

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 5 mg plėvele dengtos tabletės
XELJANZ 10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

XELJANZ 5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra tofacitinibo citrato, atitinkančio 5 mg tofacitinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 59,44 mg laktozės.

XELJANZ 10 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra tofacitinibo citrato, atitinkančio 10 mg tofacitinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 118,88 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

XELJANZ 5 mg plėvele dengtos tabletės

Balta apvali 7,9 mm skersmens tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje – „JKI 5“.

XELJANZ 10 mg plėvele dengtos tabletės

Mėlyna apvali 9,5 mm skersmens tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje – „JKI 10“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Tofacitinibas kartu su metotreksatu (MTX) skiriamas suaugusiems pacientams vidutinio aktyvumo ir labai aktyviam reumatoidiniam artritui (RA) gydyti, jeigu atsakas į gydymą vienu ar daugiau ligos eigą modifikuojančių vaistų (LMV) buvo nepakankamas arba kai pacientas pastarųjų vaistinių preparatų netoleruoja (žr. 5.1 skyrių). MTX netoleravimo atveju arba jeigu tolesnis gydymas MTX netinkamas, tofacitinibas gali būti vartojamas vienas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Psoriazinis artritas

Tofacitinibas kartu su MTX skiriamas suaugusiems pacientams aktyviam psoriaziniam artritui (PsA) gydyti, jeigu atsakas į ankstesnį gydymą ligos eigą modifikuojančiu vaistu (LMV) buvo nepakankamas arba kai pacientas to vaistinio preparato netoleruoja (žr. 5.1 skyrių).

Ankilozinis spondilitas

Tofacitinibas skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ankilozinu spondilitu (AS), kurių atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas.

Opinis kolitas

Tofacitinibas skiriamas suaugusiems pacientams vidutinio aktyvumo arba labai aktyviam opiniam kolitui (OK) gydyti, jeigu atsakas į gydymą tradiciniais metodais arba biologine medžiaga buvo nepakankamas, pacientas nustojo į jį reaguoti arba jo netoleruoja (žr. 5.1 skyrių).

Jaunatvinis idiopatinis artritas (JIA)

Tofacitinibas skiriamas aktyviam jaunatviniam idiopatiniam poliartritui (poliartritui esant reumatoidiniam faktoriui [RF+] arba jo nesant [RF–] ir išplitusiam oligoartritui) bei jaunatviniam psoriaziniam artritui (PsA) gydyti 2 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, kurių atsakas į ankstesnį gydymą LMV buvo nepakankamas.

Tofacitinibas gali būti vartojamas kartu su metotreksatu (MTX) arba vienas, jeigu MTX netoleruojamas ar tolesnis gydymas MTX netinkamas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi gydytojas specialistas, turintis būklių, kurioms esant skiriamas tofacitinibas, diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas ir psoriazinis artritas

Rekomenduojama dozė – po 5 mg plėvele dengtą tabletę du kartus per parą; jos reikia neviršyti.

Vartojant kartu su MTX dozės koreguoti nereikia.

Informaciją, kaip keisti gydymą tofacitinibo plėvele dengtomis tabletėmis gydymu tofacitinibo pailginto atpalaidavimo tabletėmis arba atvirkščiai, žr. 1 lentelėje.

1 lentelė. Gydymo tofacitinibo plėvele dengtomis tabletėmis keitimas gydymu tofacitinibo pailginto atpalaidavimo tabletėmis arba atvirkščiai

Gydymo tofacitinibo 5 mg plėvele dengtomis tabletėmis keitimas gydymu tofacitinibo 11 mg pailginto atpalaidavimo tablete ^a	Gydymą tofacitinibo 5 mg plėvele dengtomis tabletėmis, vartojamomis du kartus per parą, gydymu tofacitinibo 11 mg pailginto atpalaidavimo tablete, vartojama vieną kartą per parą, ir atvirkščiai galima pakeisti kitą dieną, einančią po paskutinės kitos rūšies tabletės dozės suvartojimo.
---	---

^a Pailginto atpalaidavimo ir plėvele dengtų farmacinių formų farmakokinetikos palyginimą žr. 5.2 skyriuje.

Ankilozinis spondilitas

Rekomenduojama tofacitinibo dozė yra 5 mg du kartus per parą.

Opinis kolitas

Ivadinis gydymas

Rekomenduojama dozė – po 10 mg per burną du kartus per parą įvadiniam 8 savaitių.

Pacientams, kuriems iki 8 savaitės nenustatyta pakankama gydymo nauda, įvadinę po 10 mg du kartus per parą dozę galima vartoti dar 8 papildomas savaites (iš viso 16 savaičių), paskui vartojant po 5 mg du kartus per parą dozę palaikomajam gydymui. Visiems pacientams, kuriems 16 –ąją savaitę nenustatyta akivaizdžios gydymo naudos, tofacitinibo įvadinį gydymą reikia nutraukti.

Palaikomasis gydymas

Rekomenduojama palaikomojo gydymo dozė – po 5 mg tofacitinibo per burną du kartus per parą.

Palaikomajam gydymui po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą nerekomenduojama skirti OK sergantiems pacientams, kuriems nustatyta venų embolijos ir trombozės (VET), didžiųjų nepageidaujamų kardiovaskulinių reiškinių (DNKVR, angl. *major adverse cardiovascular events, MACE*) bei piktybinių ligų rizikos veiksnių, išskyrus atvejus, kai tinkamų gydymo alternatyvų nėra (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

OK sergantiems pacientams, kurių VET, DNKVR ir piktybinių ligų rizika nepadidėjusi (žr. 4.4 skyrių), po 10 mg tofacitinibo per burną du kartus per parą galima skirti, jeigu sumažėjo paciento organizmo atsakas į gydymą po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, o gydymas taikant alternatyvų gydymą nuo opinio kolito (pvz., navikų nekrozės faktorių (angl. *tumour necrosis factor, TNF*) inhibitoriumi) buvo nesėkmingas. Palaikomąjį gydymą po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą reikia tęsti trumpiausią įmanomą laikotarpį. Reikia naudoti mažiausią veiksmingą dozę atsakui palaikyti.

Pacientams, reagavusiems į gydymą tofacitinibu, galima sumažinti kortikosteroidų dozę arba nutraukti gydymą jais, atsižvelgiant į standartinės priežiūros protokolą.

Kartotinis OK gydymas

Jeigu gydymas yra nutrauktas, gali būti apsvaistytas gydymo tofacitinibu atnaujinimas. Jeigu pacientas nustojo reaguoti į gydymą, gali būti apsvaistytas gydymo taikymas dar kartą po 10 mg tofacitinibo doze, vartojama du kartus per parą. Klinikinių tyrimų metu gydymo nutraukimo periodas truko iki 1 metų. Veiksmingumą galima vėl pasiekti 8 savaites skiriant gydymą po 10 mg doze du kartus per parą doze (žr. 5.1 skyrių).

Poliartritinis JIA ir jaunatvinis PsA (nuo 2 iki 18 metų amžiaus vaikams)

Tofacitinibą galima skirti vieną arba kartu su MTX.

Rekomenduojama dozė 2 metų amžiaus ir vyresniems pacientams nustatoma pagal toliau nurodytas kūno masės kategorijas.

2 lentelė. Tofacitinibo dozė dvejų metų amžiaus ir vyresniems pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatininiu poliartritu ir jaunatviniu PsA

Kūno masė (kg)	Dozių režimas
10 – <20	Po 3,2 mg (3,2 ml geriamojo tirpalo) du kartus per parą
20 – <40	Po 4 mg (4 ml geriamojo tirpalo) du kartus per parą
≥40	Po 5 mg (5 ml geriamojo tirpalo arba 5 mg plėvele dengtą tabletę) du kartus per parą

Pacientams, sveriantiems ≥40 kg, gydymą po 5 ml tofacitinibo geriamojo tirpalo du kartus per parą galima pakeisti gydymu po 5 mg tofacitinibo plėvele dengtą tabletę du kartus per parą. Pacientams, sveriantiems <40 kg, gydymo tofacitinibo geriamuoju tirpalu į kitą keisti negalima.

Vartojimo sustabdymas ir nutraukimas suaugusiems ir vaikams

Jeigu pacientui išsivysto sunki infekcija, gydymą tofacitinibu reikia sustabdyti, kol infekcija nebus suvaldyta.

Jeigu reikia suvaldyti nuo dozės priklausomus laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčius, įskaitant limfopeniją, neutropeniją ir anemiją, gali reikėti sustabdyti vaistinio preparato vartojimą. Kaip atitinkamai aprašyta 3, 4 ir 5 lentelėse toliau, laikino vartojimo sustabdymo arba gydymo nutraukimo visam laikui rekomendacijos pateiktos atsižvelgiant į laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių sunkumą (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama nepradėti vaistinio preparato vartojimo pacientams, kurių absoliutūs limfocitų skaičius (ALS) mažesnis nei 750 ląstelių/mm³.

3 lentelė: Mažas absoliutūs limfocitų skaičius

Mažas absoliutūs limfocitų skaičius (ALS) (žr. 4.4 skyrių)	
Laboratorinė vertė (ląstelių/mm³)	Rekomendacijos
ALS lygus 750 arba didesnis	Dozės nekeisti.
ALS 500–750	Jeigu ši vertė nuolat išlieka nurodytame diapazone (atliekant planinius tyrimus 2 kartus paeiliui nustatomos vertės šiame intervale), vartojimą reikia tęsti mažesne doze arba sustabdyti. Pacientams, vartojantiems tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą, dozę reikia sumažinti iki tofacitinibo 5 mg du kartus per parą. Pacientams, vartojantiems tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti. Kai ALS bus didesnis nei 750, gydymas turi būti atnaujintas, kai kliniškai tinkama.
ALS mažesnis nei 500	Jeigu tokia laboratorinio tyrimo vertė patvirtinama atlikus kartotinį tyrimą per 7 paras, vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Rekomenduojama nepradėti vaistinio preparato vartojimo suaugusiems pacientams, kurių absoliutūs neutrofilų skaičius (ANS) mažesnis nei 1 000 ląstelių/mm³. Rekomenduojama nepradėti vaistinio preparato vartojimo vaikams, kurių absoliutūs neutrofilų skaičius (ANS) mažesnis nei 1 200 ląstelių/mm³.

4 lentelė: Mažas absoliutūs neutrofilų skaičius

Mažas absoliutūs neutrofilų skaičius (ANS) (žr. 4.4 skyrių)	
Laboratorinė vertė (ląstelių/mm³)	Rekomendacijos
ANS didesnis nei 1000	Dozės nekeisti.
ANS 500–1000	Jeigu ši vertė nuolat išlieka nurodytame diapazone (atliekant planinius tyrimus 2 kartus paeiliui nustatomos vertės šiame intervale), vartojimą reikia tęsti mažesne doze arba sustabdyti. Pacientams, vartojantiems tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą, dozę reikia sumažinti iki tofacitinibo 5 mg du kartus per parą. Pacientams, vartojantiems tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti. Kai ANS bus didesnis nei 1000, gydymas turi būti atnaujintas, kai kliniškai tinkama.
ANS mažesnis nei 500	Jeigu tokia laboratorinio tyrimo vertė patvirtinama atlikus kartotinį tyrimą per 7 paras, vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Rekomenduojama nepradėti vaistinio preparato vartojimo suaugusiems pacientams, kurių hemoglobino kiekis mažesnis nei 9 g/dl. Rekomenduojama nepradėti vaistinio preparato vartojimo vaikams, kurių hemoglobino kiekis mažesnis nei 10 g/dl.

5 lentelė: Maža hemoglobino vertė

Maža hemoglobino vertė (žr. 4.4 skyrių)	
Laboratorinė vertė (g/dl)	Rekomendacijos
2 g/dl arba mažesnis sumažėjimas ir 9,0 g/dl arba didesnė hemoglobino vertė	Dozės nekeisti.
Didesnis nei 2 g/dl sumažėjimas arba mažesnė nei 8,0 g/dl hemoglobino vertė (patvirtinta kartotiniu tyrimu)	Sustabdyti vartojimą, kol atsistatys normali hemoglobino vertė.

Sąveika

Pacientams, kartu vartojantiems stiprių citochromo P450 (CYP) 3A4 inhibitorių (pvz., ketokonazolo), ir pacientams, kartu vartojantiems 1 arba kelis vaistinius preparatus, kurie vidutiniškai slopina CYP3A4 ir stipriai slopina CYP2C19 (pvz., flukonazolo), bendrąją tofacitinibo paros dozę reikia sumažinti per pusę (žr. 4.5 skyrių), kaip nurodyta toliau:

- Pacientams, vartojantiems po 5 mg du kartus per parą, tofacitinibo dozė turi būti sumažinta iki 5 mg vieną kartą per parą (suaugusiesiems ir vaikams).
- Pacientams, vartojantiems po 10 mg du kartus per parą, tofacitinibo dozė turi būti sumažinta iki 5 mg du kartus per parą (suaugusiesiems).

Tik pacientams vaikams

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis pagerėjimas paprastai stebimas per 18 savaičių nuo gydymo tofacitinibu pradžios. Reikia gerai apsvarstyti, ar tęsti gydymą, jeigu per šį laikotarpį paciento klinikinė būklė nepagerėjo.

Dozės nutraukimas sergant AS

Turimi duomenys rodo, kad sergant AS klinikinis pagerėjimas paprastai stebimas per 16 savaičių nuo gydymo tofacitinibu pradžios. Reikia gerai apsvarstyti, ar tęsti gydymą, jeigu per šį laikotarpį paciento klinikinė būklė nepagerėjo.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie 75 metų ir vyresnius pacientus yra nedaug. Žr. 4.4 skyrių „Vartojimas 65 metų ir vyresniems pacientams“.

Kepenų funkcijos sutrikimas

6 lentelė. Dozės koregavimas esant sutrikusiai kepenų funkcijai

Kepenų funkcijos sutrikimo kategorija	Klasifikavimas	Dozės koregavimas esant sutrikusiai kepenų funkcijai, atsižvelgiant į skirtingą tablečių stiprumą
Lengvas	A pagal <i>Child Pugh</i>	Dozės koreguoti nereikia.
Vidutinis	B pagal <i>Child Pugh</i>	Dozė turi būti sumažinta iki 5 mg vieną kartą per parą, jeigu nurodyta dozė esant normaliai kepenų funkcijai yra po 5 mg du kartus per parą. Dozė turi būti sumažinta iki po 5 mg du kartus per parą, jeigu nurodyta dozė esant normaliai kepenų funkcijai yra po 10 mg du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių).
Sunkus	C pagal <i>Child Pugh</i>	Tofacitinibo negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

7 lentelė. Dozės koregavimas esant sutrikusiai inkstų funkcijai

Inkstų funkcijos sutrikimo kategorija	Kreatinino klirensas	Dozės koregavimas esant sutrikusiai inkstų funkcijai, atsižvelgiant į skirtingą tablečių stiprumą
Lengvas	50–80 ml/min	Dozės koreguoti nereikia.
Vidutinis	30–49 ml/min	Dozės koreguoti nereikia.
Sunkus (įskaitant pacientus, kuriems taikoma hemodializė)	<30 ml/min	Dozė turi būti sumažinta iki 5 mg vieną kartą per parą, jeigu nurodyta dozė esant normaliai inkstų funkcijai yra po 5 mg du kartus per parą. Dozė turi būti sumažinta iki po 5 mg du kartus per parą, jeigu nurodyta dozė esant normaliai inkstų funkcijai yra po 10 mg du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių). Sunkų inkstų funkcijos sutrikimą turintys pacientai turi vartoti sumažintą dozę net ir po hemodializės (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Tofacitinibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų amžiaus vaikams, sergantiems poliartritinu JIA ir jaunatviniu PsA, nuo 0 metų iki mažiau kaip 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Tofacitinibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams skiriant kitoms indikacijoms (pvz., opiniam kolitui gydyti) neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tofacitinibas vartojamas per burną valgio metu arba nevalgius.

Jeigu pacientai turi rijimo sutrikimų, tofacitinibo tabletes galima susmulkinti ir vartoti užgeriant vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Aktyvi tuberkuliozė (TBC), sunkios infekcijos, pvz., sepsis arba oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).
- Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tik nesant tinkamų gydymo alternatyvų tofacitinibą galima skirti šiems pacientams:

-65 metų ir vyresniems;

-pacientams, kurie turi aterosklerozinės kardiovaskulinės ligos anamnezę arba kitų kardiovaskulinių rizikos veiksnių (pvz., pacientai, kurie yra arba buvo ilgalaikiai rūkaliai);

-pacientams, kurie turi piktybinės ligos išsivystymo rizikos veiksnių (pvz., šiuo metu sergantiems piktybine liga arba turintiems piktybinės ligos anamnezę).

Vartojimas 65 metų ir vyresniems pacientams

Atsižvelgiant į didesnę sunkių infekcijų, miokardo infarkto, piktybinių navikų ir mirties dėl visų priežasčių riziką vartojant tofacitinibą 65 metų ir vyresniems pacientams, tofacitinibą šiems pacientams galima skirti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamo alternatyvaus gydymo (daugiau informacijos pateikta 4.4 ir 5.1 skyriuose).

Derinimas su kitomis terapijomis

Tofacitinibo poveikis netirtas jį skiriant kartu su biologiniais vaistais, kaip antai TNF antagonistais, interleukino (IL) 1R antagonistais, IL 6R antagonistais, monokloniniais antikūnais prieš CD20, IL 17 antagonistais, IL 12 / IL 23 antagonistais, antiintegriniais, selektyviaisiais kostimuliacijos modulatoriais ir stipriais imunosupresantais, pavyzdžiui, azatioprinu, 6-merkaptopurinu, ciklosporinu ir takrolimuzu. Tokio vartojimo reikia vengti, nes gali padidėti imuniteto slopinimas bei infekcijų rizika.

RA klinikiniuose tyrimuose nepageidaujamas poveikis dažniau pasireiškė vartojant tofacitinibą kartu su MTX nei vien tik tofacitinibą.

Tofacitinibo klinikiniuose tyrimuose tofacitinibo vartojimas kartu su fosfodiesterazės 4 inhibitoriais netirtas.

Venų tromboembolija (VTE)

Kai kuriems tofacitinibą vartojusiems pacientams pasireiškė pavojingų VTE reiškinių, įskaitant plaučių emboliją (PE), kurios kai kurie atvejai baigėsi mirtimi, ir giliųjų venų trombozę (GVT). Atlikus atsitiktinių imčių poregistracinį saugumo tyrimą su 50 metų ir vyresniais reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, nustatytas nuo dozės priklausomas VTE rizikos padidėjimas tofacitinibo poveikį lyginant su *TNF* inhibitorių (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Atlikus šio tyrimo *post hoc* žvalgomąją analizę, pacientams, turintiems žinomų VTE rizikos veiksnių, vėlesnių VTE atvejų dažniau pasireiškė tofacitinibu gydomiems pacientams, kurių D dimerų kiekis po 12 gydymo mėnesių buvo $\geq 2 \times \text{VNR}$, palyginti su pacientais, kurių D dimerų kiekis buvo $< 2 \times \text{VNR}$; *TNF* inhibitoriais gydomiems pacientams to nebuvo stebėta. Interpretaciją riboja nedidelis VTE atvejų skaičius ir ribota D dimerų testų apimtis (jie atlikti tik pradinio vertinimo metu, 12 mėnesių ir tyrimo pabaigoje). Pacientų, kuriems tyrimo metu VTE nepasireiškė, vidutinis D dimerų kiekis 12 mėnesių visose gydymo grupėse buvo reikšmingai sumažėjęs, palyginti su pradiniu lygiu. Tačiau $\geq 2 \times \text{VNR}$

D dimerų kiekis 12 mėnesių buvo nustatytas maždaug 30 % pacientų, kuriems vėliau nepasireiškė VTE, o tai rodo ribotą D dimerų testų specifiskumą šiame tyrime.

Palaikomajam gydymui po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą nerekomenduojama skirti OK sergantiems pacientams, kuriems nustatyta VTE, DNKVR ir piktybinių ligų rizikos veiksnių, išskyrus atvejus, kai tinkamų gydymo alternatyvų nėra (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems nustatyta kardiovaskulinių arba piktybinės ligos rizikos veiksnių (dar žr. „Didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai reiškiniai (įskaitant miokardo infarktą“ ir „Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai“ 4.4 skyriuje), tofacitinibą galima skirti, tik jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų.

Pacientams, kuriems nustatyta VTE rizikos veiksnių, nesusijusių su DNKVR arba piktybinių ligų rizikos veiksniais, tofacitinibą reikia skirti atsargiai. VTE rizikos veiksniais, nesusijusiais su DNKVR arba piktybinių ligų rizikos veiksniais, laikoma: VTE anamnezė; pacientai, kuriems atliekama didelės apimties chirurginė operacija; imobilizacija; sudėtinių hormoninių kontraceptikų vartojimas arba pakeičiamoji hormonų terapija; paveldėtas krešumo sutrikimas. Reikia periodiškai iš naujo įvertinti tofacitinibu gydomų pacientų būklę, atsižvelgiant į VTE rizikos pokyčius.

Pacientams, sergantiems RA ir turintiems žinomų VTE rizikos veiksnių, D dimerų kiekį patartina ištirti maždaug po 12 mėnesių gydymo. Jei D dimerų testo rezultatas yra $\geq 2 \times \text{VNR}$, prieš priimdami sprendimą tęsti gydymą tofacitinibu įsitikinkite, kad klinikinė nauda viršija riziką.

Atsiradus VTE požymių ir simptomų, pacientų būklę reikia skubiai įvertinti ir nutraukti gydymą tofacitinibu pacientams, kuriems įtariama VTE, kad ir kokia būtų dozė arba indikacija.

