kako uzimati XELJANZ
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati XELJANZ
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je XELJANZ i za što se koristi

XELJANZ je lijek koji sadrži djelatnu tvar tofacitinib.

XELJANZ se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:

- reumatoidni artritis
- psorijatični artritis
- ulcerozni kolitis.

Reumatoidni artritis

XELJANZ se koristi u liječenju odraslih bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom, dugotrajnom bolesti koja uglavnom uzrokuje bolnost i oticanje Vaših zglobova.

XELJANZ se koristi u kombinaciji s metotreksatom kad Vam prethodno liječenje za reumatoidni artritis nije bilo dostatno ili ga niste dobro podnosili. XELJANZ se također može uzimati sam, u slučaju da liječenje metotreksatom ne podnosite ili Vam se ne preporučuje.

Dokazano je da XELJANZ smanjuje bol i oticanje zglobova te poboljšava sposobnost obavljanja dnevnih aktivnosti, kada se daje sam ili zajedno s metotreksatom.

Psorijatični artritis

XELJANZ se koristi za liječenje stanja koje se naziva psorijatični artritis. Ovo stanje je upalna bolest zglobova koju često prati psorijaza. Ako imate aktivni psorijatični artritis, prvo ćete dobiti drugi lijek kojim ćete liječiti psorijatični artritis. Ako ne budete dovoljno dobro reagirali na lijek ili ne podnosite

taj lijek, možda ćete dobiti lijek XELJANZ za smanjenje znakova i simptoma aktivnog psorijatičnog artritisa i poboljšanje sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti.

XELJANZ se koristi zajedno s metotreksatom u liječenju odraslih bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritismom.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva. XELJANZ se koristi za ublažavanje znakova i simptoma ulceroznog kolitisa kada niste imali dovoljno dobar odgovor na prethodno liječenje ulceroznog kolitisa ili ga niste dobro podnosili.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati XELJANZ

Nemojte uzimati XELJANZ:

- ako ste alergični na tofacitinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate tešku infekciju poput infekcije krvi, ili aktivnu tuberkulozu
- ako znate da imate teših problema s jetrom, uključujući cirozu (ožiljkaste promjene jetre)
- ako ste trudni ili dojite

Nemojte uzimati XELJANZ 10 mg dva puta dnevno ako imate bilo koje od sljedećih stanja:

- Uzimate kombinirane hormonske kontraceptive ili hormonsku nadomjesnu terapiju
- Imate zatajenje srca (kada srce ne radi kako treba)
- Imali ste krvne ugruške u venama
- Imate rak
- Imate nasljedni poremećaj koagulacije
- Imat ćete ili ste nedavno imali veliku operaciju

Ako niste sigurni odnose li se gore navedene informacije na Vas, obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete XELJANZ:

- ako mislite da biste mogli imati infekciju ili imate simptome infekcije poput vrućice, znojenja, zimice, bolova u mišićima, kašlja, nedostatka zraka, nove pojave ili promjena u iskašljaju sluzi, gubitka tjelesne težine, tople, crvene ili bolne kože ili rana na Vašem tijelu, poteškoće ili boli prilikom gutanja, proljeva ili boli u trbuhu, žarenja prilikom mokrenja ili češćeg mokrenja od uobičajenog, osjećate se vrlo umorno
- ako imate bilo koje stanje koje povećava Vašu šansu za infekciju (npr., šećernu bolest, HIV/SIDA ili slabi imunološki sustav)
- ako imate bilo kakvu infekciju, ako se liječite zbog bilo kakve infekcije ili Vam se infekcije vraćaju. Odmah se obratite svom liječniku ako se ne osjećate dobro. XELJANZ može umanjiti sposobnost Vašeg organizma da odgovori na infekcije i može pogoršati postojeću infekciju ili povećati šansu za razvoj nove infekcije
- ako trenutno ili u povijesti bolesti imate tuberkulozu ili ste bili u bliskom kontaktu s osobom koja boluje od tuberkuloze. Vaš liječnik će Vas testirati na tuberkulozu prije početka liječenja lijekom XELJANZ i može Vas ponovno testirati tijekom liječenja
- ako imate bilo kakvu kroničnu bolest pluća
- ako imate problema s jetrom
- ako trenutno imate ili ste imali hepatitis B ili hepatitis C (virusi koji zahvaćaju jetru). Virus može postati aktivan dok uzimate XELJANZ. Vaš liječnik može napraviti krvne pretrage na hepatitis prije početka liječenja lijekom XELJANZ i dok uzimate XELJANZ
- ako ste ikada imali bilo koji oblik raka. XELJANZ može povećati rizik od određenih vrsta raka. Limfomi i drugi oblici raka (poput raka pluća, dojke, kože (melanoma), prostate i gušterače) prijavljeni su u bolesnika liječenih lijekom XELJANZ. Ako dobijete rak dok se liječite lijekom XELJANZ, liječnik će razmotriti je li potrebno prekinuti uzimanje lijeka XELJANZ.
- ako ste u velikom riziku od razvoja raka kože, liječnik Vam može preporučiti redovite kožne pretrage dok uzimate XELJANZ.