Tinklainės venų trombozė

Buvo pranešta apie tinklainės venų trombozę (TVT) tofacitinibu gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei pasireiškia TVT simptomų.

Sunkios infekcijos

Gauta pranešimų apie sunkias ir kartais mirtinas bakterines, mikobakterines, invazines grybelines, virusines ar kitų oportunistinių patogenų sukeltas infekcijas, pasireiškusias pacientams, vartojantiems tofacitinibo (žr. 4.8 skyrių). Oportunistinių infekcijų pasireiškimo rizika didesnė Azijos geografinėse srityse (žr. 4.8 skyrių). Reumatoidiniu artritu sergantys kortikosteroidus vartojantys pacientai gali būti imlesni infekcijai.

Gydymo tofacitinibu negalima pradėti pacientams, sergantiems aktyviomis infekcijomis, įskaitant lokalizuotas infekcijas.

Reikia apsvarstyti gydymo riziką ir naudą prieš pradedant skirti tofacitinibo pacientams,

- kuriems yra pasikartojančių infekcijų;
- anksčiau sirgusiems sunkia arba oportunistine infekcija;
- gyvenusiems endeminėse mikozijų srityse arba jose keliavusiems;
- turintiems gretutinių ligų, dėl kurių gali būti padidėjęs jų imlumas infekcijoms.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nesivysto infekcijų požymių ir simptomų gydymo tofacitinibu metu ir po jo. Jeigu pacientui išsivysto sunki infekcija, oportunistinė infekcija arba sepsis, gydymą reikia sustabdyti. Jeigu vartojančiam tofacitinibą pacientui išsivysto nauja infekcija, jam reikia nedelsiant atlikti išsamius diagnostikos tyrimus, reikiamus pacientams, kurių imunitetas sutrikęs, ir pradėti tinkamą antimikrobinę terapiją. Tokius pacientus taip pat reikia atidžiai stebėti.

Senyviems pacientams ir diabetu sergantiems pacientams paprastai infekcijų pasireiškia dažniau, todėl senyvus ir diabetu sergančius pacientus šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

65 metų ir vyresniems pacientams tofacitinibas turėtų būtų skiriamas tik jeigu nėra kitų tinkamų gydymo alternatyvų (žr. 5.1 skyrių).

Infekcijų rizikos pasireišimo mastas gali būti didesnis ir tiesiogiai proporcingas limfopenijos laipsniui, todėl vertinant infekcijų riziką konkrečiam pacientui reikia atsižvelgti į limfocitų skaičių. Vartojimo nutraukimo ir būklės stebėjimo dėl limfopenijos kriterijai aptarti 4.2 skyriuje.

Tuberkuliozė

Reikia apsvarstyti gydymo riziką ir naudą prieš pradedant skirti tofacitinibo pacientams,

- turėjusiems klinikinį kontaktą su tuberkulioze (TBC);
- gyvenusiems endeminėse TBC srityse arba jose keliavusiems.

Pacientus reikia įvertinti ir ištirti dėl latentinės arba aktyvios formos infekcijos prieš pradedant skirti tofacitinibo ir, laikantis atitinkamo protokolo, vaistinio preparato vartojimo metu.

Latentinę TBC turinčius pacientus, kurių tyrimo rezultatas teigiamas, prieš skiriant tofacitinibo reikia gydyti taikant standartinę antimikobakterinę terapiją.

Poreikį skirti gydymą nuo tuberkuliozės prieš paskiriant tofacitinibo taip pat reikia apsvarstyti pacientams, kurių TBC tyrimo rezultatas neigiamas, tačiau kurie anksčiau sirgo latentine arba aktyvia TBC, ir kai negalima patvirtinti, kad jie buvo tinkamai gydyti; arba pacientams, kurių tyrimo rezultatas neigiamas, tačiau kuriems yra TBC infekcijos rizikos veiksnių. Siekiant nuspręsti, ar konkrečiam pacientui reikia pradėti skirti gydymą nuo tuberkuliozės, rekomenduojama pasitarti su sveikatos priežiūros specialistu, turinčiu TBC gydymo patirties. Pacientus, įskaitant tuos, kurių latentinės TBC tyrimas prieš pradedant gydymą buvo neigiamas, reikia atidžiai stebėti, ar nesivysto TBC infekcijos požymių ir simptomų.

Kartotinis virusų suaktyvėjimas

Tofacitinibą vartojusiems pacientams pastebėta virusų ir pūslelinės viruso (pvz., *herpes zoster*) kartotinio suaktyvėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Atrodo, kad juostinės pūslelinės pasireišimo rizika didesnė šiems tofacitinibu gydytiems pacientams:

- japonams arba korėjiečiams;
- pacientams, kurių ALS mažesnis kaip 1 000 ląstelių/mm³ (žr. 4.2 skyrių);
- ilgą laiką RA sergantiems pacientams, anksčiau vartojusiems du ar daugiau biologinių ligos eigą modifikuojančių vaistų (LMV);
- pacientams, gydytiems po 10 mg du kartus per parą doze.

Tofacitinibo vartojimo įtaka pakartotiniam lėtinio virusinio hepatito suaktyvėjimui nežinoma. Pacientai, kuriems atrenkamojo tyrimo dėl hepatito B arba C rezultatas buvo teigiamas, nebuvo įtraukiami į klinikinius tyrimus. Prieš skiriant gydymą tofacitinibu reikia atlikti atrenkamąjį tyrimą dėl virusinio hepatito pagal klinikinį protokolą.

Pranešta apie mažiausiai vieną patvirtintą progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejį RA sergantiems pacientams, vartojusiems tofacitinibą po pateikimo į rinką. PDL gali būti mirtina, todėl jos galimybę reikia įvertinti nustatant diferencinę diagnozę nuslopinto imuniteto pacientams, kuriems naujai pasireiškia arba sustiprėja neurologiniai simptomai.

Didieji nepageidaujami širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai (įskaitant miokardo infarktą)

Tofacitinibą vartojantiems pacientams nustatyta didžiųjų nepageidaujamų kardiovaskulinių reiškinių (DNKVR).

Atlikus atsitiktinių imčių poregistracinį saugumo tyrimą su 50 metų ir vyresniais RA sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys,

nustatyta, kad tofacitinibas dažniau nei TNF inhibitoriai sukelia miokardo infarktą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). 65 metų ir vyresniems pacientams, kurie yra arba buvo ilgalaikiai rūkaliai ir pacientams, turintiems aterosklerozinės kardiovaskulinės ligos anamnezę arba kuriems nustatyti kiti kardiovaskulinės rizikos veiksniai, tofacitinibą reikėtų skirti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamo alternatyvaus gydymo (žr. 5.1 skyrių).

Piktybinės ligos ir limfoproliferacinis sutrikimas

Tofacitinibas gali paveikti pacientų apsaugą nuo piktybinių darinių.

Atlikus atsitiktinių imčių poregistracinį saugumo tyrimą su 50 metų ir vyresniais RA sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, tofacitinibo grupėje nustatyta daugiau piktybinių darinių, ypač NMOV, plaučių vėžio ir limfomos, atvejų, palyginti su TNF inhibitoriais (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

NMOV, plaučių vėžio ir limfomos atvejų tofacitinibu gydomiems pacientams nustatyta ir kituose klinikiniuose tyrimuose bei po vaistinio preparato pateikimo rinkai.

Kiti piktybiniai dariniai, pasireiškę tofacitinibu gydytiems pacientams, buvo nustatyti atliekant klinikinius tyrimus ir po vaistinio preparato pateikimo rinkai, įskaitant krūties vėžį, melanomą, prostatos vėžį ir kasos vėžį, bet jais neapsiribojant.

65 metų ir vyresniems pacientams, kurie yra arba buvo ilgalaikiai rūkaliai ir pacientams, kuriems nustatyti kiti piktybinių darinių rizikos veiksniai (pvz., sergantiems piktybine liga arba anksčiau sirgusiems piktybinėmis ligomis, išskyrus sėkmingai gydytą nemelanominį odos vėžį), tofacitinibą reikėtų skirti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamo alternatyvaus gydymo (žr. 5.1 skyrių).

Visiems pacientams, ypač tiems, kuriems odos vėžio rizika yra padidėjusi, rekomenduojama periodiškai tirti odą (žr. 8 lentelę 4.8 skyriuje).

Intersticinė plaučių liga

Rekomenduojama atsargiai vaistinio preparato skirti ir pacientams, anksčiau sirgusiems lėtine plaučių liga, nes jie gali būti imlesni infekcijoms. RA klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu pranešta apie tofacitinibo vartojusiems pacientams pasireiškusias intersticinės plaučių ligos atvejus (kai kurie jų baigėsi mirtimi), nors Janus kinazės (JAK) slopinimo vaidmuo šiems reiškiniams nežinomas. Žinoma, kad RA sergantiems azijiečiams kyla didesnė intersticinės plaučių ligos rizika, todėl gydyti šiuos pacientus reikia atsargiai.

Virškinimo trakto perforacijos

Atliekant klinikinius tyrimus gauta pranešimų apie virškinimo trakto perforacijas, tačiau JAK slopinimo vaidmuo šiems reiškiniams nežinomas. Tofacitinibo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems gali kilti didesnė virškinimo trakto perforacijų rizika (pvz., pacientams, sirgusiems divertikulitu; pacientams, kartu vartojantiems kortikosteroidų ir (arba) nesteroidinių vaistų nuo uždegimo). Pacientus, kuriems pasireiškia naujų su pilvo sutrikimais susijusių požymių ir simptomų, reikia nedelsiant ištirti, siekiant anksti identifikuoti virškinimo trakto perforaciją.

Lūžiai

Tofacitinibu gydytiems pacientams buvo pastebėta lūžių.

Tofacitinibą reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra žinomų lūžių rizikos veiksnių, pvz., senyviems pacientams, moterims ir kortikosteroidų vartojantiems pacientams, neatsižvelgiant į indikacijas ir dozavimą.

Kepenų fermentai

Gydymas tofacitinibu susietas su tam tikriems pacientams padidėjusiu kepenų fermentų suaktyvėjimo dažniu (žr. poskyrį „Kepenų fermentų tyrimai“ 4.8 skyriuje). Reikia atsargiai apsvarstyti gydymo tofacitinibu paskyrimą pacientams, kuriems padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas, ypač jeigu gydymas pradedamas kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais pažeisti kepenis, pvz., MTX. Pradėjus gydymą reikia reguliariai stebėti kepenų funkcijos rodiklius ir rekomenduojama nedelsiant ištirti bet kokio kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo priežastis, siekiant nustatyti galimus medikamentinės kepenų pažeidimo atvejus. Įtarus medikamentinę kepenų pažeidimą reikia sustabdyti tofacitinibo skyrimą, kol bus atmesta ši diagnozė.

Padidėjęs jautrumas

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, buvo gauta pranešimų apie padidėjusį jautrumą pacientams, vartojusiems tofacitinibą. Alerginės reakcijos pasireiškė angioneurozine edema ir dilgėline; pasireiškė ir sunkių reakcijų. Įvykus bet kokiai sunkiai alerginei ar anafilaksinei reakcijai, tofacitinibo vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas.

Laboratorinių tyrimų rodmenys

Limfocitai

Gydymas tofacitinibu buvo susietas su padidėjusiu limfopenijos dažniu, lyginant su placebo poveikiu. Mažesnis kaip 750 ląstelių/mm³ limfocitų skaičius susietas su padidėjusia sunkių infekcijų rizika. Nerekomenduojama pradėti arba tęsti gydymo tofacitinibu pacientams, kuriems patvirtintas limfocitų skaičius yra mažesnis nei 750 ląstelių/mm³. Limfocitų skaičių reikia nustatyti prieš pradedant gydymą ir paskui stebėti kas 3 mėnesius. Apie rekomenduojamus dozės keitimus atsižvelgiant į limfocitų skaičių žr. 4.2 skyriuje.

Neutrofilai

Gydymas tofacitinibu buvo susietas su padidėjusiu neutropenijos (mažiau nei 2000 ląstelių/mm³) dažniu, lyginant su placebo poveikiu. Nerekomenduojama pradėti gydymo tofacitinibu suaugusiems pacientams, kuriems ANS mažesnis nei 1000 ląstelių/mm³, ir vaikams, kuriems ANS mažesnis nei 1 200 ląstelių/mm³. ANS reikia nustatyti prieš pradedant gydymą, po 4-8 gydymo savaičių ir paskui stebėti kas 3 mėnesius. Apie rekomenduojamus dozės keitimus atsižvelgiant į ANS žr. 4.2 skyriuje.

Hemoglobinas

Gydymas tofacitinibu susietas su hemoglobino koncentracijos sumažėjimu. Nerekomenduojama pradėti gydymo tofacitinibu suaugusiems pacientams, kurių hemoglobino koncentracija mažesnė nei 9 g/dl, ir vaikams, kurių hemoglobino koncentracija mažesnė nei 10 g/dl. Hemoglobino koncentraciją reikia nustatyti prieš pradedant gydymą, po 4–8 gydymo savaičių ir paskui stebėti kas 3 mėnesius. Apie rekomenduojamus dozės keitimus atsižvelgiant į hemoglobino koncentraciją žr. 4.2 skyriuje.

Lipidų stebėjimas

Gydymas tofacitinibu buvo susietas su padidėjusiais lipidų rodmenimis, pvz., bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio ir didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio koncentracija. Didžiausias poveikis dažniausiai stebėtas per 6 savaites. Lipidų rodmenis reikia nustatyti praėjus 8 savaitėms po gydymo tofacitinibu pradžios. Pacientus reikia gydyti pagal klinikinį hiperlipidemijos valdymo protokolą. Vartojant tofacitinibo padidėjusį bendrojo ir MTL cholesterolio kiekį galima sumažinti iki prieš gydymą buvusių verčių paskyrus statinų.

Hipoglikemija pacientams, gydomiems nuo cukrinio diabeto

Buvo pranešimų apie hipoglikemiją, pradėjus vartoti tofacitinibą pacientams, vartojantiems vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto. Pasireiškus hipoglikemijai, gali prireikti koreguoti vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto dozę.

Skiepijimas

Prieš pradedant gydymą tofacitinibu visus pacientus, ypač sergančius poliartritiniu JIA (pJIA) ir jPsA, patartina paskiepyti visomis vakcinomis pagal galiojančią rekomenduojamų skiepų planą. Patartina neskiepyti gyvosiomis vakcinomis tofacitinibo vartojimo metu. Sprendimą dėl skiepijimo gyvosiomis vakcinomis prieš pradedant gydymą tofacitinibu reikia priimti atsižvelgiant į konkretaus paciento turimą imunosupresiją.

Profilaktinių skiepų nuo juostinės pūslelinės reikalingumą reikia apsvarstyti atsižvelgiant į skiepijimo gaires. Ypatinę dėmesį reikia skirti ilgą laiką RA sergantiems pacientams, anksčiau vartojusiems du ar daugiau biologinių LMV. Jeigu skiriama gyvoji vakcina nuo juostinės pūslelinės, ją galima skirti tik pacientams, persirgusiems vėjaraupiais, arba tiems, kurių serologinis *varicella zoster* viruso (VZV) tyrimo rezultatas teigiamas. Jeigu abejojama arba tiksliai nežinoma, ar pacientas sirgęs vėjaraupiais, patartina atlikti antikūnų prieš VZV tyrimą.

Skiepyti gyvosiomis vakcinomis galima likus ne mažiau kaip 2 savaitėms (pageidautina – 4 savaitėms) prieš pradedant skirti tofacitinibą arba vadovaujantis galiojančiomis skiepijimo gairėmis, susijusiomis su imunitetą moduliuojančių vaistinių preparatų vartojimu. Duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą dėl skiepijimo gyvosiomis vakcinomis tofacitinibą vartojantiems pacientams nėra.

Sudėtyje esančios pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

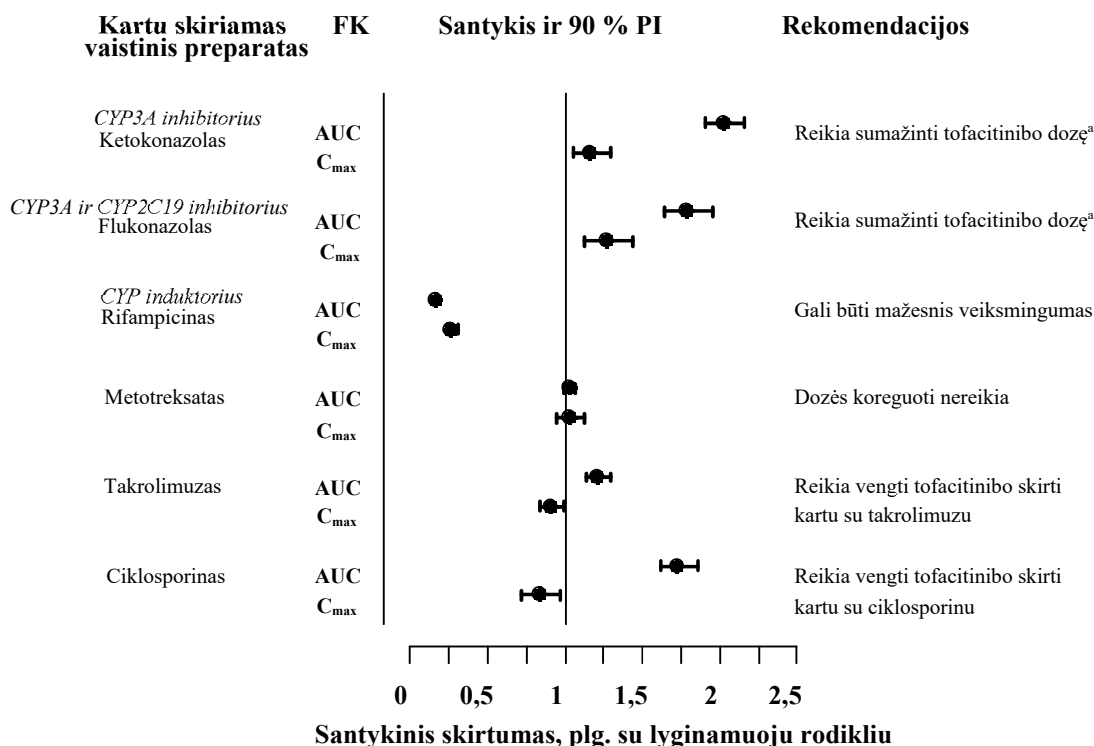
Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis tofacitinibo farmakokinetikai (FK)

Kadangi tofacitinibas metabolizuojamas veikiant CYP3A4, galima sąveika kartu vartojant vaistinius preparatus, slopinančius arba skatinančius CYP3A4. tofacitinibo ekspozicija padidėja jo skiriant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu) arba su vienu arba keliais vaistiniais preparatais, kurie, vartojami kartu, vidutiniškai slopina CYP3A4 ir stipriai slopina CYP2C19 (pvz., flukonazolu) (žr. 4.2 skyrių).

Tofacitinibo ekspozicija sumažėjo jo skiriant kartu su stipriais CYP induktoriais (pvz., rifampicinu). Mažai tikėtina, kad tofacitinibo farmakokinetiką (FK) reikšmingai veiktų vien tik CYP2C19 arba P glikoproteino inhibitoriai.

Skiriant kartu su ketokonazolu (stipriu CYP3A4 inhibitoriumi), flukonazolu (vidutiniu CYP3A4 ir stipriu CYP2C19 inhibitoriumi), takrolimuze (silpnu CYP3A4 inhibitoriumi) ir ciklosporinu (vidutiniu CYP3A4 inhibitoriumi) padidėjo tofacitinibo AUC, o nuo rifampicino (stipraus CYP induktoriaus) tofacitinibo AUC sumažėjo. Tofacitinibo skiriant kartu su stipriais CYP induktoriais (pvz., rifampicinu) gali išnykti arba sumažėti klinikinis atsakas (žr. 1 pav.). Nerekomenduojama stiprių CYP3A4 induktorių skirti kartu su tofacitinibu. Vartojant kartu su ketokonazolu ir flukonazolu tofacitinibo C_{max} padidėjo, o vartojant kartu su takrolimuze, ciklosporinu ir rifampicinu – tofacitinibo C_{max} sumažėjo. RA sergantiems pacientams vaistinio preparato vartojant kartu su MTX 15–25 mg doze vieną kartą per savaitę, poveikio tofacitinibo FK nenustatyta (žr. 1 pav.).

1 pav. Kitų vaistinių preparatų poveikis tofacitinibo FK



Pastaba: lyginamoji grupė yra vien tik tofacitinibo vartojimas.

^a Pacientams, vartojantiems po 10 mg du kartus per parą tofacitinibo dozę, ją reikia sumažinti iki po 5 mg du kartus per parą. Pacientams, vartojantiems po 5 mg du kartus per parą tofacitinibo dozę, ją reikia sumažinti iki 5 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

Galimas tofacitinibo poveikis kitų vaistinių preparatų FK

Sveikoms savanorėms tofacitinibo skiriant kartu su per burną vartojamais kontraceptikais levonorgestreliu ir etinilestradioliu, poveikio šių vaistinių preparatų FK nenustatyta.

RA sergantiems pacientams tofacitinibo vartojant kartu su 15–25 mg MTX doze vieną kartą per savaitę, MTX AUC sumažėjo 10 %, o C_{max} – 13 %. Dėl nedidelio MTX ekspozicijos sumažėjimo masto konkrečiam pacientui skirtos MTX dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Tinkamų ir gerai kontroliuojamų tofacitinibo vartojimo nėštumo metu tyrimų neatlikta. Nustatyta, kad tofacitinibas sukelia teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams bei neigiamai veikia vaikavimąsi ir jauniklių perinatalinį bei postnatalinį vystymąsi (žr. 5.3 skyrių).