- ako ste imali divertikulitis (vrsta upale debelog crijeva) ili vrijed na želucu ili crijevima (pogledajte dio 4).
- ako imate problema s bubrežima
- ako se planirate cijepiti, obavijestite svog liječnika. Određene vrste cjepiva ne smiju se davati kad se uzima XELJANZ. Prije početka liječenja lijekom XELJANZ morate primiti sva cjepiva prema preporučenom režimu cijepjenja. Vaš liječnik će odlučiti trebate li se cijepiti protiv herpes zostera.
- ako imate problema sa srcem, visoki krvni tlak ili visoki kolesterol.

Postoje izvješća o bolesnicima liječenim lijekom XELJANZ u kojih je došlo do pojave krvnih ugrušaka. Obratite se svom liječniku ako pušite. On/ona će također procijeniti hoće li vaša tjelesna težina, dob ili problemi s pokretnošću utjecati na rizik od razvoja krvnih ugrušaka.

Dodatne pretrage u praćenju

Vaš liječnik treba napraviti krvne pretrage prije nego počnete liječenje lijekom XELJANZ, nakon 4 do 8 tjedana liječenja i potom svaka 3 mjeseca kako bi se odredilo imate li nizak broj bijelih krvnih stanica (neutrofila ili limfocita) ili nizak broj crvenih krvnih stanica (anemiju).

Ne smijete primiti XELJANZ ako je broj Vaših bijelih krvnih stanica (neutrofila ili limfocita) ili crvenih krvnih stanica previše nizak. Ako je potrebno, Vaš liječnik može prekinuti Vaše liječenje lijekom XELJANZ kako bi se smanjio rizik od infekcije (nizak broj bijelih krvnih stanica) ili anemije (nizak broj crvenih krvnih stanica).

Vaš liječnik također može provesti i druge pretrage, primjerice kako bi provjerio Vaše razine kolesterola u krvi ili pratio zdravlje Vaše jetre. Vaš liječnik mora provjeriti Vaše razine kolesterola 8 tjedana nakon početka liječenja lijekom XELJANZ. Vaš liječnik treba povremeno napraviti test jetrene funkcije.

Starije osobe

Postoji veća stopa infekcija u starijih bolesnika u dobi od 65 godina naviše. Obavijestite svog liječnika čim primijetite bilo kakve znakove ili simptome infekcija.

Bolesnici azijskog podrijetla

Postoji veća stopa herpesa zostera u japanskih i korejskih bolesnika. Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakve bolne mjehure na svojoj koži.

Možete također biti u većem riziku od određenih problema s plućima. Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakve poteškoće s disanjem.

Djeca i adolescenti

XELJANZ se ne preporučuje za primjenu u djece ili adolescenata u dobi do 18 godina. Sigurnost i koristi lijeka XELJANZ u djece ili adolescenata još nisu utvrđene.

Drugi lijekovi i XELJANZ

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Kada se koristi za liječenje reumatoidnog artritisa, XELJANZ se može koristiti u kombinaciji s metotreksatom ili ponekad sam. Općenito, kod reumatoidnog artritisa, manje je nuspojava zabilježeno uz primjenu lijeka XELJANZ samog.

Neki se lijekovi ne smiju uzimati s lijekom XELJANZ. Ako se uzmu zajedno s lijekom XELJANZ, može doći do promjene razine lijeka XELJANZ u Vašem tijelu, zbog čega može biti potrebna prilagodba doze. Morate obavijestiti svog liječnika ako koristite lijekove (uzete kroz usta) koji sadrže bilo koju do sljedećih djelatnih tvari:

- antibiotike koji sadrže klaritromicin i rifampicin, koji se koriste u liječenju bakterijskih infekcija

- flukonazol, ketokonazol, klotrimazol, itrakonazol i vorikonazol, koji se koriste u liječenju gljivičnih infekcija.