Laikantis atsargumo priemonių tofacitinibo negalima vartoti nėštumo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo tofacitinibu metu ir ne trumpiau kaip 4 savaites po paskutinės vaistinio preparato dozės vartojimo.

Žindymas

Remiantis paskelbtais duomenimis, tofacitinibas išsiskiria į gydytų moterų pieną. Iš paskelbtų literatūros šaltinių ir duomenų, gautų po vaistinio preparato pateikimo į rinką, tofacitinibo poveikis žindomiems kūdikiams nežinomas ir informacija apsiriboja nedideliu skaičiumi atvejų, priežastiniu ryšiu nesusijusių su nepageidaujamais reiškiniais. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Laikantis atsargumo priemonių tofacitinibo draudžiama vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Formalių galimo poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta. Tyrimuose su žiurkėmis tofacitinibas neigiamai veikė patelių vaisingumą, bet neveikė patinų vaisingumo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tofacitinibas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Reumatoidinis artritas

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo sunkios infekcijos (žr. 4.4 skyrių). Atsižvelgiant į ilgalaikį saugumą visai tirtai populiacijai, dažniausios sunkios infekcijos, apie kurias pranešta vartojant tofacitinibo, buvo pneumonija (1,7 %), juostinė pūslelinė (*herpes zoster*) (0,6 %), šlapimo takų infekcija (0,4 %), celiulitas (0,4 %), divertikulitas (0,3 %) ir apendicitas (0,2 %). Pranešta apie šias oportunistines infekcijas, pasireiškusias vartojant tofacitinibo: TBC ir kitas mikobakterijų sukeltas infekcijas, kriptokokų infekcijas, histoplazmozę, stemplės kandidozę, daugiadermatomę juostinę pūslelinę, citomegalo virusų infekciją, BK virusų infekcijas ir listeriozę. Kai kurių pacientų liga buvo labiau išplitusi, ne lokalizuota. Gali pasireikšti ir kitų sunkių infekcijų, apie kurias nebuvo pranešta atliekant klinikinius tyrimus (pvz., kokcidioidomikozė).

Atliekant dvigubai koduotus, placebo arba MTX kontroliuojamus klinikinius tyrimus per pirmuosius 3 mėnesius dažniausiai pranešta apie šias nepageidaujamas reakcijas: galvos skausmą (3,9 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcijas (3,8 %), virusines viršutinių kvėpavimo takų infekcijas (3,3 %), viduriavimą (2,9 %), pykinimą (2,7 %) ir hipertenziją (2,2 %).

Atliekant dvigubai koduotus placebo arba MTX kontroliuojamus tyrimus, per pirmuosius 3 mėnesius dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukė 3,8 % tofacitinibo vartojusių pacientų. Dažniausios per pirmuosius 3 mėnesius kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose pasireiškusios infekcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, buvo juostinė pūslelinė (0,19 %) ir pneumonija (0,15 %).

Psoriazinis artritas

Iš esmės, saugumo duomenys, nustatyti aktyviu PsA sergantiems pacientams, vartojusiems tofacitinibo, atitiko saugumo duomenis, nustatytus RA sergantiems pacientams, vartojusiems tofacitinibo.

Ankilozinis spondilitas

Iš esmės, saugumo duomenys, nustatyti aktyviu AS sergantiems pacientams, vartojusiems tofacitinibo, atitiko saugumo duomenis, nustatytus RA sergantiems pacientams, vartojusiems tofacitinibo.

Opinis kolitas

Įvadinio gydymo tyrimuose pacientams, vartojusiems tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą dozę, dažniausiai pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas, nazofaringitas, pykinimas ir artralgija.

Įvadinio ir palaikomojo gydymo tyrimuose tofacitinibo ir placebo gydymo grupėse dažniausiai pasireiškė virškinimo sutrikimų ir infekcijų kategorijų pavojingos nepageidaujamos reakcijos, o pati dažniausia pavojinga nepageidaujama reakcija buvo OK paūmėjimas.

Iš esmės, saugumo duomenys, nustatyti OK sergantiems tofacitinibo vartojusiems pacientams, atitiko saugumo duomenis, nustatytus skiriant tofacitinibo sergantiesiems RA.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau esančioje lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė RA, PsA, AS ir OK sergančių pacientų klinikinių tyrimų metu ir išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnio kategorijas vartojant šiuos sutartinius terminus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) arba dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

8 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Reti nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$	Labai reti $< 1/10\ 000$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija Gripas Juostinė pūslelinė (<i>herpes zoster</i>) Šlapimo takų infekcija Sinusitas Bronchitas Nazofaringitas Faringitas	Tuberkuliozė Divertikulitas Pielonefritas Celiulitas Paprastoji pūslelinė (<i>herpes simplex</i>) Virusinis gastroenteritas Virusinė infekcija	Sepsis Urosepsis Diseminuota TBC Bakteremija <i>Pneumocystis jirovecii</i> sukelta pneumonija Pneumokokų sukelta pneumonija Bakterinė pneumonija Citomegalovirusų sukelta infekcija Bakterinis artritas	Centrinės nervų sistemos tuberkuliozė Kriptokokų sukeltas meningitas Nekrozuojantis fascitas Encefalitas Stafilokokų sukelta bakteremija <i>Mycobacterium avium</i> komplekso sukelta infekcija Atipinių mikobakterijų sukelta infekcija	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Plaučių vėžys Nemelanominis odos vėžys	Limfoma		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfopenija Anemija	Leukopenija Neutropenija			
Imuninės sistemos sutrikimai					Padidėjęs jautrumas* Angioneurozi- nė edema* Dilgėlinė*

Organų sistemų klasė	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Reti nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$	Labai reti $< 1/10\ 000$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Dislipidemija Hiperlipidemija Dehidratacija			
Psichikos sutrikimai		Nemiga			
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Parestezija			
Širdies sutrikimai		Miokardo infarktas			
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija	Venų tromboembolija **			
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Dispėja (dusulys) Nosies ančių užgulimas			
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas Vėmimas Viduriavimas Pykinimas Gastritas Dispepsija				
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Kepenų steatozė Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas Transaminazių aktyvumo padidėjimas Gama gliutamilttransfe razės aktyvumo padidėjimas	Kepenų funkcijos tyrimo rezultatų pokyčiai		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas Aknė	Eritema Niežėjimas			
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Sąnarių tinimas Tendinitas	Raumenų ir skeleto skausmas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Periferinė edema	Karščiavimas Nuovargis			
Tyrimai	Kreatino fosfokinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas Cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas Mažo tankio lipoproteinų kiekio padidėjimas Kūno svorio padidėjimas			

Organų sistemų klasė	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Reti nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$	Labai reti $< 1/10\ 000$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Raiščių patempimas Raumenų įplyšimas			

* Savanoriškų pranešimų duomenys

** Venų trombozė ir embolija apima PE, GVT ir tinklainės venų trombozę

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Venų tromboembolija

Reumatoidinis artritas

Didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistraciniame saugumo tyrime, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, turintys bent vieną papildomą kardiovaskulinės (KV) rizikos veiksnį, VTE dažniau stebėta pacientų, gydytų tofacitinibu, grupėje (dažnis priklausė nuo dozės dydžio), palyginti su TNF inhibitorius vartojusiųjų grupe (žr. 5.1 skyrių). Dauguma šių atvejų buvo sunkūs ir kai kurie baigėsi mirtimi. Sergamumas PE (95 % PI) 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje, 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje ir TNF inhibitorių grupėje atitinkamai buvo 0,17 (0,08–0,33); 0,50 (0,32–0,74) ir 0,06 (0,01–0,17) pacientų, patyrusių reiškinių per 100 sutartinių pacientų metų. Palyginti su TNF inhibitoriais, santykinė rizika (SR) susirgti PE 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje ir 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje atitinkamai buvo 2,93 (0,79–10,83) ir 8,26 (2,49; 27,43) (žr. 5.1 skyrių). Dauguma tofacitinibu gydytų pacientų (97 %), kuriems stebėta PE, turėjo VTE rizikos veiksnių.

Ankilozinis spondilitas

Jungtiniuose 2 ir 3 fazių atsitiktinių imčių, kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 420 pacientų (233 pacientų stebėjimo metai), vartojusių tofacitinibą iki 48 savaičių, VTE atvejų nebuvo.

Opinis kolitas (OK)

Tebevykstančiame OK tęstiniame tyrime PE ir GVT atvejų stebėta po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą vartojusiems pacientams, turintiems VTE rizikos veiksnį (-ių).

Visos infekcijos

Reumatoidinis artritas

Kontroliuojamuose III fazės klinikiniuose tyrimuose per 0–3 gydymo mėnesius infekcijų rodikliai buvo tokie: vien tik tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje (iš viso 616 pacientų) infekcinėmis ligomis susirgo 16,2 % (100 pacientų), o po 10 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje (iš viso 642 pacientai) – 17,9 % (115 pacientų), palyginti su 18,9 % (23 pacientais) placebo grupėje (iš viso 122 pacientai). Kontroliuojamuose III fazės klinikiniuose tyrimuose, kai buvo skiriamas ir bazinis gydymas LMV, per 0–3 gydymo mėnesius infekcijų rodikliai buvo tokie: LMVplius tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje (iš viso 973 pacientai) infekcinėmis ligomis susirgo 21,3 % (207 pacientai), o po 10 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje (iš viso 969 pacientai) – 21,8 % (211 pacientų), palyginti su 18,4 % (103 pacientais) placebo grupėje (iš viso 559 pacientai).

Dažniausiai pranešimų gauta apie viršutinių kvėpavimo takų infekcijas (3,7 %) ir nazofaringitą (3,2 %).

Vartojant tofacitinibo ilgalaikiuose saugumo tyrimuose visų ekspozicijų populiacijoje (iš viso 4 867 pacientai) bendrasis infekcijų pasireiškimo dažnis buvo 46,1 pacientų, kuriems pasireiškė

reiškinių, per 100 sutartinių pacientų metų (43,8 pacientų po 5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje ir 47,2 pacientų po 10 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje). Vien tofacitinibo vartojusių pacientų (iš viso 1,750) tarpe šie rodikliai po 5 mg du kartus per parą grupėje buvo 48,9; o po 10 mg du kartus per parą grupėje – 41,9 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų. Kartu su baziniu LMVpreparatą vartojusių pacientų (iš viso 3,117) tarpe rodikliai po 5 mg du kartus per parą grupėje buvo 41,0; o po 10 mg du kartus per parą grupėje – 50,3 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų.

Ankilozinis spondilitas

Atliekant jungtinius 2 ir 3 fazių klinikinius tyrimus, per placebo kontroliuojamą iki 16 savaičių trukmės laikotarpį infekcijų dažnis tofacitinibo 5 mg du kartus per parą grupėje (185 pacientai) buvo 27,6 %, o placebo grupėje (187 pacientai) – 23,0 %. Atliekant jungtinius 2 ir 3 fazių klinikinius tyrimus, iš 316 pacientų, gydytų tofacitinibu 5 mg du kartus per parą iki 48 savaičių, infekcijų dažnis buvo 35,1 %.

Opinis kolitas

Atsitiktinių imčių 8 savaičių trukmės 2/3 fazės įvadinio gydymo tyrimuose pacientų, sergančių infekcijomis, proporcinė dalis tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje buvo 21,1 % (198 pacientai), palyginti su 15,2 % (43 pacientais) placebo grupėje. Atsitiktinių imčių 52 savaičių trukmės 3 fazės palaikomojo gydymo tyrime pacientų, sergančių infekcijomis, proporcinė dalis tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje buvo 35,9 % (71 pacientas), o po 10 mg du kartus per parą grupėje – 39,8 % (78 pacientai), palyginti su 24,2 % (48 pacientais) placebo grupėje.

Remiantis visa gydymo tofacitinibu patirtimi, dažniausia infekcinė liga, apie kurią pranešta, buvo nazofaringitas, kuriuo sirgo 18,2 % pacientų (211 pacientų).

Remiantis visa gydymo tofacitinibu patirtimi, bendrasis pirminis sergamumas infekcinėmis ligomis siekė 60,3 atvejų per 100 sutartinių pacientų metų (sirgo 49,4 % pacientų, iš viso – 572 pacientai).

Sunkios infekcijos

Reumatooidinis artritas

6 mėnesių ir 24 mėnesių trukmės kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis po 5 mg du kartus per parą vien tofacitinibo vartojusiųjų grupėje buvo 1,7 pacientų, kuriems pasireiškė reiškinių, per 100 sutartinių pacientų metų. Po 10 mg du kartus per parą vien tofacitinibo vartojusiųjų grupėje šis rodiklis buvo 1,6 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų, placebo grupėje šis rodiklis buvo 0 įvykių per 100 sutartinių pacientų metų, o MTX grupėje – 1,9 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų.

6, 12 arba 24 mėnesių trukmės tyrimuose sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis LMV plus tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje buvo 3,6; o po 10 mg du kartus per parą grupėje – 3,4 pacientų, kuriems pasireiškė reiškinių, per 100 sutartinių pacientų metų, palyginti su 1,7 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų placebo plus LMV grupėje.

Ilgalaikių saugumo tyrimų visų ekspozicijų populiacijoje bendrasis sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje buvo 2,4; o po 10 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje – 3,0 pacientų, kuriems pasireiškė reiškinių, per 100 sutartinių pacientų metų. Dažniausios sunkios infekcijos buvo pneumonija, juostinė pūslelinė (*herpes zoster*), šlapimo takų infekcija, celiulitas, gastroenteritas ir divertikulitas. Gauta pranešimų apie oportunistinių infekcijų pasireiškimo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistraciniame saugumo tyrime, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni RA sergantys pacientai, turintys bent vieną papildomą kardiovaskulinės rizikos veiksnį, tofacitinibo grupėje stebėtas nuo dozės priklausomas sergamumo pavojingomis infekcijomis padidėjimas, palyginti su TNF inhibitorių grupe (žr. 4.4 skyrių).

Sergamumas (95 % PI) pavojingomis infekcijomis 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje siekė 2,86 (2,41; 3,37), 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 3,64 (3,11; 4,23), o TNF inhibitorių

grupėje – 2,44 (2,02; 2,92) pacientų, patyrusių reiškinių per 100 sutartinių pacientų metų. Palyginti su TNF inhibitoriais, santykinė rizika (SR) susirgti pavojinga infekcine liga 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje buvo 1,17 (0,92; 1,50), o 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 1,48 (1,17; 1,87).

Ankilozinis spondilitas

Atliekant jungtinius 2 ir 3 fazių klinikinius tyrimus, tarp 316 pacientų, kurie buvo gydomi tofacitinibu 5 mg du kartus per parą iki 48 savaičių, buvo viena sunki infekcija (aseptinis meningitas), t. y. per 100 sutartinių paciento metų teko 0,43 atvejo, kuriam pasireiškė tokie reiškiniai.

Opinis kolitas

Pirminio sergamumo sunkiomis infekcijomis rodikliai ir ligų rūšys OK klinikiniuose tyrimuose buvo panašūs, kaip ir pranešta atliekant RA klinikinius tofacitinibo monoterapijos tyrimus.

Sunkios infekcijos senyviems pacientams

Iš 4,271 paciento, dalyvavusio I–VI RA tyrimuose (žr. 5.1 skyrių), iš viso 608 RA sergantys pacientai buvo 65 metų amžiaus ir vyresni, įskaitant 85 pacientus, kurie buvo 75 metų amžiaus ir vyresni. Sunkių infekcijų dažnis tofacitinibu gydytų 65 metų ir vyresnių pacientų grupėje buvo didesnis nei jaunesnių kaip 65 metų amžiaus grupėje (atitinkamai 4,8 per 100 sutartinių pacientų metų, palyginti su 2,4 per 100 sutartinių pacientų metų).

Didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistraciniame saugumo tyrime, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni RA sergantys pacientai, turintys bent vieną papildomą kardiovaskulinės rizikos veiksnį, 10 mg tofacitinibo grupėje 65 metų ir vyresniems pacientams stebėtas sergamumo pavojingomis infekcijomis padidėjimas, palyginti su TNF inhibitorių ir 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėmis (žr. 4.4 skyrių). ≥65 metų pacientų sergamumas (95 % PI) pavojingomis infekcijomis 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje siekė 4,03 (3,02; 5,27), 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 5,85 (4,64; 7,30), o TNF inhibitorių grupėje – 3,73 (2,81; 4,85) pacientų, patyrusių reiškinių per 100 sutartinių pacientų metų.

Palyginti su TNF inhibitoriais, ≥65 metų pacientams kylanti santykinė rizika (SR) susirgti pavojinga infekcine liga 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje buvo 1,08 (0,74; 1,58), o 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 1,55 (1,10; 2,19).

Sunkios infekcijos neintervencinio poregistracinio saugumo tyrimo metu

Neintervencinio poregistracinio saugumo tyrimo, kuriuo vertintas tofacitinibo vartojusių RA sergančių pacientų registras (JAV „Corrona“), duomenys parodė, kad sergamumas sunkiomis infekcijomis skaitine prasme buvo didesnis 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletės, vartotos vieną kartą per parą, grupėje nei 5 mg plėvele dengtos tabletės, vartotos du kartus per parą, grupėje. Neapdoroti sergamumo rodikliai (95 % PI) (t. y. nekoreguoti pagal amžių arba lytį), turėti kiekvienai farmacinei formai, 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletės, vartotos vieną kartą per parą, grupėje ir 5 mg plėvele dengtos tabletės, vartotos dukart per parą, grupėje po gydymo pradžios parėjus 12 mėnesių atitinkamai buvo 3,45 (1,93; 5,69) ir 2,78 (1,74; 4,21), o praėjus 36 mėnesiams – 4,71 (3,08; 6,91) ir 2,79 (2,01; 3,77) pacientų per 100 sutartinių pacientų metų. Nekoreguotoji santykinė 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletės vieną kartą per parą dozės, palyginti su 5 mg plėvele dengtos tabletės, vartotos du kartus per parą, doze, rizika buvo 1,30 (95 % PI: 0,67; 2,50) po 12 mėnesių ir 1,93 (95 % PI: 1,15; 3,24) po 36 mėnesių. Duomenys pagrįsti nedideliu skaičiumi pacientų, kuriems atvejų stebėta esant santykinai dideliu pasikliautinajam intervalui ir ribotam stebėjimo laikui.

Kartotinis virusų suaktyvėjimas

Padidintą juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) pasireiškimo riziką gali turėti tofacitinibo vartojantys japonai arba korėjiečiai; ilgą laiką RA sergantys pacientai, anksčiau vartoję du ar daugiau biologinių LMV, arba pacientai, kurių ALS yra mažesnis kaip 1 000 ląstelių/mm³, arba pacientai, vartoję 10 mg du kartus per parą (žr. 4.4 skyrių).

Didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistracinio saugumo tyrimo, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni RA sergantys pacientai, kuriems nustatytas bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys, metu buvo pastebėtas juostinės pūslelinės reiškinių padažnėjimas pacientams, gydytiems tofacitinibu, palyginti su gydytais TNF inhibitoriais. Juostinės pūslelinės pasireiškimo dažnis (95 % PI) gydant 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, 10 mg tofacitinibo du kartus per parą ir TNF inhibitoriumi buvo atitinkamai 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) ir 1,18 (0,90; 1,52) pacientų, kuriems pasireiškė tokių reiškinių 100 pacientų metų.

Laboratoriniai tyrimai

Limfocitai

Kontroliuojamuose RA klinikiniuose tyrimuose patvirtintų ALS sumažėjimo iki vertės, mažesnės kaip 500 ląstelių/mm³, atvejų pasitaikė 0,3 % pacientų, o ALS tarp 500 ir 750 ląstelių/mm³ atvejų pasitaikė 1,9 % pacientų abeiose po 5 mg du kartus per parą ir po 10 mg du kartus per parą dozių grupėse.

Ilgalaikio saugumo RA tyrimų populiacijoje patvirtintų ALS sumažėjimo iki vertės, mažesnės kaip 500 ląstelių/mm³, atvejų pasitaikė 1,3 % pacientų, o ALS tarp 500 ir 750 ląstelių/mm³ atvejų pasitaikė 8,4 % pacientų abeiose po 5 mg du kartus per parą ir po 10 mg du kartus per parą dozių grupėse.

Patvirtinti mažesnio kaip 750 ląstelių/mm³ ALS atvejai susieti su padidėjusiu sunkių infekcijų pasireiškimo dažniu (žr. 4.4 skyrių).

ALS pokyčiai, stebėti OK klinikiniuose tyrimuose skiriant tofacitinibo, buvo panašūs į pokyčius, nustatytus RA klinikiniuose tyrimuose.

Neutrofilai

Kontroliuojamuose RA klinikiniuose tyrimuose patvirtintų ANS sumažėjimo iki vertės, mažesnės kaip 1 000 ląstelių/mm³, atvejų pasitaikė 0,08 % pacientų abeiose po 5 mg du kartus per parą ir po 10 mg du kartus per parą dozių grupėse. Patvirtintų ANS sumažėjimo iki vertės, mažesnės kaip 500 ląstelių/mm³, atvejų nė vienoje grupėje nenustatyta. Aiškaus ryšio tarp neutropenijos ir sunkių infekcijų išsivystymo nenustatyta.

Ilgalaikio saugumo RA tyrimų populiacijoje patvirtintų ANS sumažėjimo atvejų pobūdis ir dažnis išliko panašus kaip kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose (žr. 4.4 skyrių).

ANS pokyčiai, stebėti OK klinikiniuose tyrimuose skiriant tofacitinibą, buvo panašūs į pokyčius, nustatytus RA klinikiniuose tyrimuose.

Trombocitai

3 fazės kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose (RA, PsA, AS, OK) dalyvavo pacientai, kurių trombocitų skaičius prieš įtraukimą į tyrimą turėjo būti $\geq 100\,000$ ląstelių/mm³, todėl informacijos apie pacientus, kurių trombocitų skaičius prieš pradedant gydymą tofacitinibu buvo $< 100\,000$ ląstelių/mm³, nėra.

Kepenų fermentų tyrimai

RA sergantiems pacientams pasitaikė nedažnų kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo daugiau kaip 3 kartus nuo viršutinės normos ribos (3x VNR) patvirtintų atvejų. Tiems pacientams, kuriems padidėjo kepenų fermentų aktyvumas, buvo keičiamas gydymo režimas, pvz., sumažinta kartu vartojamų LMV dozė, sustabdomas tofacitinibo vartojimas arba sumažinama tofacitinibo dozė, ir dėl to kepenų fermentų aktyvumas sumažėjo arba pasiekė normą.

Kontroliuojamoje RA III fazės monoterapijos tyrimo dalyje (0–3 mėnesiai), (I tyrimas, žr. 5.1 skyrių), ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 1,65 %, 0,41 % ir 0 % pacientų, atitinkamai vartojančių placebo, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. Šiame tyrime AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 1,65 %, 0,41 % ir 0 % pacientų, atitinkamai vartojančių placebo, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą.

RA III fazės monoterapijos tyrime (0–24 mėnesiai), (VI tyrimas, žr. 5.1 skyrių), ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 7,1 %, 3,0 % ir 3,0 % pacientų, atitinkamai vartojančių MTX, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. Šiame tyrime AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 3,3 %, 1,6 % ir 1,5 % pacientų, atitinkamai vartojančių MTX, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą.

Kontroliuojamoje RA III fazės tyrimų su baziniu gydymu LMV dalyje (0–3 mėnesiai), (II–V tyrimai, žr. 5.1 skyrių), ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 0,9 %, 1,24 % ir 1,14 % pacientų, atitinkamai vartojančių placebo, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. Šiuose tyrimuose AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 0,72 %, 0,5 % ir 0,31 % pacientų, atitinkamai vartojančių placebo, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą.

Ilgalaikiuose tęstiniuose RA monoterapijos tyrimuose ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 1,1 % ir 1,4 % pacientų, atitinkamai vartojusių tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas <1,0 % pacientų abeiose tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą grupėse.

Ilgalaikiuose tęstiniuose RA bazinio gydymo LMV tyrimuose ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 1,8 % ir 1,6 % pacientų, atitinkamai vartojusių tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas <1,0 % pacientų abeiose tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą grupėse.

Didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistracinio saugumo tyrimo, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni RA sergantys pacientai, kuriems nustatytas bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys, ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis arba lygus 3x VNR, pastebėtas 6,01 %, 6,54 % ir 3,77 % pacientų, vartojusių atitinkamai 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, 10 mg tofacitinibo du kartus per parą ir TNF inhibitorių. AST aktyvumo padidėjimas, didesnis arba lygus 3x VNR, nustatytas atitinkamai 3,21 %, 4,57 % ir 2,38 % pacientų, vartojusių 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, tofacitinibo 10 mg du kartus per parą ir TNF inhibitorių.

Kepenų fermentų testų pokyčiai, stebėti OK klinikiniuose tyrimuose skiriant tofacitinibo, buvo panašūs į pokyčius, nustatytus RA klinikiniuose tyrimuose.

Lipidai

Kontroliuojamuose dvigubai koduotuose RA klinikiniuose tyrimuose lipidų rodmenys (bendrasis cholesterolis, MTL cholesterolis, DTL cholesterolis, trigliceridai) pirmiausia buvo įvertinti praėjus 1 mėnesiui po gydymo tofacitinibu pradžios. Tuo laiku nustatytas rodmenų padidėjimas, kuris išliko stabilus ir toliau.

Lipidų rodmenų pokyčio nuo pirminio vertinimo iki tyrimo pabaigos (6–24 mėnesių) duomenų, gautų kontroliuojamuose RA tyrimuose, santrauka pateikta toliau:

- 12-ąjį mėnesį vidutinė MTL cholesterolio koncentracijos vertė padidėjo 15 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje ir 20 % – tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje, o 24-ąjį mėnesį ši vertė padidėjo 16 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje ir 19 % – tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje.
- 12-ąjį mėnesį vidutinė DTL cholesterolio vertė padidėjo 17 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje ir 18 % – tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje, o 24-ąjį mėnesį ši vertė padidėjo 19 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje ir 20 % – tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje.

Nutraukus gydymą tofacitinibu, lipidų vertės grįždavo į pirminio įvertinimo lygį.

Vidutinės MTL cholesterolio / DTL cholesterolio santykio vertės ir apolipoproteino B (ApoB) / ApoA1 santykio vertės tofacitinibu gydytiems pacientams iš esmės nepakito.

Kontroliuojamame RA klinikiniame tyrime padidėjusias MTL cholesterolio ir ApoB vertes pavyko sumažinti iki prieš gydymą buvusių verčių paskyrus gydymą statinais.

Ilgalaikio saugumo RA tyrimų populiacijose lipidų rodmenų padidėjimas išliko panašus kaip nustatytasis kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose.

Didelio (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistracinio saugumo tyrimo, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni RA sergantys pacientai, kuriems nustatytas bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys, lipidų rodmenų pokyčiai nuo pirminio vertinimo iki 24 mėnesių apibendrinti toliau:

- 12-ąjį mėnesį vidutinė MTL cholesterolio koncentracijos vertė padidėjo atitinkamai 13,80 %, 17,04 % ir 5,50 % pacientams, vartojusiems 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, 10 mg tofacitinibo du kartus per parą ir TNF inhibitorių. 24-ąjį mėnesį ši vertė padidėjo atitinkamai 12,71 %, 18,14 % ir 3,64 %;
- 12-ąjį mėnesį vidutinė DTL cholesterolio vertė padidėjo atitinkamai 11,71 %, 13,63 % ir 2,82 % pacientams, vartojusiems 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, 10 mg tofacitinibo du kartus per parą ir TNF inhibitorių. 24-ąjį mėnesį ši vertė padidėjo atitinkamai 11,58 %, 13,54 % ir 1,42 %.

Lipidų pokyčiai, stebėti OK klinikiniuose tyrimuose skiriant tofacitinibo, buvo panašūs į pokyčius, nustatytus RA klinikiniuose tyrimuose.

Miokardo infarktas

Reumatoidinis artritas

Atliekant didelį (N = 4 362) atsitiktinių imčių, poregistracinį saugumo tyrimą su 50 metų ir vyresniais RA sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, sergamumas nemirtinu miokardo infarktu (95 % PI) 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje buvo 0,37 (0,22, 0,57), 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 0,33 (0,19, 0,53), o TNF inhibitorių grupėje – 0,16 (0,07, 0,31) pacientų, patyrusių reiškinių per 100 sutartinių pacientų metų. Buvo pranešta apie kelis mirtinus miokardo infarkto atvejus, kurių dažniai buvo panašūs tofacitinibu gydytų pacientų grupėje, palyginti su TNF inhibitorių grupe (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Tyrimo metu 3 metus buvo stebima ne mažiau kaip 1 500 pacientų.

Piktybiniai dariniai, išskyrus NMOV

Reumatoidinis artritas

Atliekant didelį (N = 4 362) atsitiktinių imčių, poregistracinį saugumo tyrimą su 50 metų ir vyresniais RA sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, sergamumas plaučių vėžiu (95 % PI) 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje buvo 0,23 (0,12, 0,40), 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 0,32 (0,18, 0,51), o TNF inhibitorių grupėje – 0,13 (0,05, 0,26) pacientų, patyrusių reiškinių per 100 sutartinių pacientų metų (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Tyrimo metu 3 metus buvo stebima ne mažiau kaip 1 500 pacientų.

Sergamumas limfoma (95 % PI) 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje buvo 0,07 (0,02, 0,18), 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 0,11 (0,04, 0,24), o TNF inhibitorių grupėje – 0,02 (0,00, 0,10) pacientų, patyrusių reiškinių per 100 sutartinių pacientų metų (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir jaunatvinis PsA

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios JIA sergantiems pacientams klinikinių tyrimų programos metu, pagal pobūdį ir dažnį atitiko stebėtas suaugusiems RA sergantiems pacientams, išskyrus tam tikras infekcijas (gripą, faringitą, sinusitą, virusinę infekciją) bei virškinimo trakto arba bendruosius sutrikimus (pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą, karščiavimą, galvos skausmą, kosulį), kurių dažniau pasireiškė JIA sergantiems pacientams vaikams. Dažniausiai kartu vartotas įprastinis sintetinis ligos

eigą modifikuojantis vaistas (įsLMV) buvo MTX (1-ąją dieną 156 iš 157 įsLMV vartojusių pacientų vartojo MTX). Tofacitinibo saugumo savybėms įvertinti jį vartojant kartu su kitais įsLMV nepakanka duomenų.

Infekcijos

Dvigubai koduotoje pagrindžiamojo III fazės tyrimo dalyje (tyrime JIA-I) infekcija buvo nepageidaujama reakcija, apie kurią pranešta dažniausiai (44,3 %). Infekcijos paprastai buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

Tiriant integruotą saugumo populiaciją, 7 tofacitinibą vartoję pacientai pranešimų teikimo laikotarpiu (iki 28 parų po paskutinės tiriamojo vaistinio preparato dozės vartojimo) patyrė sunkių infekcijų; tai atitinka 1,92 paciento per 100 sutartinių pacientų metų sergamumo šiomis infekcinėmis ligomis rodiklį: pneumonija, epidurinė empiema (su sinusitu ir subperiostiniu abscesu), pilonidine cista, apendicitu, ešerichiniu pielonefritu, galūnių abscesu ir ŠTI.

Tiriant integruotą saugumo populiaciją, 3 pacientai pranešimų teikimo laikotarpiu patyrė nesunkių juostinės pūslelinės (*Herpes zoster*) atvejų, jų sergamumo rodiklis buvo 0,82 paciento, kuriems pasireiškė įvykių, per 100 sutartinių pacientų metų. Dar vienas (1) pacientas patyrė sunkų HZ atvejį ne pranešimų teikimo laikotarpiu.

Kepenų veiklos sutrikimai

Reikalauta, kad JIA pagrindžiamojo tyrimo metu pacientų, tinkamų dalyvauti tyrime, AST ir ALT aktyvumas nebūtų daugiau kaip 1,5 karto didesnis nei viršutinė normos riba. Tiriant integruotą saugumo populiaciją, 2 pacientams 2 vizitų iš eilės metu nustatytas ALT aktyvumo padidėjimas ≥ 3 kartus nei VNR. Nė vienas iš atvejų neatitiko Hajo (*Hy*) dėsnio kriterijų. Abiems pacientams taikytas pagrindinis gydymas MTX ir abiem atvejais sutrikimas išnyko nutraukus MTX vartojimą ir visam laikui nutraukus gydymą tofacitinibu.

Laboratoriniai tyrimai

Laboratorinių tyrimų rodmenų pakitimai, nustatyti JIA sergantiems pacientams klinikinių tyrimų programos metu, atitiko stebėtus suaugusiems RA sergantiems pacientams. Reikalauta, kad JIA pagrindžiamojo tyrimo metu pacientų, tinkamų dalyvauti tyrime, trombocitų skaičius būtų $\geq 100\,000$ ląstelių/mm³, todėl neturima informacijos apie JIA sergančius pacientus, kurių trombocitų skaičius prieš pradedant gydymą tofacitinibu buvo $< 100\,000$ ląstelių/mm³.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus rekomenduojama stebėti pacientą, ar nepasireiškė nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų. Specifinio priešnuodžio tofacitinibo perdozavimo atveju nėra. Reikia taikyti simptominių ir palaikomąjį gydymą.

Farmakokinetiniai duomenys skiriant vienkartinės iki 100 mg (įskaitytinai) dozes sveikiems savanoriams rodo, kad daugiau kaip 95 % suvartotos dozės turėtų išsiskirti per 24 valandas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinės grupės – imunosupresantai, Janus kinazės (JAK) inhibitoriai, ATC kodas – L04AF01

Veikimo mechanizmas

Tofacitinibas – tai stiprus selektyvusis JAK grupės kinazių inhibitorius. Atliekant imunofermentinius tyrimus nustatyta, kad tofacitinibas slopina JAK1, JAK2, JAK3 ir kiek silpniau – TyK2. Be to, tofacitinibas ypač selektyviai veikia kitų žmogaus genomo kinazių atžvilgiu. Žmogaus ląstelėse tofacitinibas daugiausia slopina heterodimerinių citokinų receptorių signalų perdavimą per JAK3 ir (arba) JAK1 ir pasižymi funkciniu selektyvumu prieš citokinų receptorius, perduodančius signalus JAK2 poromis. Slopindamas JAK1 ir JAK3 tofacitinibas silpnina interleukinų (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) ir I bei II tipo interferonų signalų perdavimo mechanizmus ir taip moduliuoja imuninį bei uždegiminį atsaką.

Farmakodinaminis poveikis

Iki 6 mėnesių trukmės gydymas tofacitinibu RA sergantiems pacientams susietas su nuo dozės priklausomu cirkuliuojančių CD16/56+ natūraliųjų kilių (NK) ląstelių skaičiaus sumažėjimu, o maksimalus sumažėjimas apskaičiuotas maždaug po 8–10 savaičių nuo gydymo pradžios. Šie pokyčiai paprastai atsistatydavo per 2–6 savaites po gydymo nutraukimo. Gydymas tofacitinibu susietas su nuo dozės priklausomu B ląstelių skaičiaus padidėjimu. Cirkuliuojančių T limfocitų skaičiaus ir T limfocitų potipių (CD3+, CD4+ ir CD8+) pokyčiai buvo maži ir nenuoseklūs.

Po ilgalaikio gydymo (gydymo tofacitinibu trukmės mediana buvo maždaug 5 metai) CD4+ ir CD8+ ląstelių skaičiaus sumažėjimo mediana buvo atitinkamai 28 % ir 27 %, palyginti su pirminiu vertinimu. Nors iš pradžių trumpai pavartojus vaistinio preparato pastebėtas CD16/56+ NK ląstelių skaičiaus sumažėjimas, vėliau šio skaičiaus padidėjimo, palyginti su pirminiu vertinimu, mediana buvo 73 %. Ilgą laiką vartojant tofacitinibo, CD19+ B ląstelių skaičius daugiau nedidėjo. Visi šie limfocitų potipių pakitimai grįžo į pirminio vertinimo lygį kuriam laikui nutraukus gydymą. Sunkių arba oportunistinių infekcijų arba juostinės pūslelinės pasireiškimo ryšio su limfocitų potipių skaičiumi įrodymų nerasta (apie absoliučiojo limfocitų skaičiaus stebėjimą žr. 4.2 skyriuje).

Bendroji IgG, IgM ir IgA koncentracija serume per 6 mėnesių trukmės tofacitinibo vartojimą RA sergantiems pacientams kito mažai ir nepriklausomai nuo dozės; panašus procesas nustatytas ir placebo grupėje, todėl tai rodo, kad vaistinis preparatas neslopina sisteminio humoralinio imuniteto.

RA sergantiems pacientams vartojant tofacitinibo nustatytas staigus C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracijos serume sumažėjimas, išlikęs visą vaistinio preparato vartojimo laikotarpį. CRB koncentracijos pokytis, sukeltas gydymo tofacitinibu, iš dalies išliko 2 savaites po gydymo nutraukimo. Tai rodo, kad farmakodinaminis vaistinio preparato veikimas išlieka ilgiau nei jo pusėjimo trukmė.

Skiepijimo tyrimai

Kontroliuojamame klinikiniame tyrime su RA sergančiais pacientais, pradedančiais vartoti po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą arba placebo, asmenų, kuriems nustatytas atsakas į gripo vakciną, skaičius abeiose grupėse buvo panašus: tofacitinibo – 57 %, o placebo – 62 %. Asmenų, kuriems nustatytas atsakas į polisacharidinę pneumokokų vakciną, skaičius buvo toks: 32 % pacientų, vartojusių tofacitinibo ir MTX; 62 % vartojusių tik tofacitinibo; 62 % vartojusių tik MTX ir 77 % vartojusių placebo. Šių radinių klinikinė reikšmė nežinoma, tačiau panašūs rezultatai gauti ir atskirame

skiepijimo gripo ir polisacharidinėmis pneumokokų vakcinomis tyrime su pacientais, ilgą laiką vartojančiais po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą.

Kontroliuojamas tyrimas atliktas su RA sergančiais pacientais, baziniam gydymui vartojančiais MTX ir paskiepytais gyvų susilpnintų pūslelinės (*Herpes*) virusų vakcina 2–3 savaites prieš pradedant 12 savaičių trukmės gydymo kursą po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą arba placebo. 6-ąją savaitę humoralinio ir ląstelinio atsako į VZV įrodymų nustatyta ir tofacitinibo, ir placebo grupėse. Šis atsakas buvo panašus į stebėtąjį sveikiems 50 metų amžiaus ir vyresniems savanoriams. Vieno paciento, kuris nebuvo sirgęs VZV infekcija ir kuriam nebuvo nustatyta antikūnų prieš VZV atliekant pirminį vertinimą, organizme per 16 parų po skiepijimo išplito vakcinoje naudota VZV padermė. Tofacitinibo vartojimas buvo nutrauktas ir pacientas pasveiko po gydymo standartinėmis antivirusiniais vaistinių preparatų dozėmis. Paskui tam pacientui nustatytas tvirtas, nors ir uždelstas, humoralinis ir ląstelinis atsakas į vakciną (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Reumatoidinis artritas

Tofacitinibo plėvele dengtų tablečių veiksmingumas ir saugumas vertinti atliekant 6 atsitiktinių imčių dvigubai koduotus kontroliuojamus daugiacentrius klinikinius tyrimus su vyresniais kaip 18 metų pacientais, kuriems aktyvus RA diagnozuotas pagal JAV Reumatologijos kolegijos (angl. *American College of Rheumatology*, ACR) kriterijus. 9 lentelėje pateikiama informacija apie atitinkamą tyrimo struktūrą ir populiacijos savybes.

9 lentelė. III fazės po 5 mg ir 10 mg tofacitinibo du kartus per parą dozių klinikiniai tyrimai su RA sergančiais pacientais

Tyrimai	I tyrimas („ORAL Solo“)	II tyrimas („ORAL Sync“)	III tyrimas („ORAL Standard“)	IV tyrimas („ORAL Scan“)	V tyrimas („ORAL Step“)	VI tyrimas („ORAL Start“)	VII tyrimas („ORAL Strategy“)
Populiacija	NA į LMV	NA į LMV	NA į MTX	NA į MTX	NA į TNFi	Negydyti MTX ^a	NA į MTX
Kontrolinė grupė	Placebas	Placebas	Placebas	Placebas	Placebas	MTX	MTX, ADA
Bazinis gydymas	Jokio ^b	įsLMV	MTX	MTX	MTX	Jokio ^b	3 lygiagrečios grupės: • tofacitinibo monoterapija • tofacitinibas + MTX • ADA + MTX
Pagrindinės ypatybės	Monoterapija	Įvairūs įsLMV	Veiklusis palyginamas su preparatu (ADA)	Rentgenograma	NA į TNFi	Monoterapija, veiklusis palyginamas su preparatu (MTX), rentgenograma	Tofacitinibas su MTX ir be jo, palyginti su gydymu ADA su MTX
Gydytų pacientų skaičius	610	792	717	797	399	956	1 146
Bendroji tyrimo trukmė	6 mėnesiai	1 metai	1 metai	2 metai	6 mėnesiai	2 metai	1 metai

Tyrimai	I tyrimas („ORAL Solo“)	II tyrimas („ORAL Sync“)	III tyrimas („ORAL Standard“)	IV tyrimas („ORAL Scan“)	V tyrimas („ORAL Step“)	VI tyrimas („ORAL Start“)	VII tyrimas („ORAL Strategy“)
Jungtinės pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys ^c	3 mėnuo: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ENG) <2,6	6 mėnuo: ACR20 DAS28-4(ENG) <2,6 3 mėnuo: HAQ-DI	6 mėnuo: ACR20 DAS28-4(ENG) <2,6 3 mėnuo: HAQ-DI	6 mėnuo: ACR20 mBŠR DAS28-4(ENG) <2,6 3 mėnuo: HAQ-DI	3 mėnuo: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ENG) <2,6	6 mėnuo: mBŠR ACR70	6 mėnuo: ACR50
Privalomojo placebo pakeitimo po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo doze du kartus per parą laikas	3 mėnuo	6 mėnuo (placebą vartojantys asmenys, kuriems sutinusių ir skausmingų sąnarių rodikliai pagerėjo <20 %, pradėjo vartoti tofacitinibo 3-įjį mėnesį)			3 mėnuo	NT	NT

^{a.} ≤3 dozių per savaitę (anksčiau neįvairavę MTX).

^{b.} Buvo leidžiama vartoti vaistinius preparatus nuo maliarijos.