Ne preporučuje se primjena lijeka XELJANZ s lijekovima koji potiskuju imunološki sustav, uključujući tzv. ciljne biološke lijekove (protutijela), poput onih koji koče čimbenik nekroze tumora, interleukin 17, interleukin 12/interleukin 23, anti-integrine i snažne kemijske imunosupresivne lijekove, uključujući azatioprin, merkaptopurin, ciklosporin i takrolimus. Uzimanje lijeka XELJANZ s tim lijekovima može povećati Vaš rizik od nuspojava uključujući infekcije.

Ozbiljne infekcije mogu se češće javiti u osoba koje također uzimaju kortikosteroide (npr. prednizon).

Trudnoća i dojenje

Ako ste žena u reproduktivnoj dobi, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom XELJANZ i još najmanje 4 tjedna nakon posljednje doze.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. XELJANZ se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite dok uzimate XELJANZ.

Ako uzimate XELJANZ i dojite, morate prestati dojiti dok ne porazgovarate s liječnikom o prekidu liječenja lijekom XELJANZ.

Upravljanje vozilima i strojevima

XELJANZ ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

XELJANZ sadrži laktozu

XELJANZ 5 mg filmom obložene tablete sadrže približno 59 mg laktoze u jednoj tableti, a XELJANZ 10 mg filmom obložene tablete sadrže približno 119 mg laktoze u jednoj tableti. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati XELJANZ

Liječnik specijalist koji zna kako liječiti Vaše stanje će Vam propisivati ovaj lijek i pratiti Vaše liječenje.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Reumatoidni artritis

- Preporučena doza je 5 mg primijenjena dva puta dnevno.

Psorijatični artritis

- Preporučena doza je 5 mg primijenjena dva puta dnevno.

Ulcerozni kolitis

- Preporučena doza je 10 mg primijenjena dva puta dnevno tijekom 8 tjedana, nakon koje slijedi doza od 5 mg primijenjena dva puta dnevno.
- Možda će liječnik odlučiti produžiti Vaše početno liječenje dozom od 10 mg primijenjeno dva puta dnevno za dodatnih 8 tjedana (ukupno 16 tjedana), nakon koje slijedi liječenje dozom od 5 mg primijenjenom dva puta dnevno.
- Možda će liječnik odlučiti prekinuti Vaše liječenje lijekom XELJANZ ako XELJANZ ne bude djelovao unutar 16 tjedana.
- U slučaju bolesnika koji su prethodno uzimali biološke lijekove za liječenje ulceroznog kolitisa (poput onih koji sprječavaju aktivnost čimbenika nekroze tumora u tijelu), a ti im lijekovi nisu djelovali, liječnik može odlučiti da trebaju nastaviti s primjenom 10 mg dva puta dnevno. Liječnik će Vam reći odnosi li se to na Vas.

- Ako doza održavanja od 5 mg dva puta dnevno u Vas nije djelovala, liječnik Vam može odlučiti povećati dozu na 10 mg dva puta dnevno.
- Ako je Vaše liječenje prekinuto, liječnik može odlučiti ponovno započeti Vaše liječenje.

Pokušajte uzeti tabletu svaki dan u isto vrijeme (jednu tabletu ujutro i jednu navečer).

Vaš liječnik može sniziti dozu ako imate probleme s jetrom ili bubrezima, ili ako su Vam propisani određeni drugi lijekovi. Vaš liječnik također može privremeno ili trajno zaustaviti liječenje ako krvne pretrage pokažu nizak broj bijelih krvnih stanica ili crvenih krvnih stanica.

XELJANZ se uzima kroz usta. XELJANZ možete uzeti s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka XELJANZ nego što ste trebali

Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, **odmah** obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Ako ste zaboravili uzeti XELJANZ

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu. Sljedeću tabletu uzmite u uobičajeno vrijeme i nastavite dalje uzimati kao i prije.

Ako prestanete uzimati XELJANZ

Ne smijete prestati uzimati lijek XELJANZ bez savjetovanja sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječničku skrb.

Moguće ozbiljne nuspojave

U rijetkim slučajevima infekcije mogu biti opasne po život

Ako primijetite bilo koju od nuspojava navedenih u nastavku, odmah se obratite svom liječniku.