^{c.} Jungtinės pagrindinės vertinamosios baigtys yra tokios: vidutinis mBŠR pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu; asmenų, pasiekusių ACR20 arba ACR70 atsaką, dalis procentais; vidutinis HAQ-DI pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu; asmenų, pasiekusių DAS28-4(ENG) <2,6 būklę (remisiją), dalis procentais. mBŠR = modifikuotas bendrasis Šarpo (*Sharp*) rodiklis; ACR20(70) = ≥20 % (≥70 %) pagerėjimas pagal JAV Reumatologijos kolegijos (angl. ACR) skalę; DAS28 = ligos aktyvumo rodiklis pagal 28 sąnarius (angl. *Disease Activity Score*); ENG = eritrocitų nusėdimo greitis; HAQ-DI = negalios rodiklis pagal sveikatos būklės vertinimo klausimyną (angl. *Health Assessment Questionnaire - Disability Index*); LMV = ligos eigą modifikuojantys vaistai; NA = nepakankamas atsakas; įsLMV = įprastiniai sintetiniai LMV; TNFi = tumoro nekrozės faktoriaus inhibitorius; NT = netaikoma, ADA = adalimumabas, MTX = metotreksatas

Klinikinis atsakas

Atsakas pagal ACR

Tofacitinibu gydytų pacientų, pasiekusių ACR20, ACR50 ir ACR70 atsaką tyrimuose „ORAL Solo“, „ORAL Sync“, „ORAL Standard“, „ORAL Scan“, „ORAL Step“, „ORAL Start“ ir „ORAL Strategy“, dalis procentais pateikta 10 lentelėje. Visuose tyrimuose pacientams, gydytiems po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, 3-įjį ir 6-ąjį mėnesį statistiškai reikšmingai pagerėjo ACR20, ACR50 ir ACR70 atsako rodikliai, palyginti su placebo poveikiu (arba palyginti su MTX tyrime „ORAL Start“).

Atliekant „ORAL Strategy“ atsakas į gydymą po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą + MTX skaitine prasme buvo panašus, palyginti su 40 mg adalimumabo + MTX, ir abiem šiais režimais gauti aukštesni skaitiniai rezultatai, nei skiriant po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą.

Gydymo poveikis pacientams buvo panašus nepaisant reumatoidinio faktoriaus buvimo, amžiaus, lyties, rasės ar ligos būklės. Poveikis pasireiškė greitai (tyrimuose „ORAL Solo“, „ORAL Sync“ ir „ORAL Step“ jau 2-ąją savaitę) ir atsako mastas tęsiant gydymą didėjo. Visuose tyrimuose pacientams, gydytiems po 5 mg arba 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, didėjo ne tik bendrasis atsako rodiklis pagal ACR, bet ir, palyginti su pirminio vertinimo vertėmis, nuosekliai didėjo atskiri atsako pagal ACR komponentai: skausmingų ir sutinusių sąnarių skaičius; paciento ir gydytojo įvertintas bendrasis būklės įvertis; negalios rodiklis; skausmo įvertis ir CRB vertė, palyginti su pacientais, vartojusiais placebą plius MTX arba kitus LMV.

10 lentelė. Pacientų, kuriems nustatytas atsakas pagal ACR, dalis (%)

„ORAL Solo“: nepakankamai reagavę į gydymą LMV					
Vertina- moji baigtis	Laikas	Placebas N = 122	Tofacitinibo monoterapija, po 5 mg du kartus per parą N = 241		Tofacitinibo monoterapija, po 10 mg du kartus per parą N = 243
ACR20	3 mėnuo	26	60***		65***
	6 mėnuo	NT	69		71
ACR50	3 mėnuo	12	31***		37***
	6 mėnuo	NT	42		47
ACR70	3 mėnuo	6	15*		20***
	6 mėnuo	NT	22		29
„ORAL Sync“: nepakankamai reagavę į gydymą LMV					
Vertina- moji baigtis	Laikas	Placebas + LMV (vienas arba keli) N = 158	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + LMV (vienas arba keli) N = 312		Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + LMV (vienas arba keli) N = 315
ACR20	3 mėnuo	27	56***		63***
	6 mėnuo	31	53***		57***
	12 mėnuo	NT	51		56
ACR50	3 mėnuo	9	27***		33***
	6 mėnuo	13	34***		36***
	12 mėnuo	NT	33		42
ACR70	3 mėnuo	2	8**		14***
	6 mėnuo	3	13***		16***
	12 mėnuo	NT	19		25
„ORAL Standard“: nepakankamai reagavę į gydymą MTX					
Vertina- moji baigtis	Laikas	Placebas	Tofacitinibo du kartus per parą + MTX		40 mg adalimumabo K2S + MTX
ACR20		N = 105	5 mg N = 198	10 mg N = 197	N = 199
	3 mėnuo	26	59***	57***	56***
	6 mėnuo	28	51***	51***	46**
	12 mėnuo	NT	48	49	48
ACR50	3 mėnuo	7	33***	27***	24***
	6 mėnuo	12	36***	34***	27**
	12 mėnuo	NT	36	36	33
ACR70	3 mėnuo	2	12**	15***	9*
	6 mėnuo	2	19***	21***	9*
	12 mėnuo	NT	22	23	17
„ORAL Scan“: nepakankamai reagavę į gydymą MTX					
Vertina- moji baigtis	Laikas	Placebas + MTX N = 156	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX N = 316		Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX N = 309
ACR20	3 mėnuo	27	55***		66***
	6 mėnuo	25	50***		62***
	12 mėnuo	NT	47		55
	24 mėnuo	NT	40		50
ACR50	3 mėnuo	8	28***		36***
	6 mėnuo	8	32***		44***

	12 mėnuo	NT	32	39
	24 mėnuo	NT	28	40
ACR70	3 mėnuo	3	10**	17***
	6 mėnuo	1	14***	22***
	12 mėnuo	NT	18	27
	24 mėnuo	NT	17	26
„ORAL Step“: nepakankamai reagavę į gydymą TNF inhibitoriais				
Vertinama- moji baigtis	Laikas	Placebas + MTX N = 132	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX N = 133	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX N = 134
ACR20	3 mėnuo	24	41*	48***
	6 mėnuo	NT	51	54
ACR50	3 mėnuo	8	26***	28***
	6 mėnuo	NT	37	30
ACR70	3 mėnuo	2	14***	10*
	6 mėnuo	NT	16	16
„ORAL Start“: anksčiau negydyti MTX				
Vertinama- moji baigtis	Laikas	MTX N = 184	Tofacitinibo monoterapija, po 5 mg du kartus per parą N = 370	Tofacitinibo monoterapija, po 10 mg du kartus per parą N = 394
ACR20	3 mėnuo	52	69***	77***
	6 mėnuo	51	71***	75***
	12 mėnuo	51	67**	71***
	24 mėnuo	42	63***	64***
ACR50	3 mėnuo	20	40***	49***
	6 mėnuo	27	46***	56***
	12 mėnuo	34	49**	55***
	24 mėnuo	28	48***	49***
ACR70	3 mėnuo	5	20***	26***
	6 mėnuo	12	25***	37***
	12 mėnuo	15	28**	38***
	24 mėnuo	15	34***	37***
„ORAL Strategy“: netinkamai reagavę į gydymą MTX				
Vertinamoji baigtis	Laikas	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą N = 384	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX N = 376	Adalimumabas + MTX N = 386
ACR20	3 mėn.	62,50	70,48†	69,17
	6 mėn.	62,84	73,14†	70,98
	12 mėn.	61,72	70,21†	67,62
ACR50	3 mėn.	31,51	40,96†	37,31
	6 mėn.	38,28	46,01†	43,78
	12 mėn.	39,31	47,61†	45,85
ACR70	3 mėn.	13,54	19,41†	14,51
	6 mėn.	18,23	25,00†	20,73
	12 mėn.	21,09	28,99†	25,91

*p < 0,05; **p < 0,001; ***p < 0,0001, palyginti su placebo (palyginti su MTX tyrime „ORAL Start“);

†p < 0,05 – 5 mg tofacitinibo + MTX, palyginti su 5 mg tofacitinibo tyrime „ORAL Strategy“ (normalios p vertės be daugiųjų palyginimų korekcijos);

K2S = kas antrą savaitę; N = asmenų, kurių duomenys įtraukti į analizę, skaičius; ACR20 / ACR50 / ACR70 = ≥20, 50, 70 % pagerėjimas pagal ACR skalę; NT = netaikoma; MTX = metotreksatas.

Atsakas pagal DAS28-4(ENG)

III fazės tyrimuose pacientų vidutinis ligos aktyvumo rodiklis (DAS28-4(ENG)) pirminio vertinimo metu buvo 6,1–6,7. DAS28-4(ENG) rodiklio sumažėjimas 3-įjį mėnesį, palyginti su pirminiu vertinimu (vidutinis pagerėjimas), pacientams, gydytiems po 5 mg doze du kartus per parą, siekė nuo 1,8 iki 2,0; o 10 mg grupėje – nuo 1,9 iki 2,2; šio rodiklio sumažėjimas buvo reikšmingas palyginti su placebo gydytais pacientais (0,7–1,1). Pacientų, pasiekusių klinikinę remisiją pagal DAS28 (DAS28-4(ENG) < 2,6), dalis tyrimuose „ORAL Step“, „ORAL Sync“ ir „ORAL Standard“ nurodyta 11 lentelėje.

11 lentelė. Asmenų, pasiekusių DAS28-4(ENG) < 2,6 remisiją, skaičius (%) 3-įjį ir 6-ąjį mėnesiais

	Laikas	N	%
„ORAL Step“: nepakankamai reagavę į gydymą TNF inhibitoriais			
Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX	3 mėnuo	133	6
Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX	3 mėnuo	134	8*
Placebas + MTX	3 mėnuo	132	2
„ORAL Sync“: nepakankamai reagavę į gydymą LMV			
Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą	6 mėnuo	312	8*
Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą	6 mėnuo	315	11***
Placebas	6 mėnuo	158	3
„ORAL Standard“: nepakankamai reagavę į gydymą MTX			
Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX	6 mėnuo	198	6*
Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX	6 mėnuo	197	11***
Adalimumabas 40 mg s.c. K2S	6 mėnuo	199	6*
Placebas + MTX	6 mėnuo	105	1

*p < 0,05; ***p < 0,0001, palyginti su placebo; K2S = kas antrą savaitę; N = asmenų, kurių duomenys įtraukti į analizę, skaičius; DAS28 = ligos aktyvumo skalė pagal 28 sąnarius; ENG = eritrocitų nusėdimo greitis.

Radiografinis atsakas

Tyrimuose „ORAL Scan“ ir „ORAL Start“ sąnarių struktūros pažaidos progresavimo slopinimas 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesiais buvo vertintas radiografiniu būdu ir išreikštas kaip vidutinis mBŠR ir jo komponentų, erozijos rodiklio ir sąnarinio tarpo siaurėjimo (STS) rodiklio pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu.

Tyrime „ORAL Scan“ skiriant po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą ir bazinį gydymą MTX, 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesiais nustatytas reikšmingai didesnis sąnarių struktūros pažaidos slopinimas, palyginti su gydymu placebo plius MTX. Skiriant po 5 mg tofacitinibo dozę du kartus per parą ir MTX nustatytas panašus poveikis vidutiniam struktūros pažaidos progresavimui (statistiškai nereikšmingas). Erozijų ir STS rodikliai atitiko bendruosius rezultatus.

Placebo plius MTX grupėje 6-ąjį mėnesį progresavimo (kai mBŠR pokytis lygus 0,5 arba mažesnis) radiografiškai nenustatyta 78 % pacientų, palyginti su 89 % ir 87 % pacientų, gydytų atitinkamai po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo (plius MTX) du kartus per parą (abu šie rezultatai reikšmingai geresni, palyginti su gydymu placebo plius MTX).

Tyrime „ORAL Start“ 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesį tofacitinibo monoterapija reikšmingai stipriau slopino sąnarių struktūros pažaidos progresavimą, palyginti su MTX, kaip parodyta 12 lentelėje. Šis poveikis išsilaikė ir 24-ąjį mėnesį. Erozijų ir STS rodiklių analizės atitiko bendruosius rezultatus.

MTX grupėje 6-ąjį mėnesį progresavimo radiografiškai nenustatyta 70 % pacientų, palyginti su 83 % ir 90 % pacientų, gydytų atitinkamai po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą. Abu šie rezultatai reikšmingai geresni, palyginti su gydymu MTX.

12 lentelė. Radiografiniai pokyčiai 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesiais

„ORAL Scan“: nepakankamai reagavę į gydymą MTX					
	Placebas + MTX N = 139 Vidurkis (SN) ^a	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX N = 277 Vidurkis (SN) ^a	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo ^b (PI)	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX N = 290 Vidurkis (SN) ^a	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo ^b (PI)
mBŠR ^c					
Pirminis vertinimas	33 (42)	31 (48)	–	37 (54)	–
6 mėnuo	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 mėnuo	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“: anksčiau negydyti MTX					
	MTX N = 168 Vidurkis (SN) ^a	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą N = 344 Vidurkis (SN) ^a	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vidutinis skirtumas, palyginti su MTX ^d (PI)	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą, N = 368 Vidurkis (SN) ^a	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą vidutinis skirtumas, palyginti su MTX ^d (PI)
mBŠR ^c					
Pirminis vertinimas	16 (29)	20 (41)	–	19 (39)	–
6 mėnuo	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 mėnuo	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	–0,9 (–1,4; –0,4)	0,0 (1,5)	–1,3 (–1,8; –0,8)

^a SN = standartinis nuokrypis

^b Mažiausiųjų kvadratų skirtumas: tofacitinibas minus placebo (95 % PI = 95 % pasikliautinis intervalas)

^c 6-ojo ir 12-ojo mėnesio duomenys – tai vidutinis pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu

^d Mažiausiųjų kvadratų skirtumas: tofacitinibas minus MTX (95 % PI = 95 % pasikliautinis intervalas)

Atsakas pagal fizinę funkciją ir su sveikata susijusios išeitys

Tofacitinibo skiriant vieno arba kartu su MTX nustatytas fizinės funkcijos pagerėjimas vertinant pagal HAQ-DI. Pacientams, vartojusiems po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, nustatytas reikšmingai didesnis fizinės funkcijos pagerėjimas, palyginti su pirminiu vertinimu, nei placebo grupėje 3-iajį mėnesį (tyrimai „ORAL Solo“, „ORAL Sync“, „ORAL Standard“ ir „ORAL Step“) bei 6-ąjį mėnesį (tyrimai „ORAL Sync“ ir „ORAL Standard“). Tyrimuose „ORAL Solo“ ir „ORAL Sync“ po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą vartojusiems pacientams jau 2-ąją savaitę nustatytas reikšmingai didesnis fizinės funkcijos pagerėjimas, palyginti su placebo. HAQ-DI pokyčiai, palyginti su pirminiu vertinimu, nustatyti tyrimuose „ORAL Standard“, „ORAL Step“ ir „ORAL Start“, pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. Vidutinis HAQ-DI pokytis pagal MK, palyginti su pirminiu vertinimu, 3-iajį mėnesį

Placebas + MTX	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX	Adalimumabas 40 mg K2S + MTX
„ORAL Standard“: nepakankamai reagavę į gydymą MTX			
N = 96	N = 185	N = 183	N = 188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
„ORAL Step“: nepakankamai reagavę į gydymą TNF inhibitoriais			
N = 118	N = 117	N = 125	NT
-0,18	-0,43***	-0,46***	NT
Placebas + LMV (vienas arba keli)	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + LMV (vienas arba keli)	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + LMV (vienas arba keli)	
„ORAL Sync“: nepakankamai reagavę į gydymą LMV			
N = 147	N = 292	N = 292	NT
-0,21	-0,46***	-0,56***	NT

*** p < 0,0001; tofacitinibas, palyginti su placebo MTX; MK = mažiausieji kvadratai, N = pacientų skaičius, K2S = kas antrą savaitę, NT = netaikoma; HAQ-DI = negalios rodiklis pagal sveikatos būklės vertinimo klausimyną

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo įvertinta atlikus trumpąją sveikatos būklės apklausą (angl. *Short Form (SF) 36*). Pacientams, tyrimuose „ORAL Solo“, „ORAL Scan“, „ORAL Step“ vartojusiems po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, 3-iajį mėnesį nustatytas reikšmingai didesnis nei placebo grupėje būklės visose 8 skalės srityse pagerėjimas ir pagerėjimas pagal fizinių komponentų suvestinės bei psichinių komponentų suvestinės rodiklius, palyginti su pirminiu vertinimu. Tyrime „ORAL Scan“ vidutinis pagerėjimas pagal SF-36 tofacitinibu gydytiems pacientams išliko iki 12 mėnesių.

Nuovargio pagerėjimas visuose tyrimuose 3-iajį mėnesį vertintas pagal lėtinių ligų gydymo funkcinio vertinimo nuovargio atžvilgiu (angl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-F) skalę. Visuose 5 tyrimuose pacientams, vartojusiems po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, nustatytas reikšmingai didesnis nuovargio įverčio pagerėjimas, palyginti su pirminiu vertinimu, nei placebo grupėje. Tyrimuose „ORAL Standard“ ir „ORAL Scan“ vidutinis pagerėjimas pagal FACIT-F skalę tofacitinibu gydytiems pacientams išliko iki 12 mėnesių.

Miego kokybės pagerėjimas visuose tyrimuose 3-iajį mėnesį buvo vertinamas pagal medicininių išeičių miego atžvilgiu vertinimo (angl. *Medical Outcomes Study-Sleep*, MOS-Sleep) miego sutrikimų I ir II rodiklių suvestinės skales. Tyrimuose „ORAL Sync“, „ORAL Standard“ ir „ORAL Scan“ pacientams, vartojusiems po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, nustatytas reikšmingai didesnis pagerėjimas pagal abi skales, palyginti su pirminiu vertinimu, nei placebo grupėje. Tyrimuose „ORAL Standard“ ir „ORAL Scan“ vidutinis pagerėjimas pagal abi skales tofacitinibu gydytiems pacientams išliko iki 12 mėnesių.

Klinikinio atsako trukmė

Tyrimuose, trukusiųose iki dvejų metų, poveikio trukmė vertinta pagal ACR20, ACR50, ACR70 atsako rodiklius. Pokytis pagal HAQ-DI vidurkį ir DAS28-4(ENG) išliko abejose gydymo tofacitinibu grupėse iki tyrimų pabaigos.

Gydymo tofacitinibu veiksmingumo išlikimo iki 5 metų įrodymai taip pat gauti atsitiktinių imčių poregistracinio saugumo tyrime, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni RA sergantys pacientai, kuriems nustatytas bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys, taip pat ir baigtime atvirajame ilgalaikiame stebėjimo iki 8 metų tyrime.

Ilgalaikiai kontroliuojami saugumo duomenys

Tyrimas „ORAL Surveillance“ (A3921133) buvo didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių, veikliąją medžiagą kontroliuojamas poregistracinis saugumo stebėjimo tyrimas su 50 metų amžiaus ir vyresniais reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, turinčiais bent vieną papildomą kardiovaskulinės rizikos veiksnį (KV rizikos veiksniai apibūdinti taip: cigarečių rūkymas tyrimo laikotarpiu; hipertenzijos diagnozė; cukrinis diabetas; šeiminė ankstyvos širdies vainikinių arterijų ligos anamnezė; vainikinių arterijų ligos anamnezė, įskaitant atliktą revaskuliarizacijos procedūrą; vainikinės arterijos šuntavimas; miokardo infarktas; širdies veiklos sustojimas; nestabili krūtinės angina; ūminis koronarinis sindromas ir su RA susijusi liga už sąnarių ribų (pvz., mazgeliai, Sjogreno (*Sjögren*) sindromas, lėtinės ligos sukelta anemija, ligos apraiškos plaučiuose)). Dauguma (daugiau kaip 90 %) tofacitinibu gydytų pacientų tuo metu rūkė arba anksčiau rūkė ilgiau kaip 10 metų, o rūkymo metų mediana atitinkamai siekė 35,0 ir 39,0 metų. Įtraukimo į tyrimą metu pacientai turėjo vartoti pastovią metotreksato dozę; tyrimo laikotarpiu buvo leidžiama koreguoti dozę.

Pacientai atsitiktinių imčių atviruoju būdu santykiu 1:1:1 paskirti vartoti po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą arba TNF inhibitorių (kaip TNF inhibitoriaus skirta 50 mg etanercepto vieną kartą per savaitę arba 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę). Papildomos pirminės vertinamosios baigtys buvo nepriklausomų vertintojų nustatyta piktybinė liga (išskyrus NMOV) ir nepriklausomų vertintojų nustatyti didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai (DNKVR) reiškiniai; kaupiamoji sergamumo reikšmė ir statistiniai vertinamųjų baigčių vertinimo rezultatai buvo koduoti. Šis tyrimas buvo atsižvelgiant į atvejus atliekamas tyrimas, kurį vykdant taip pat reikėjo 3 metus stebėti ne mažiau kaip 1 500 pacientų. Tyrimo gydymas po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą buvo nutrauktas ir pacientai perkelti į po 5 mg du kartus per parą vartojančiųjų grupę dėl signalo apie nuo dozės priklausomus venų tromboembolijos (VTE) reiškinius. Pacientų, kurie vartojo po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupės duomenys, surinkti prieš keičiant vaistinio preparato dozę ir po to, buvo analizuojami atsitiktinių imčių metu sudarytoje gydymo grupėje.

Šis tyrimas neatitiko ne prastesnio poveikio kriterijaus, taikyto atliekant pirminį kombinuotų tofacitinibo dozių ir TNF inhibitoriaus palyginimą, nes viršutinė 95 % PI SR riba buvo didesnė už iš anksto nustatytą 1,8 ne prastesnio poveikio kriterijų nepriklausomų vertintojų nustatytiems DNKVR ir piktybinėms ligoms, išskyrus NMOV.

Nepriklausomų vertintojų nustatyti DNKVR, nepriklausomų vertintojų nustatytos piktybinės ligos, išskyrus NMOV, ir atrinkti kiti atvejai pateikiami toliau.

DNKVR (įskaitant miokardo infarktą) ir venų tromboembolija (VTE)

Tofacitinibu gydytų pacientų grupėje nustatyta daugiau mirtimi nepasibaigusio miokardo infarkto atvejų, palyginti su TNF inhibitoriais. Pacientams, gydytiems tofacitinibu, stebėtas nuo dozės priklausomas VTE atvejų skaičiaus padidėjimas, palyginti su gydymu TNF inhibitoriumi (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

14lentelė. DNKVR, miokardo infarkto ir venų tromboembolijos dažnio rodiklis ir santykinė rizika

	Du kartus per parą vartojama 5 mg tofacitinibo dozė	Du kartus per parą vartojama 10 mg tofacitinibo dozė ^a	Visas tofacitinibas ^b	TNF inhibitorius (TNFi)
DNKVR^c				
DR (95 % PI) 100 PM	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
Mirtinas MI^c				
DR (95 % PI) 100 PM	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	0,00 (0,00, Beg)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	

	Du kartus per parą vartojama 5 mg tofacitinibo dozė	Du kartus per parą vartojama 10 mg tofacitinibo dozė ^a	Visas tofacitinibas ^b	TNF inhibitorius (TNFi)
Nemirtinas MI^c				
DR (95 % PI) 100 PM	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
VTE^d				
DR (95 % PI) 100 PM	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
PE^d				
DR (95 % PI) 100 PM	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
GVT^d				
DR (95 % PI) 100 PM	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

^a Į du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo grupę įtraukti pacientų, kuriems dėl tyrimo pakeitimų du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo dozė buvo pakeista į du kartus per parą vartojamo 5 mg tofacitinibo dozė, duomenys.

^b Kombinuotos du kartus per parą vartojamo 5 mg ir 10 mg tofacitinibo dozės.

^c Atsižvelgiant į reiškinius, kurie pasireiškia gydymo metu arba per 60 dienų nuo gydymo nutraukimo.

^d Atsižvelgiant į reiškinius, kurie pasireiškia gydymo metu arba per 28 dienas nuo gydymo nutraukimo.

Santrumpos. DNKVR = didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai reiškiniai, MI = miokardo infarktas, VTE = venų tromboembolija, PE = plaučių embolija, GVT = giliųjų venų trombozė, TNF = tumoro nekrozės faktorius, DR = dažnio rodiklis, SR = santykinė rizika, PI = pasikliautinis intervalas, PM = paciento metai, Beg = begalybė

Naudojant daugiavariantį Cox'o modelį ir atliekant atgalinę atranką buvo nustatyti šie MI (mirtino ir nemirtino) pasireiškimo prognoziniai veiksniai: amžius ≥ 65 metai, vyriškoji lytis, rūkymas arba ankstesnis rūkymas, diabetas ir vainikinių arterijų liga (įskaitant miokardo infarktą, koronarinę širdies ligą, stabilią krūtinės anginą arba vainikinių arterijų procedūras) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Piktybiniai dariniai

Tofacitinibu gydytų pacientų grupėje nustatyta daugiau piktybinių navikų, išskyrus NMOV, ypač padažnėjo plaučių vėžio, limfomos ir NMOV atvejų, palyginti su TNF inhibitoriais.

15 lentelė. Piktybinių ligų^a dažnio rodiklis ir santykinė rizika

	Du kartus per parą vartojama 5 mg tofacitinibo dozė	Du kartus per parą vartojama 10 mg tofacitinibo dozė ^b	Visas tofacitinibas ^c	TNF inhibitorius (TNFi)
Piktybiniai dariniai, išskyrus NMOV				
DR (95 % PI) 100 PM	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Plaučių vėžys				
DR (95 % PI) 100 PM	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Limfoma				
DR (95 % PI) 100 PM	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
NMOV				

	Du kartus per parą vartojama 5 mg tofacitinibo dozė	Du kartus per parą vartojama 10 mg tofacitinibo dozė ^b	Visas tofacitinibas ^c	TNF inhibitorius (TNFi)
DR (95 % PI) 100 PM	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

^a Piktybinės ligos, išskyrus NMOV, plaučių vėžys ir limfoma, pateiktos atsižvelgiant į reiškinius, kurie pasireiškia gydymo metu arba po gydymo nutraukimo iki tyrimo pabaigos. NMOV atvejai pateikti atsižvelgiant į reiškinius, kurie pasireiškia gydymo metu arba per 28 dienas po gydymo nutraukimo.

^b Į du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo grupę įtraukti pacientų, kuriems dėl tyrimo pakeitimų du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo dozė buvo pakeista į du kartus per parą vartojamo 5 mg tofacitinibo dozė, duomenys.

^c Kombinuotos du kartus per parą vartojamo 5 mg ir 10 mg tofacitinibo dozės.

Santrumpos. NMOV = nemelanominis odos vėžys, TNF = tumor nekrozės faktorius, DR = dažnio rodiklis, SR = santykinė rizika, PI = pasikliautinis intervalas, PM = paciento metai

Naudojant daugiavariantį Cox'o modelį ir atliekant atgalinę atranką buvo nustatyti šie piktybinių darinių, išskyrus NMOV, pasireiškimo prognoziniai veiksniai: amžius ≥ 65 metai ir rūkymas arba ankstesnis rūkymas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Mirtingumas

Padidėjęs mirtingumas stebėtas tofacitinibu gydytiems pacientams, palyginti su gydytais TNF inhibitoriais. Dažniausia mirtingumo priežastis buvo kardiovaskuliniai reiškiniai, infekcijos ir piktybinės ligos.

16 lentelė. Mirtingumo dažnio rodiklis ir santykinė rizika^a

	5 mg tofacitinibo du kartus per parą	10 mg tofacitinibo du kartus per parą ^b	Visas tofacitinibas ^c	TNF inhibitorius (TNFi)
Mirtingumas (visos priežastys)				
DR (95 % PI) 100 PM	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Mirtinos infekcijos				
DR (95 % PI) 100 PM	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Mirtini KV reiškiniai				
DR (95 % PI) 100 PM	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Mirtinos piktybinės ligos				
DR (95 % PI) 100 PM	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Beg)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Atsižvelgiant į reiškinius, kurie pasireiškia gydymo metu arba per 28 paras nuo gydymo nutraukimo.

^b Į du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo grupę įtraukti pacientų, kuriems dėl tyrimo pakeitimų du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo dozė buvo pakeista į du kartus per parą vartojamo 5 mg tofacitinibo dozė, duomenys.

^c Jungtiniai du kartus per parą vartojamo 5 mg ir 10 mg tofacitinibo dozių duomenys.

Santrumpos: TNF = tumor nekrozės faktorius, DR = dažnio rodiklis, SR = santykinė rizika, PI = pasikliautinis intervalas, PM = paciento metai, KV = kardiovaskulinis, Beg = begalybė

Psoriazinis artritas

Tofacitinibo plėvele dengtų tablečių saugumas ir veiksmingumas įvertinti 2 atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais III fazės tyrimais su suaugusiais pacientais, sergančiais aktyviu PsA (turinčiais ≥ 3 sutinusius ir ≥ 3 skausmingus sąnarius). Pagal reikalavimus pacientams atrankos vizito metu turėjo būti nustatyta aktyvi plokštelinė psoriazė. Abiejų tyrimų pirminės vertinamosios baigtys buvo atsako pagal ACR20 dažnis ir HAQ-DI pokytis nuo pirminio vertinimo 3-iajį mėnesį.

Tyrimė PsA-I (OPAL BROADEN) vertinti 422 pacientai, nepakankamai reagavę į ankstesnį gydymą (dėl neveiksmingumo arba netoleravimo) įsLMV (92,7 % pacientų buvo vartoję MTX); 32,7 % šiame tyrime dalyvavusių pacientų nepakankamai reagavo į gydymą > 1 įsLMV arba 1 įsLMV ir taikiniu sintetiniu LMV (tsLMV). OPAL BROADEN tyrime neleista dalyvauti asmenims, anksčiau vartojusiems TNF inhibitorių. Visi pacientai kartu turėjo vartoti 1 įsLMV; 83,9 % pacientų kartu vartojo MTX, 9,5 % kartu vartojo sulfasalaziną ir 5,7 % kartu vartojo leflunomidą. Sirgimo PsA trukmės mediana buvo 3,8 metų. Pirminio vertinimo metu 79,9 % pacientų sirgo entezitu, o 56,2 % – daktilitu. Pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti tiriamojo vaistinio preparato, 12 mėnesių vartojo tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą. Pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti placebo, 3-įjį mėnesį koduotu būdu paskirti į tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupę ir vaistinio preparato vartojo iki 12-ojo mėnesio. Pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti adalimumabą (kontrolės veikliąja medžiaga grupė), 12 mėnesių vartojo 40 mg šio vaistinio preparato, leidžiamo po oda kas 2 savaites.

Tyrimė PsA-II (OPAL BEYOND) vertinti 394 pacientai, nutraukę gydymą TNF inhibitoriumi dėl neveiksmingumo arba netoleravimo; 36,0 % jų nepakankamai reagavo į ankstesnį gydymą > 1 biologiniu LMV. Visi pacientai kartu turėjo vartoti 1 įsLMV; 71,6 % pacientų kartu vartojo MTX, 15,7 % pacientų kartu vartojo sulfasalaziną ir 8,6 % pacientų kartu vartojo leflunomidą. Sirgimo PsA trukmės mediana buvo 7,5 metų. Pirminio vertinimo metu 80,7 % pacientų sirgo entezitu, o 49,2 % – daktilitu. Pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti tiriamojo vaistinio preparato, 6 mėnesius vartojo tofacitinibo 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo 10 mg du kartus per parą. Pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti placebo, 3-įjį mėnesį koduotu būdu paskirti į tofacitinibo 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo 10 mg du kartus per parą grupę ir vaistinio preparato vartojo iki 6-ojo mėnesio.

Požymiai ir simptomai

Vartojant tofacitinibo, palyginti su placebo, 3-įjį mėnesį reikšmingai pagerėjo tam tikri PsA požymiai ir simptomai, įvertinti pagal ACR20 atsako kriterijus. Veiksmingumo rezultatai pagal svarbias vertinamąsias baigtis pateikti 17 lentelėje.

17 lentelė. PsA sergančių pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas, dalis procentais (%) ir vidutinis pokytis nuo pirminio vertinimo OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND tyrimuose

	Įprastinis sintetinis LMV Nepakankamas atsakas ^a (negydyti TNFi)			TNFi Nepakankamas atsakas ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Gydomoji grupė	Placebas	Tofacitinibo 5 mg dukart per parą	Adalimumabas 40 mg s.c. K2S	Placebas	Tofacitinibo po 5 mg dukart per parą
N	105	107	106	131	131
ACR20					
3 mėn.	33 %	50 % ^{d,*}	52 %*	24 %	50 % ^{d,***}
6 mėn.	NT	59 %	64 %	NT	60 %
12 mėn.	NT	68 %	60 %	–	–
ACR50					
3 mėn.	10 %	28 % ^{e,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{e,*}
6 mėn.	NT	38 %	42 %	NT	38 %
12 mėn.	NT	45 %	41 %	–	–
ACR70					
3 mėn.	5 %	17 % ^{e,*}	19 %*	10 %	17 %
6 mėn.	NT	18 %	30 %	NT	21 %
12 mėn.	NT	23 %	29 %	–	–
ΔLEI ^f					
3 mėn.	–0,4	–0,8	–1,1*	–0,5	–1,3*
6 mėn.	NT	–1,3	–1,3	NT	–1,5
12 mėn.	NT	–1,7	–1,6	–	–
ΔDSR ^f					
3 mėn.	–2,0	–3,5	–4,0	–1,9	–5,2*
6 mėn.	NT	–5,2	–5,4	NT	–6,0
12 mėn.	NT	–7,4	–6,1	–	–
PPSI75 ^g					
3 mėn.	15 %	43 % ^{d,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
6 mėn.	NT	46 %	55 %	NT	34 %
12 mėn.	NT	56 %	56 %	–	–

* Gydomo veiklią medžiaga nominalusis $p \leq 0,05$; ** nominalusis $p < 0,001$; *** nominalusis $p < 0,0001$, palyginti su placebo, 3-įjį mėnesį.

Santrumpos: KPP = kūno paviršiaus plotas; ΔLEI = Lidso (*Leeds*) entezito indekso pokytis nuo pirminio vertinimo; ΔDSR = daktilito sunkumo rodiklio pokytis nuo pirminio vertinimo; ACR20 / ACR50 / ACR70 = ≥ 20 %, 50 %, 70 % pagerėjimas pagal JAV Reumatologijos kolegijos (angl. *American College of Rheumatology*, ACR) kriterijus; įsLMV = įprastinis sintetinis ligos eigą modifikuojantis vaistas; N = atsitiktinių imčių būdu atrinktų ir gydytų pacientų skaičius; NT = netaikoma, nes gydymo placebo duomenų po 3 mėnesių nėra: placebo vartojantys tiriamieji perėjo į tofacitinibo 5 mg dukart per parą arba tofacitinibo 10 mg dukart per parą grupes; s.c. K2S = po oda vieną kartą kas 2 savaites; TNFi = tumoro nekrozės faktoriaus inhibitorius; PPSI = psoriazės ploto ir sunkumo indeksas; PPSI75 = ≥ 75 % PPSI pagerėjimas.

^a Nepakankamas atsakas į gydymą bent 1 įsLMV dėl neveiksmingumo ir (arba) netoleravimo.

^b Nepakankamas atsakas į gydymą bent 1 TNFi dėl neveiksmingumo ir (arba) netoleravimo.

^c OPAL BEYOND vyko 6 mėnesius.

^d Pasiektas bendrasis statistiškai reikšmingas rezultatas, kai $p \leq 0,05$ pagal iš anksto nustatytą mažinamojo testavimo procedūrą.

^e Pasiektas bendrasis statistiškai reikšmingas rezultatas pagal ACR (ACR50 ir ACR70), kai $p \leq 0,05$ pagal iš anksto nustatytą mažinamojo testavimo procedūrą.

^f Pacientams, kurių pirminio vertinimo rodiklis >0 .

^g Pacientams, kurių pirminio vertinimo KPP ≥ 3 %, o PPSI >0 .

Ir TNF inhibitorių anksčiau nevartojusiems, ir nepakankamai į TNF inhibitorius reagavusiems tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupės pacientams 3-įjį mėnesį nustatytas reikšmingai didesnis ACR20 atsako dažnis, palyginti su placebo. Amžiaus, lyties, rasės, pirminio ligos aktyvumo ir PsA potipio kriterijai įtakos atsakui į gydymą tofacitinibu neturėjo. Pacientų, sergančių luošinančiuoju

artritu (*Arthritis mutilans*) arba ašiniu spondiloartritu, skaičius buvo per mažas tinkamam vertinimui atlikti. Abiejų tyrimų metu tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėse jau 2-ąją savaitę (per pirmąjį vertinimą po pirminio) nustatyti statistiškai reikšmingi ACR20 atsako dažniai, palyginti su placebo.

OPAL BROADEN tyrime 3-įjį mėnesį atsakas pagal minimalų ligos aktyvumą (MLA) nustatytas 26,2 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, 25,5 % adalimumabu ir 6,7 % placebo gydytų pacientų (gydymo tofacitinibu po 5 mg du kartus per parą rezultatas skyrėsi nuo placebo 19,5 % [95 % PI: 9,9; 29,1]). OPAL BEYOND tyrime 3-įjį mėnesį MLA nustatytas 22,9 % tofacitinibu po 5 mg du kartus per parą ir 14,5 % placebo gydytų pacientų, tačiau gydymo tofacitinibu po 5 mg du kartus per parą rezultatas nominaliojo statistinio reikšmingumo nepasiekė (gydymo rezultatas 3-įjį mėnesį skyrėsi nuo placebo 8,4 % [95 % PI: -1,0; 17,8]).

Radiografinis atsakas

OPAL BROADEN tyrime 12-ąjį mėnesį sąnarių struktūros pažeida vertinta radiografiškai pagal van der Heijde modifikuotą bendrąjį Šarpo rodiklį (angl. *modified Total Sharp Score*, mTSS) ir pacientų dalį, kuriems radiografiškai nustatytas progresavimas (mTSS padidėjimas nuo pirminio vertinimo daugiau kaip 0,5). 12-ąjį mėnesį 96 % pacientų, vartojusių tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, ir 98 % pacientų, vartojusių 40 mg adalimumabo, leidžiamo po oda kas 2 savaites, progresavimo radiografiškai nenustatyta (mTSS padidėjimas 0,5 balo arba mažiau nuo pirminio vertinimo).

Fizinė funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Fizinės funkcijos pagerėjimas matuotas pagal HAQ-DI. Pacientams, vartojusiems tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, 3-įjį mėnesį nustatytas didesnis fizinės funkcijos kriterijaus pagerėjimas ($p \leq 0,05$) nuo pirminio vertinimo, palyginti su placebo grupe (18 lentelė).

18 lentelė. HAQ-DI pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu, PsA tyrimuose OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND

	HAQ-DI mažiausių kvadratų vidurkio pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu				
	Įprastinis sintetinis LMV Nepakankamas atsakas ^a (negydyti TNFi)			TNFi Nepakankamas atsakas ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebas	Tofacitinibo po 5 mg dukart per parą	Adalimumabas 40 mg s.c. K2S	Placebas	Tofacitinibo po 5 mg dukart per parą
N	104	107	106	131	129
3 mėn.	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
6 mėn.	NT	-0,45	-0,43	NT	-0,44
12 mėn.	NT	-0,54	-0,45	NT	NT

* Gydymo veiklią medžiagą nominalusis $p \leq 0,05$; *** nominalusis $p < 0,0001$, palyginti su placebo, 3-įjį mėnesį.

Santrumpos: LMV = ligos eigą modifikuojantis vaistas; HAQ-DI = negalios rodiklis pagal sveikatos būklės vertinimo klausimyną; N = bendras į statistinę analizę įtrauktų pacientų skaičius; s.c. K2S = po oda kas 2 savaites; TNFi = tumor nekrozės faktoriaus inhibitorius.

^a Nepakankamas atsakas į gydymą bent vienu įprastiniu sintetiniu LMV (įsLMV) dėl neveiksmingumo ir (arba) netoleravimo.

^b Nepakankamas atsakas į gydymą bent vienu TNF inhibitoriumi (TNFi) dėl neveiksmingumo ir (arba) netoleravimo.

^c Pasiektas bendrasis statistiškai reikšmingas rezultatas, kai $p \leq 0,05$ pagal iš anksto nustatytą mažinamojo testavimo procedūrą.

Pasiekusiųjų atsaką pagal HAQ-DI dažnis (atsakas apibūdintas kaip $\geq 0,35$ sumažėjimas nuo pirminio vertinimo) 3-įjį mėnesį OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND tyrimuose buvo atitinkamai 53 % ir 50 % pacientų, vartojusių tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, grupėje; atitinkamai 31 % ir 28 % pacientų, vartojusių placebo, grupėje ir 53 % pacientų, vartojusių 40 mg adalimumabo, leidžiamo po oda kas 2 savaites, grupėje (tik OPAL BROADEN).

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė vertinta pagal SF-36v2, o nuovargis – pagal FACIT-F. Tyrimuose OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND pacientams, vartojusiems tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, 3-įjį mėnesį nustatytas didesnis pagerėjimas nuo pirminio vertinimo, palyginti su placebo, vertinant pagal SF-36v2 klausimyno fizinės funkcijos sritį, SF-36v2 klausimyno fizinės būklės komponentų suminių rodiklį ir FACIT-F rodiklius (nominalusis $p \leq 0,05$). Pagerėjimas nuo pirminio vertinimo pagal SF-36v2 ir FACIT-F išliko 6-ąjį mėnesį (OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND) ir 12-ąjį mėnesį (OPAL BROADEN).

Tyrimuose OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND pacientams, vartojusiems tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, nuo 2-osios savaitės (pirmojo vertinimo po pirminio) iki 3-iojo mėnesio nustatytas didesnis artrito sukeltamo skausmo sumažėjimas (matuotas 0–100 balais pagal vaizdinę analoginę skalę) nuo pirminio vertinimo, palyginti su placebo (nominalusis $p \leq 0,05$).

Ankilozinis spondilitas

Į tofacitinibo klinikinės plėtros programą, skirtą veiksmingumui ir saugumui įvertinti, buvo įtrauktas vienas placebo kontroliuojamas patvirtinamasis tyrimas (tyrimas AS-I). Tyrimas AS-I buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas 48 savaičių trukmės gydymo klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 269 suaugę pacientai, kuriems buvo nepakankamas atsakas (nepakankamas klinikinis atsakas arba netoleravimas) į bent 2 NVPNU. Randomizuoti pacientai buvo gydomi tofacitinibu po 5 mg du kartus per parą arba placebo 16 dvigubai aklo gydymo savaičių, po to visi buvo gydomi tofacitinibu po 5 mg du kartus per parą dar 32 savaites. Pacientai sirgo aktyvia liga, apibrėžta pagal Bath'o ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksą (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) ir nugaros skausmo balą (BASDAI 2 klausimas), kuris buvo didesnis arba lygus 4, nepaisant nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVPNU), kortikosteroidų arba LMV vartojimo.

Maždaug 7 % ir 21 % pacientų nuo pradinio vertinimo iki 16 savaitės kartu vartojo atitinkamai metotreksatą arba sulfasalaziną. Pacientams buvo leista vartoti stabilią mažą geriamųjų kortikosteroidų (8,6 % pacientų) ir (arba) NVPNU (81,8 % pacientų) dozę nuo pradinio vertinimo iki 48 savaitės. Dvidešimt dviejų procentų pacientų atsakas į 1 arba 2 TNF blokatorius buvo nepakankamas. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo įvertinti, kokia dalis pacientų 16 savaitę pasiekė ASAS20 atsaką.

Klinikinis atsakas

Pacientams, gydytiems tofacitinibu po 5 mg du kartus per parą, 16 savaitę ASAS20 ir ASAS40 atsakai pagerėjo daugiau nei placebo gavusiems pacientams (19 lentelė). Pacientams, vartojusiems tofacitinibo 5 mg du kartus per parą, atsakai išliko nuo 16 iki pat 48 savaitės.