Znakovi teških infekcija (često) uključuju

- vrućicu i zimicu
- kašalj
- mjehure na koži
- bol u trbuhu
- ustrajne glavobolje

Znakovi alergijskih reakcija (rijetko) uključuju

- stezanje u prsnoj koži
- piskanje
- tešku omaglicu ili ošamućenost
- oticanje usnica, jezika ili grla
- koprivnjača (svrbež ili osip na koži)

Znakovi problema sa želucom (manje često: čirevi ili rupe u želucu ili crijevima) uključuju

- vrućicu
- bol u želucu ili trbuhu
- krv u stolici
- neobjašnjive promjene crijevnih navika

Rupe u želucu ili crijevima najčešće se javljaju u osoba koje također uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove ili kortikosteroide (npr. prednizon).

Druge nuspojave koje su zabilježene s lijekom XELJANZ navedene su u nastavku.

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): plućna infekcija (pneumonija i bronhitis), herpes zoster, infekcija nosa, grla ili ždrijela (nazofaringitis), gripa, upala sinusa, infekcija mokraćnog mjehura (cistitis), bol u ždrijelu (faringitis), povišeni mišićni enzimi u krvi (znak problema s mišićima), bol u želucu (trbuhu) (koji može biti od upale želučane sluznice), povraćanje, proljev, mučnina, loša probava, istegnuće zglobova, nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija), vrućica, umor, oticanja stopala i šaka, glavobolja, visoki krvni tlak (hipertenzija), kašalj, osip.

Manje često (može se javiti u manje od 1 na 100 osoba): tuberkuloza, infekcija bubrega, infekcija kože, herpes simplex ili herpes usta, nizak broj bijelih krvnih stanica, povišeni jetreni enzimi u krvi (znak problema s jetrom), porast kreatinina u krvi (mogući znak problema s bubrezima), povišeni kolesterol, porast tjelesne težine, dehidracija, istegnuće mišića, bol u mišićima i zglobovima, upala tetive (tendinitis), oticanje zglobova, neuobičajeni osjeti, loš san, začepljenje sinusa, nedostatak zraka ili otežano disanje, crvenilo kože, svrbež, masna jetra, bolna upala stijenke malih „džepova“ tankog crijeva (divertikulitis), virusne infekcije, virusne infekcije koje zahvaćaju probavni sustav, neke vrste raka kože (nemelanomski tip).

Rijetko (može se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): infekcije krvi (sepsa), diseminirani oblik tuberkuloze koji uključuje kosti i druge organe, druge neobične infekcije, infekcije zglobova.

Vrlo rijetko (može se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba): tuberkuloza koja zahvaća mozak i leđnu moždinu, meningitis.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati XELJANZ

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da tablete pokazuju vidljive znakove kvarenja (primjerice ako su slomljene ili su promijenile boju).

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što XELJANZ sadrži

XELJANZ 5 mg filmom obložena tableta

- Djelatna tvar je tofacitinib.

- Jedna filmom obložena tableta od 5 mg sadrži 5 mg tofacitiniba (u obliku tofacitinibcitrata).
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat (pogledajte dio 2.), umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, hipromeloza 6cP (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350 i triacetin (E1518).

XELJANZ 10 mg filmom obložena tableta

- Djelatna tvar je tofacitinib.
- Jedna filmom obložena tableta od 10 mg sadrži 10 mg tofacitiniba (u obliku tofacitinibcitrata).
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat (pogledajte dio 2.), umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, hipromeloza 6cP (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, triacetin (E1518), bojila FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum Lake (E132) i FD&C Blue #1/Brilliant Blue FCF Aluminum Lake (E133).

Kako XELJANZ izgleda i sadržaj pakiranja

XELJANZ 5 mg filmom obložena tableta je bijele boje i okruglog izgleda.

XELJANZ 10 mg filmom obložena tableta je plave boje i okruglog izgleda.

XELJANZ 5 mg filmom obložene tablete

Tablete dolaze u blisterima koji sadrže 14 tableta. Jedno pakiranje sadrži 56, 112 ili 182 tablete, a jedna boca sadrži 60 ili 180 tableta.

XELJANZ 10 mg filmom obložene tablete

Tablete dolaze u blisterima koji sadrže 14 tableta. Jedno pakiranje sadrži 56, 112 ili 182 tablete, a jedna boca sadrži 60 ili 180 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.