19 lentelė. ASAS20 ir ASAS40 atsakai 16 savaitę, tyrimas AS-I

	Placebas (N = 136)	Tofacitinibas 5 mg du kartus per parą (N = 133)	Skirtumas nuo placebo (95 % PI)
ASAS20 atsakas*, %	29	56	27 (16, 38)**
ASAS40 atsakas*, %	13	41	28 (18, 38)**
ASAS 5/6 atsakas, %	7	44	36 (27, 46)**

* kontroliuojama I tipo klaida.

** $p < 0,0001$.

Tofacitinibo veiksmingumas buvo pademonstruotas bLMV nevartojusiems ir į TNF nepakankamą atsaką turėjusiems (NA) / bLMV gavusiems (ne NA) pacientams (20 lentelė).

20 lentelė. ASAS20 ir ASAS40 atsakai (%) 16 savaitę pagal gydymo istoriją, tyrimas AS-I

Ankstesnio gydymo istorija	Veiksmingumo vertinamoji baigtis					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebas N	Tofacitinibas 5 mg du kartus per parą N	Skirtumas nuo placebo (95 % PI)	Placebas N	Tofacitinibas 5 mg du kartus per parą N	Skirtumas nuo placebo (95 % PI)
bLMV nevartoję	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
TNFi-NA arba bLMV vartoję (ne NA)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = pagerėjimas, palyginti su tyrimo pradžia, $\geq 20\%$ ir ≥ 1 vieneto padidėjimas bent 3 srityse pagal skalę nuo 0 iki 10, o likusiose srityse – pablogėjimo $\geq 20\%$ ir ≥ 1 vieneto nebuvimas; ASAS40 = pagerėjimas, palyginti su tyrimo pradžia, $\geq 40\%$ ir ≥ 2 vienetais bent 3 srityse pagal skalę nuo 0 iki 10, o likusiose srityse jokio pablogėjimo; bLMV = biologinis ligos eigą modifikuojantis vaistinis preparatas nuo reumato; PI = pasikliautinis intervalas; Ne NA = ne nepakankamas atsakas; TNFi-NA = nepakankamas atsakas į naviko nekrozės faktoriaus inhibitorių.

Kaip parodyta 21 lentelėje, 16-ąją savaitę tofacitinibo 5 mg du kartus per parą grupėje atsako pagal ASAS komponentus ir kitų ligos aktyvumo rodiklių pagerėjimas buvo didesnis nei placebo grupėje. Pacientams, vartojusiems tofacitinibo 5 mg du kartus per parą, pagerėjimas išliko nuo 16 iki pat 48 savaitės.

21 lentelė. ASAS komponentai ir kiti ligos aktyvumo rodikliai 16-ąją savaitę, tyrimas AS-I

	Placebas (N = 136)		Tofacitinibas 5 mg du kartus per parą (N 133)		Skirtumas nuo placebo (95 % PI)
	Tyrimo pradžia (vidurkis)	16-oji savaitė (MKV pokytis nuo tyrimo pradžios)	Tyrimo pradžia (vidurkis)	16-oji savaitė (MKV pokytis nuo tyrimo pradžios)	
ASAS komponentai					
- Paciento bendras ligos aktyvumo vertinimas (0-10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07, -1,05)**
- Bendras stuburo skausmas (0-10) ^{a,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10, -1,14)**
- BASFI (0-10) ^{b,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66, -0,80)**
- Uždegimas (0-10) ^{c,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18, -1,25)**
BASDAI balas ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88, -1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67, -0,37)**
djCRB ^{f,*} (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20, -0,72)**
ASDAScrb ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16, -0,79)**

* kontroliuojama I tipo klaida.

** $p < 0,0001$.

^a Vertinama pagal skaitinę vertinimo skalę, kurioje 0 = neaktyvi arba jokio skausmo, 10 = labai aktyvi arba stipriausias skausmas.

^b Bath'o ankilozinio spondilito funkcinis indeksas, vertinamas pagal skaitinę vertinimo skalę, kurioje 0 = lengva, o 10 = neįmanoma.

^c Uždegimas – tai dviejų pacientų pateiktų savarankiškų sąstingio vertinimų pagal BASDAI vidurkis.

^d Bath'o ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indekso bendrasis balas.

^e Bath'o ankilozinio spondilito metrologijos indeksas.

^f Didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas.

^g Ankilozinio spondilito ligos aktyvumo rodiklis su C reaktyviuoju baltymu.

MKV = mažiausių kvadratų vidurkis

Kiti su sveikata susiję rezultatai

Pacientams, gydytiems tofacitinibu po 5 mg du kartus per parą, 16-ąją savaitę, palyginti su tyrimo pradžia, labiau pagerėjo gyvenimo kokybės sergant ankiloziniu spondilitu (ASQoL) balas (-4,0 palyginti su -2,0) ir funkcinio lėtinės ligos terapijos vertinimo – nuovargio (FACIT-F) bendras balas (6,5 palyginti su 3,1), palyginti su placebo gydytais pacientais ($p < 0,001$). Pacientams, gydytiems tofacitinibu po 5 mg du kartus per parą, 16-ąją savaitę, palyginti su tyrimo pradžia, fiksuoti geresni Trumposios sveikatos apklausos 2 versijos (SF-36v2) Fizinių komponentų suvestinės (PCS) srities rodikliai, palyginti su placebo gydytų pacientų rodikliais.

Opinis kolitas

Tofacitinibo plėvele dengtų tablečių, skiriamų suaugusiems pacientams vidutinio sunkumo ir sunkiam OK gydyti (*Mayo* indeksas nuo 6 iki 12, kai endoskopinis poindeksis ≥ 2 , o kraujavimo iš išangės poindeksis ≥ 1), veiksmingumas ir saugumas vertintas 3 daugiacentriuose dvigubai koduotuose, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamuose tyrimuose: 2 identiškuose įvadinio gydymo tyrimuose („OCTAVE Induction 1“ ir „OCTAVE Induction 2“) ir po jų atliktame 1 palaikomojo gydymo tyrime („OCTAVE Sustain“). Įtraukti pacientai, nesėkmingai gydyti bent 1 įprastos terapijos metodu, įskaitant kortikosteroidus, imunomodulatorius ir (arba) TNF inhibitorių. Leista kartu skirti stabilų per burną vartojamų aminosalicilatų ir kortikosteroidų (prednizono arba lygiavertės medžiagos dozė, ne didesnę kaip 25 mg per parą), kortikosteroidų dozę mažinant iki nutraukimo per 15 savaičių po įtraukimo į palaikomojo gydymo tyrimą. Tofacitinibas gydant OK skirtas vienas (t. y. be kartu skiriamų biologinių vaistų arba imunosupresantų).

22 lentelėje pateikiama papildoma informacija apie atitinkamą tyrimo struktūrą ir populiacijos savybes.

22 lentelė. 3 fazės Tofacitinibo 5 mg ir 10 mg du kartus per parą dozių klinikiniai tyrimai su OK sergančiais pacientais

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Gydymo grupės (atsitiktinių imčių santykis)	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą Placebas (4:1)	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą Placebas (4:1)	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą Placebas (1:1:1)
Įtrauktų pacientų skaičius	598	541	593
Tyrimo trukmė	8 savaitės	8 savaitės	52 savaitės
Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis	Remisija	Remisija	Remisija

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Svarbiausios antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys	Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas	Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas	Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas Remisijos išlikimas nevarojant kortikosteroidų pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta remisija
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNFi	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Nesėkmingas ankstesnis gydymas kortikosteroidais	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Nesėkmingas ankstesnis gydymas imunosupresantais	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Vartojo kortikosteroidų pradinio vertinimo metu	45,5 %	46,8 %	50,3 %

Santrumpos: TNFi = tumoro nekrozės faktoriaus inhibitorius; OK = opinis kolitas.

Be to, tofacitinibo saugumas ir veiksmingumas vertintas atvirajame ilgalaikiame tęstiniame tyrime („OCTAVE Open“). „OCTAVE Open“ galėjo dalyvauti pacientai, kurie baigė 1 iš įvadinio gydymo tyrimų („OCTAVE Induction 1“ arba „OCTAVE Induction 2“), tačiau nepasiekė klinikinio atsako, arba pacientai, kurie baigė palaikomojo gydymo tyrimą („OCTAVE Sustain“) arba buvo iš jo pašalinti anksčiau dėl gydymo nesėkmės. „OCTAVE Induction 1“ arba „OCTAVE Induction 2“ pacientų, tyrime „OCTAVE Open“ nepasiekusių klinikinio atsako per 8 savaites, dalyvavimas tyrime „OCTAVE Open“ buvo nutrauktas. Pradėjus dalyvauti „OCTAVE Open“ taip pat reikėjo palaipsniui mažinti kortikosteroidų vartojimą.

Įvadinio gydymo veiksmingumo duomenys („OCTAVE Induction 1“ ir „OCTAVE Induction 2“)

Pagrindinė vertinamoji „OCTAVE Induction 1“ ir „OCTAVE Induction 2“ baigtis buvo remisijos būklės pacientų proporcinė dalis 8-ąją savaitę, o svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis – pacientų, kurių endoskopinis gleivinės vaizdas pagerėjo, proporcinė dalis 8-ąją savaitę. Remisija apibūdinta kaip klinikinė remisija (bendrasis Mayo indeksas ≤ 2 ir nė vienas poindeksis >1) ir kraujavimo iš išangės poindeksis, lygus 0. Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas apibūdintas kaip endoskopinis poindeksis, lygus 0 arba 1.

Kaip parodyta 23 lentelėje, 8-ąją savaitę reikšmingai didesnė pacientų, gydytų tofacitinibu 10 mg du kartus per parą, proporcinė dalis pasiekė remisijos, endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimo ir klinikinio atsako kriterijus, palyginti su placebo.

Veiksmingumo rezultatai pagal endoskopinius rodimus tyrimo centruose atitiko rezultatus, nustatytus centrinėje endoskopinio vertinimo vietoje.

23 lentelė. Pacientų, atitinkančių veiksmingumo vertinamosios baigties kriterijus 8-ąją savaitę, proporcinė dalis (tyrimai „OCTAVE induction 1“ ir „OCTAVE induction 2“)

	Tyrimas „OCTAVE induction 1“			
	Centrinis endoskopijos rodinys		Vietinis endoskopijos rodinys	
Vertinamoji baigtis	Placebas	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą	Placebas	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą
	N = 122	N = 476	N = 122	N = 476
Remisija ^a	8,2 %	18,5 % [‡]	11,5 %	24,8 % [‡]
Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas ^b	15,6 %	31,3 % [†]	23,0 %	42,4 %*
Normalus endoskopinis gleivinės vaizdas ^c	1,6 %	6,7 % [‡]	2,5 %	10,9 % [‡]
Klinikinis atsakas ^d	32,8 %	59,9 %*	34,4 %	60,7 %*
	Tyrimas „OCTAVE induction 2“			
	Centrinis endoskopijos rodinys		Vietinis endoskopijos rodinys	
Vertinamoji baigtis	Placebas	Tofacitinibo 10 mg du kartus per parą	Placebas	Tofacitinibo 10 mg du kartus per parą
	N = 112	N = 429	N = 112	N = 429
Remisija ^a	3,6 %	16,6 % [†]	5,4 %	20,7 % [†]
Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas ^b	11,6 %	28,4 % [†]	15,2 %	36,4 %*
Normalus endoskopinis gleivinės vaizdas ^c	1,8 %	7,0 % [‡]	0,0 %	9,1 % [‡]
Klinikinis atsakas ^d	28,6 %	55,0 %*	29,5 %	58,0 %*

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

N = pacientų analizės duomenų rinkinyje skaičius.

- Pirminė vertinamoji baigtis: remisija apibūdinta kaip klinikinė remisija (*Mayo* indeksas ≤2 ir nė vienas poindeksis >1) ir kraujavimo iš išangės poindeksis, lygus 0.
- Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis: Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas apibūdintas kaip *Mayo* endoskopinis poindeksis, lygus 0 (norma arba neaktyvi liga) arba 1 (eritema, sumenkęs kraujagyslių tinklas).
- Normalus endoskopinis gleivinės vaizdas apibūdintas kaip *Mayo* endoskopinis poindeksis, lygus 0.
- Klinikinis atsakas apibūdintas kaip *Mayo* indekso sumažėjimas nuo pradinio vertinimo ≥3 balais ir ≥30 %, jeigu tuo pat metu kraujavimo iš išangės poindeksis sumažėjo ≥1 balu arba absoliutusiai kraujavimo iš išangės poindeksis, lygus 0 arba 1.

8-ąją savaitę abiejuose pacientų pogrupiuose (buvus ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nesėkmei arba ne) didesnė procentinė dalis pacientų, gydytų tofacitinibu po 10 mg du kartus per parą, pasiekė remisiją ir endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimą, palyginti su placebo. Šis gydymo skirtumas 2 pogrupiuose buvo panašus (24 lentelė).

24 lentelė. Pacientų, atitinkančių pirminį ir pagrindinį antrinį veiksmingumo vertinamosios baigties kriterijus 8-ąją savaitę, proporcinė dalis pagal TNF inhibitoriaus terapijos pogrupius (tyrimai „OCTAVE induction 1“ ir „OCTAVE induction 2“, centrinis endoskopijos rodinys)

Tyrimas „OCTAVE induction 1“		
Vertinamoji baigtis	Placebas N = 122	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą N = 476
Remisija^a		
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Nesėkmingo ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nebuvo ^b	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas^c		
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Nesėkmingo ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nebuvo ^b	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)
Tyrimas „OCTAVE induction 2“		
Vertinamoji baigtis	Placebas N = 112	Tofacitinibas po 10 mg du kartus per parą N = 429
Remisija^a		
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
Nesėkmingo ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nebuvo ^b	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas^c		
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
Nesėkmingo ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nebuvo ^b	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

TNF = tumoro nekrozės faktorius; N = pacientų analizės duomenų rinkinyje skaičius.

- ^a. Remisija apibūdinta kaip klinikinė remisija (*Mayo* indeksas ≤ 2 ir nė vienas poindeksis >1) ir kraujavimo iš išangės poindeksis, lygus 0.
- ^b. Įskaitant anksčiau TNF inhibitoriaus nevartojusius pacientus.
- ^c. Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas apibūdinamas kaip *Mayo* endoskopinis poindeksis, lygus 0 (norma arba neaktyvi liga) arba 1 (eritema, sumenkęs kraujagyslių tinklas).

Jau 2-ąją savaitę (anksčiausiai suplanuotą tyrimo vizitą) ir kiekvieną vėlesnę vizitą paskui tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą ir placebo grupėse pastebėti reikšmingi skirtumai vertinant kraujavimo iš išangės ir tuštinimosi dažnio bei iš dalies *Mayo* indekso pokytį nuo pradinio vertinimo.

Palaikomasis gydymas („OCTAVE Sustain“)

Pacientai, kurie baigė 1 iš 8 savaičių įvadinio gydymo tyrimų ir pasiekė klinikinį atsaką, atlikus kartotinę atsitiktinę atranką įtraukti į „OCTAVE Sustain“; 179 iš 593 (30,2 %) pacientų pradinio „OCTAVE Sustain“ vertinimo metu buvo remisijos būklės.

Pagrindinė vertinamoji baigtis tyrime „OCTAVE Sustain“ buvo remisijos būklės pacientų proporcinė dalis 52-ąją savaitę. 2 pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kuriems nustatytas endoskopinio vaizdo pagerėjimas, proporcinė dalis 52-ąją savaitę ir pacientų, kuriems remisijos būklė išliko nevartojant kortikosteroidų 24-ąją ir 52-ąją savaites, proporcinė dalis vertinant pacientus, kurie pradinio „OCTAVE Sustain“ vertinimo metu buvo remisijos būklės.

Kaip parodyta 25 lentelėje, 52-ąją savaitę reikšmingai didesnė proporcinė pacientų dalis tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą ir tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą gydymo grupėse, palyginti su

placebu, pasiekė šias vertinamąsias baigtis: remisijos, endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimo, normalaus endoskopinio gleivinės vaizdo, klinikinio atsako išlaikymo, remisijos pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta remisija, ir remisijos nevartojant kortikosteroidų 24-ąją ir 52-ąją savaitę pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta remisija.

25 lentelė. Pacientų, atitinkančių veiksmingumo vertinamosios baigties kriterijus 52-ąją savaitę, proporcinė dalis („OCTAVE sustain“)

Vertinamoji baigtis	Centrinis endoskopijos rodinys			Vietinis endoskopijos rodinys		
	Placebas N = 198	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą N = 198	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą N = 197	Placebas N = 198	Tofacitinibo Po 5 mg du kartus per parą N = 198	Tofacitinibo Po 10 mg du kartus per parą N = 197
Remisija ^a	11,1 %	34,3 %*	40,6 %*	13,1 %	39,4 %*	47,7 %*
Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas ^b	13,1 %	37,4 %*	45,7 %*	15,7 %	44,9 %*	53,8 %*
Normalus endoskopinis gleivinės vaizdas ^c	4,0 %	14,6 %**	16,8 %*	5,6 %	22,2 %*	29,4 %*
Klinikinio atsako išlaikymas ^d	20,2 %	51,5 %*	61,9 %*	20,7 %	51,0 %*	61,4 %*
Remisija pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta remisija ^{a,f}	10,2 %	46,2 %*	56,4 %*	11,9 %	50,8 %*	65,5 %*
Remisijos išlikimas nevartojant kortikosteroidų 24-ąją ir 52-ąją savaites pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta remisija ^{e,f}	5,1 %	35,4 %*	47,3 %*	11,9 %	47,7 %*	58,2 %*
Remisija nevartojant kortikosteroidų pacientams, pradinio vertinimo metu vartojusiems kortikosteroidų ^{a,g}	10,9 %	27,7 % [†]	27,6 % [†]	13,9 %	32,7 % [†]	31,0 % [†]

* p < 0,0001; ** p < 0,001; † p < 0,05 tofacitinibo grupėje, palyginti su placebo.

N = pacientų analizės duomenų rinkinyje skaičius.

- Remisija apibūdinta kaip klinikinė remisija (*Mayo* indeksas ≤ 2 ir nė vienas poindeksis > 1) ir kraujavimo iš išangės poindeksis, lygus 0.
- Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas apibūdintas kaip *Mayo* endoskopinis poindeksis, lygus 0 (norma arba neaktyvi liga) arba 1 (eritema, sumenkęs kraujagyslių tinklas).
- Normalus endoskopinis gleivinės vaizdas apibūdintas kaip *Mayo* endoskopinis poindeksis, lygus 0.
- Klinikinio atsako išlikimas apibūdintas kaip pradinio vertinimo *Mayo* indekso sumažėjimas nuo įvadinio gydymo tyrimo („OCTAVE Induction 1“, „OCTAVE Induction 2“) vertės ≥ 3 balais ir ≥ 30 %, jeigu tuo pat metu kraujavimo iš išangės poindeksis sumažėjo ≥ 1 balu arba absoliutusiai kraujavimo iš išangės poindeksis buvo lygus 0 arba 1. Palaikomojo gydymo tyrimo „OCTAVE Sustain“ pradinio vertinimo metu pacientai turėjo būti pasiekę klinikinį atsaką.
- Remisijos išlikimas nevartojant kortikosteroidų apibūdintas kaip remisijos būklė nevartojant kortikosteroidų, išsilaikiusi ne trumpiau kaip 4 savaites prieš vizitus 24-ąją savaitę ir 52-ąją savaitę.
- N = 59 placebo, N = 65 tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, N = 55 tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėse.
- N = 101 placebo, N = 101 tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, N = 87 tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėse.

52-ąją „OCTAVE Sustain“ savaitę abiejuose pacientų pogrupiuose (buvus ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nesėkmei arba ne) didesnė proporcinė dalis pacientų, gydytų tofacitinibo po 5 mg du

kartus per parą arba tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą, palyginti su placebo, pasiekė šias vertinamąsias baigtis: remisijos, endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimo arba remisijos išlikimo neįvertinant kortikosteroidų 24-ąją ir 52-ąją savaitę pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta remisija (26 lentelė). Šis gydymo rezultatų skirtumas, palyginti su placebo, tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą ir tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupių pogrupiuose su pacientais, kurie nebuvo patyrę gydymo TNF inhibitoriumi nesėkmės, buvo panašus. Vertinant pagrindinę ir pagrindines antrines vertinamąsias baigtis pacientų, kuriems ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi buvo nesėkmingas, pogrupyje, gydymo rezultatų skirtumas, palyginti su placebo, tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje skaitine prasme buvo 9,7–16,7 procentų punktų didesnis nei tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje.

26 lentelė. Pacientų, atitinkančių pagrindinės ir pagrindinių antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių kriterijus 52-ąją savaitę, proporcinė dalis pagal TNF inhibitoriaus terapijos pogrupį („OCTAVE sustain“, centrinis endoskopijos rodinys)

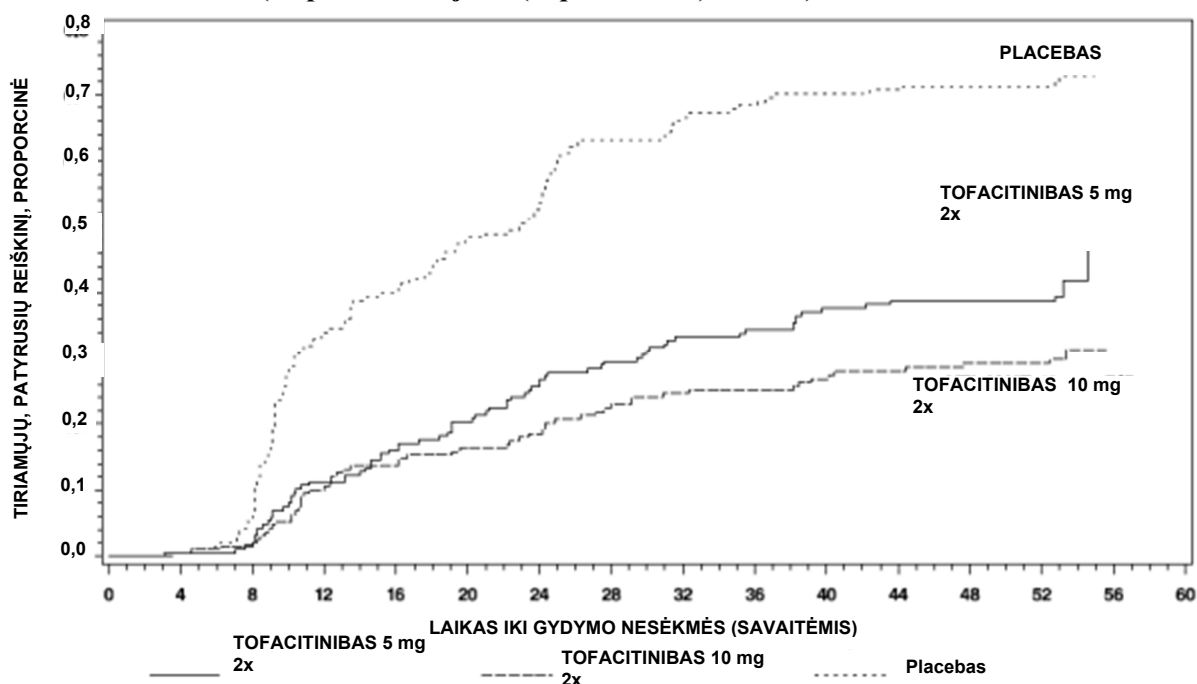
Vertinamoji baigtis	Placebas N = 198	Tofacitinibas Po 5 mg du kartus per parą N = 198	Tofacitinibas Po 10 mg du kartus per parą N = 197
Remisija^a			
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Nesėkmingo ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nebuvo ^b	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas^c			
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)
Nesėkmingo ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nebuvo ^b	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
Remisijos išlikimas neįvertinant kortikosteroidų 24-ąją ir 52-ąją savaites pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta remisija^d			
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNF inhibitoriumi	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
Nesėkmingo ankstesnio gydymo TNF inhibitoriumi nebuvo ^b	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)

TNF = tumoro nekrozės faktorius; N = pacientų analizės duomenų rinkinyje skaičius.

- Remisija apibūdinta kaip klinikinė remisija (*Mayo* indeksas ≤ 2 ir nė vienas poindeksis > 1) ir kraujavimo iš išangės poindeksis, lygus 0.
- Įskaitant anksčiau TNF inhibitoriaus neįvertinčius pacientus
- Endoskopinio gleivinės vaizdo pagerėjimas apibūdintas kaip *Mayo* endoskopinis poindeksis, lygus 0 (norma arba neaktyvi liga) arba 1 (eritema, sumenkęs kraujagyslių tinklas).
- Remisijos išlikimas neįvertinant kortikosteroidų apibūdintas kaip remisijos būklė neįvertinant kortikosteroidų, išsilaikiusi ne trumpiau kaip 4 savaites prieš vizitus 24-ąją savaitę ir 52-ąją savaitę.

Kaip parodyta 2 pav., abiejose tofacitinibo grupėse pacientų, kuriems gydymas buvo nesėkmingas, proporcinė dalis, palyginti su placebo, buvo mažesnė kiekvieno vertinimo metu (pradedant nuo 8-osios savaitės, kai buvo pirmą kartą vertinta gydymo nesėkmė).

2 pav. Laikas iki gydymo nesėkmės nustatymo palaikomojo gydymo tyrime „OCTAVE sustain“ (Kaplano ir Mejerio (Kaplan-Meier) kreivės)



$p < 0,0001$ tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje, palyginti su placebo.

$p < 0,0001$ tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje, palyginti su placebo.

2x = du kartus per parą.

Gydymo nesėkmė apibrėžta kaip Mayo indekso padidėjimas ≥ 3 balais nuo palaikomojo tyrimo pradinio vertinimo, jeigu tuo pat metu kraujavimo iš išangės poindexis padidėjo ≥ 1 balu ir endoskopinis poindexis padidėjo ≥ 1 balu, dėl ko absoliutusias endoskopinis poindexis siekė ≥ 2 , po ne trumpesnio kaip 8 savaičių gydymo tyrimo metu.

Su sveikatos būkle susijusios ir gyvenimo kokybės išdavos

Įvadinio gydymo tyrimų („OCTAVE Induction 1“, „OCTAVE Induction 2“) metu tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje nustatytas didesnis pagerėjimas nuo pradinio vertinimo (palyginti su placebo) pagal fizinės būklės komponentų suvestinės (angl. PCS) ir psichinės būklės komponentų suvestinės (angl. MCS) balus ir visose 8-iose SF-36 srityse. Palaikomojo gydymo tyrimo („OCTAVE Sustain“) 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėse nustatytas didesnis palankaus poveikio rezultato išlikimas (palyginti su placebo) pagal PCS ir MCS balus ir visose 8-iose SF-36 srityse.

Įvadinio gydymo tyrimų („OCTAVE Induction 1“, „OCTAVE Induction 2“) metu 8-ąją savaitę tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje nustatytas didesnis pagerėjimas nuo pradinio vertinimo (palyginti su placebo) pagal uždegiminės žarnų ligos klausimyno (angl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) bendrąjį balą ir visų 4 sričių (žarnyno simptomų, sisteminio funkcionavimo, emocinio funkcionavimo ir socialinio funkcionavimo) balus. Palaikomojo gydymo tyrimo („OCTAVE Sustain“) 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėse nustatytas didesnis palankaus poveikio rezultato išlikimas (palyginti su placebo) pagal IBDQ bendrąjį ir visų 4-ių sričių balus.

Abiejuose įvadinio gydymo tyrimuose ir palaikomojo gydymo tyrime pagerėjimas, palyginti su placebo, taip pat nustatytas pagal 5 lygių EuroQoL (angl. EQ-5D) klausimyną ir įvairias darbo produktyvumo ir veiklos apribojimų (angl. *Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI-UC) klausimyno sritis.

Atvirasis testinis tyrimas („OCTAVE Open“)

Pacientams, kuriems viename iš įvadinio tyrimų („OCTAVE Induction 1“ arba „OCTAVE Induction 2“) po 8 savaičių tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą vartojimo nenustatyta klinikinio

atsako, leista dalyvauti atvirajame tęstiniame tyrime („OCTAVE Open“). Po papildomų 8 savaičių gydymo tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą „OCTAVE Open“ metu 53 % (154/293) pacientų nustatytas klinikinis atsakas, o 14 % (42/293) pacientų pasiekė remisiją.

Pacientams, kurie, vartodami tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą dozę viename iš įvadinio gydymo tyrimų („OCTAVE Induction 1“ arba „OCTAVE Induction 2“) buvo pasiekę klinikinį atsaką, tačiau kuriems gydymas buvo nesėkmingas sumažinus dozę iki tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą arba gydymas „OCTAVE Sustain“ metu buvo nutrauktas (t. y. jie atsitiktinių imčių būdu pateko į placebo grupę), tyrimo „OCTAVE Open“ metu dozė buvo padidinta iki tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą. Po 8 savaičių tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą vartojimo „OCTAVE Open“ metu remisiją pasiekė 35 % (20/58) pacientų, vartojusių tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą „OCTAVE Sustain“ metu, ir 40 % (40/99) pacientų, kuriems „OCTAVE Sustain“ metu vaistinio preparato vartojimas nutrauktas. 12-ąjį „OCTAVE Open“ mėnesį remisiją pasiekė atitinkamai 52 % (25/48) ir 45 % (37/83) šių pacientų.

Be to, 12-ąjį tyrimo „OCTAVE Open“ mėnesį 74 % (48/65) pacientų, pasiekusių remisiją vartojant tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą tyrimo „OCTAVE Sustain“ pabaigoje, remisijos būklė išliko toliau vartojant tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti tofacitinibo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis kitų retesnių tipų jaunatviniam idiopatiniam artritui ir opiniam kolitui gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir jaunatvinis PsA

Tofacitinibo III fazės JIA tyrimų programą sudarė vienas baigtas III fazės tyrimas (tyrimas JIA-I [A3921104]) ir vienas vykdomas ilgalaikis tęstinis (ILT) tyrimas (A3921145). Į šiuos tyrimus buvo įtraukti tokie JIA pogrupiai: sergančių RF+ arba RF– poliartritu, išplitusiu oligoartritu arba sisteminiu JIA su aktyviu artritu tuo laiku nesant sisteminių simptomų (apibrėžtas kaip pJIA duomenų rinkinys) ir du atskiri pogrupiai pacientų, sergančių jaunatviniu PsA ir artritu susijusiu su entezitu (ASE). Tačiau tik sergantys RF+ arba RF– poliartritu arba išplitusiu oligoartritu buvo įtraukti į pJIA veiksmingumo vertinimo populiaciją; negalutinių rezultatų buvo nustatyta pogrupyje pacientų, sergančių aktyviu sisteminiu JIA artritu ir tuo laiku nesant sisteminių simptomų. Jaunatviniu PsA sergantys pacientai buvo įtraukti į atskirą veiksmingumo vertinimo pogrupį. ASE sergantys pacientai nebuvo įtraukti į veiksmingumo analizę.

Visi tinkami dalyvauti tyrimo JIA-I pacientai atviruoju būdu vartojo tofacitinibo po 5 mg plėvele dengtas tabletes du kartus per parą arba tofacitinibo geriamojo tirpalo atitikmenį pagal kūno masę du kartus per parą 18 savaičių (įžanginė fazė); pacientai, pasiekę bent JIA ACR30 atsaką atvirosios fazės pabaigoje, pateko į 26 savaičių trukmės dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą fazę ir atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti (santykiu 1:1) į veikliosios medžiagos tofacitinibo 5 mg plėvele dengtų tablečių arba tofacitinibo geriamojo tirpalo grupes, arba į placebo grupę. Pacientų, atvirosios įžanginės fazės pabaigoje nepasiekusių JIA ACR30 atsako arba patyrusių bent vieną ligos paūmėjimą bet kuriuo tyrimo metu, dalyvavimas tyrime nutrauktas. Į atvirąją įžanginę fazę įtraukti iš viso 225 pacientai. 173 (76,9 %) iš šių pacientų buvo tinkami dalyvauti dvigubai koduotoje fazėje ir atsitiktinių imčių būdu paskirti vartoti veikliąją medžiagą per du kartus skiriant tofacitinibo 5 mg plėvele dengtas tabletes arba lygiavertę tofacitinibo geriamojo tirpalo dozę pagal kūno masę (n = 88), arba placebo (n = 85). Dvigubai koduotos fazės metu 58 (65,9 %) pacientai tofacitinibo grupėje ir 58 (68,2 %) pacientai placebo grupėje vartojo MTX: pagal protokolą tai buvo leidžiama, tačiau nebūtina.

133 pacientai, sirgę pJIA [RF+ arba RF– poliartritu ar išplitusiu oligoartritu], ir 15 pacientų, sirgusių jaunatviniu PsA, pateko į dvigubai koduotą fazę atsitiktinių imčių būdu suskirstant į grupes; jų duomenys įtraukti į toliau pateiktas veiksmingumo analizes.

Požymiai ir simptomai

Tyrimė JIA-I reikšmingai mažesnė pJIA sergančių pacientų, vartojusių tofacitinibo po 5 mg plėvele dengtas tabletes du kartus per parą arba tofacitinibo geriamojo tirpalo lygiavertę dozę pagal kūno masę du kartus per parą, dalis patyrė ligos paūmėjimą per 44 savaites, palyginti su placebo vartojusiais pacientais. Reikšmingai didesnė pJIA sergančių pacientų, vartojusių tofacitinibo 5 mg plėvele dengtas tabletes arba tofacitinibo geriamąjį tirpalą, dalis 44-ąją savaitę pasiekė JIA ACR30, 50 ir 70 atsaką, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (27 lentelė).

Vertinant ligos paūmėjimą ir JIA ACR30/50/70 atsako rezultatus, gydymas po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, palyginti su placebo, buvo pranašesnis gydant šiuos JIA potipius: RF+ poliartritą, RF– poliartritą, išplitusį oligoartritą ir jPsA; tai atitiko rezultatus, nustatytus bendrajai tyrimo populiacijai. Vertinant ligos paūmėjimą ir JIA ACR30/50/70 atsako rezultatus, gydymas po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, palyginti su placebo, buvo pranašesnis pJIA sergantiems pacientams, 1-ąją dieną vartojusiems po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą kartu su MTX [n = 101 (76 %)] ir vartojusiems vien tofacitinibą [n = 32 (24 %)]. Be to, vertinant ligos paūmėjimą ir JIA ACR30/50/70 atsako rezultatus, gydymas po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, palyginti su placebo, buvo taip pat pranašesnis tiems pJIA sergantiems pacientams, kurie anksčiau buvo vartoję bLMV [n = 39 (29 %)] ir kurie bLMV anksčiau vartoję nebuvo [n = 94 (71 %)].

Tyrimė JIA-I 2-ąją atvirosios įžanginės fazės savaitę JIA ACR30 atsakas nustatytas 45,03 % pJIA sergančių pacientų.

27 lentelė. Pagrindinė ir antrinė veiksmingumo vertinamosios baigtys pJIA sergantiems pacientams 44-ąją* tyrimo JIA-I savaitę (visos p reikšmės <0,05)

Pagrindinė vertinamoji baigtis (kontroliuojama I tipo paklaida)	Gydymo grupė	Pasireiškimo dažnis	Skirtumas (%), plg. su placebo (95 % PI)
Ligos paūmėjimo pasireiškimas	Tofacitinibas po 5 mg du kartus per parą (N = 67)	28 %	–24,7 (–40,8; –8,5)
	Placebas (N = 66)	53 %	
Antrinė vertinamosios baigtys (kontroliuojama I tipo paklaida)	Gydymo grupė	Atsako rodiklis	Skirtumas (%), plg. su placebo (95 % PI)
JIA ACR30	Tofacitinibas po 5 mg du kartus per parą (N = 67)	72 %	24,7 (8,50; 40,8)
	Placebas (N = 66)	47 %	
JIA ACR50	Tofacitinibas po 5 mg du kartus per parą (N = 67)	67 %	20,2 (3,72; 36,7)
	Placebas (N = 66)	47 %	
JIA ACR70	Tofacitinibas po 5 mg du kartus per parą (N = 67)	55 %	17,4 (0,65; 34,0)
	Placebas (N = 66)	38 %	

Antrinė vertinamoji baigtis (kontroliuojama I tipo paklaida)	Gydymo grupė	MK vidurkis (SVP)	Skirtumas, plg. su placebo (95 % PI)
Pokytis nuo dvigubai koduoto pradinio vertinimo rezultato pagal CHAQ negalios klausimyną	Tofacitinibas po 5 mg du kartus per parą (N = 67; n = 46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Placebas (N = 66; n = 31)	0,00 (0,04)	

ACR = JAV Reumatologijos kolegija (angl. *American College of Rheumatology*); CHAQ = vaikų sveikatos vertinimo klausimynas (angl. *Childhood Health Assessment Questionnaire*); PI = pasikliautinis intervalas; MK = mažiausieji kvadratai; n = pacientų, kuriems nustatytas rodmuo vizito metu, skaičius; N = bendrasis pacientų skaičius; JIA = jaunatvinis idiopatinis artritas; SVP = standartinė vidurkio paklaida

* 26 savaitių trukmės dvigubai koduota fazė vyko nuo 18-osios iki 44-osios savaitės ir prasidėjo po suskirstymo atsitiktinių imčių būdu dienos.

I tipo paklaida kontroliuojamos vertinamosios baigtys testuotos šia tvarka: ligos paūmėjimas, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ negalios klausimynas.

pJIA sergantiems ir po 5 mg tofacitinibo geriamojo tirpalo du kartus per parą arba lygiaverte doze pagal kūno masę du kartus per parą gydytiems pacientams dvigubai koduotos fazės metu kiekvienas atsako komponentas pagal JIA ACR skalę 24-ąją ir 44-ąją savaitėmis buvo geresnis nei atvirosios fazės pradinio vertinimo (1-ąją dieną) rezultatai, palyginti su tiriamaisiais, tyrimo JIA-I metu vartojusiais placebo.

Fizinė funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Fizinės funkcijos pokyčiai tyrimo JIA-I metu matuoti pagal CHAQ negalios klausimyną. 44-ąją savaitę vidutinis pokytis nuo dvigubai koduotos fazės pradinio vertinimo pagal CHAQ negalios klausimyną pacientams, sergantiems pJIA, buvo reikšmingai mažesnis vartojant tofacitinibo 5 mg plėvele dengtas tabletes du kartus per parą arba lygiavertę tofacitinibo geriamojo tirpalo pagal kūno masę dozę du kartus per parą, palyginti su placebo (27 lentelė). Vertinant vidutinį pokytį nuo dvigubai koduotos fazės pradinio vertinimo pagal CHAQ negalios klausimyno rezultatus, gydymas po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, palyginti su placebo, buvo pranašesnis gydant šiuos JIA potipius: RF+ poliartritą, RF– poliartritą, išplitusį oligoartritą ir jPsA; tai atitiko rezultatus, nustatytus bendrajai tyrimo populiacijai.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tofacitinibo FK būdinga greita absorbcija (didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 0,5–1 val.), greita eliminacija (pusėjimo trukmė ~3 val.) ir dozei proporcingas sisteminės ekspozicijos didėjimas. Pusiausvyrinė apykaita nusistovi per 24–48 valandas, vartojant vaistinį preparatą du kartus per parą jis praktiškai nesikaupia.

Absorbcija ir pasiskirstymas

Tofacitinibas gerai absorbuojamas, suvartoto per burną preparato biologinis prieinamumas siekia 74 %. Tofacitinibo vartojant kartu su riebiu maistu AUC nepakito, o C_{max} sumažėjo 32 %. Klinikiniuose tyrimuose tofacitinibas buvo vartojamas neatsižvelgiant į maistą.

Suleidus į veną preparato pasiskirstymo tūris siekia 87 l. Maždaug 40 % kraujyje esančio tofacitinibo susijungia su plazmos baltymais. Daugiausia tofacitinibo jungiasi su albuminu ir, atrodo, jis nesijungia su α 1-rūgšties glikoproteinu. Tofacitinibas tolygiai pasiskirsto eritrocituose ir plazmoje.

Biotransformacija ir eliminacija

Tofacitinibo klirenso mechanizmai yra tokie: maždaug 70 % pirminio vaistinio preparato metabolizuojama kepenyse, o 30 % pašalinama per inkstus. Pagrindinis tofacitinibo metabolizmo mediatorius yra CYP3A4 ir šiek tiek prisideda CYP2C19. Žmonių tyrime su radioaktyviai žymėta

medžiaga daugiau kaip 65 % viso kraujyje nustatyto radioaktyvumo priskirta nepakitusiai veikliajai medžiagai, o likę 35 % – 8 metabolitams, kurių kiekvienam priskirta mažiau kaip po 8 % viso radioaktyvumo. Visi metabolitai stebėti įvairių rūšių gyvūnų organizmuose; manoma, kad jų JAK1 / JAK3 slopinamoji geba sudaro mažiau kaip 1/10 tofacitinibo gebos. Stereocheminės konversijos įrodymų žmonių tyrimuose nenustatyta. Tofacitinibo farmakologinis veikimas priskirtinas pirminei molekulei. *In vitro*, tofacitinibas yra MDR1 substratas, bet ne krūties vėžiui atspariems proteinams (BCRP), OATP1B1/1B3 ar OCT1/2.

Farmakokinetika pacientų organizmuose

CYP fermentai RA sergančių pacientų organizme dėl lėtinio uždegimo veikia silpniau. RA sergantiems pacientams per burną vartojamo tofacitinibo klirensas per laiką nekinta. Tai rodo, kad gydymas tofacitinibu CYP fermentų aktyvumo nesunormalina.

RA sergančių pacientų populiacijos FK analizė parodė, kad tofacitinibo sisteminė ekspozicija (AUC) esant kraštutinėms kūno masės vertėms (40 kg ir 140 kg) yra panaši (5 % ribose) į nustatytąją 70 kg sveriančiam pacientui. Apskaičiuota, kad senyviems 80 metų amžiaus pacientams AUC rodiklis bus mažiau kaip 5 % didesnis nei vidutiniam 55 metų amžiaus pacientui. Apskaičiuota, kad moterims AUC rodiklis yra 7 % mažesnis nei vyrams. Turimi duomenys taip pat parodė, kad didelių tofacitinibo AUC skirtumų vaistinių preparatą vartojant baltaodžiams, juodaodžiams ir azijiečiams nėra. Nustatyta beveik tiesinė preparato pasiskirstymo tūrio priklausomybė nuo kūno masės, todėl mažiau sveriantiems pacientams didžiausioji koncentracija (C_{max}) yra didesnė, o mažiausioji koncentracija (C_{min}) – mažesnė, tačiau šis skirtumas kliniškai reikšmingu nelaikomas. Apskaičiuotasis kintamumas lyginant tofacitinibo AUC atskiriems asmenims (kintamumo koeficientas procentais) siekia maždaug 27 %.

Pacientų, sergančių aktyviu PsA, vidutinio sunkumo ar sunkiu OK arba AS, populiacijos duomenų FK analizės rezultatai atitiko atliktos analizės su RA sergančių pacientų duomenimis rezultatus.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Asmenims, kuriems yra lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.), vidutinis (kreatinino klirensas 30–49 ml/min.) ir sunkus (kreatinino klirensas <30 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, AUC rodiklis atitinkamai buvo 37 %, 43 % ir 123 % didesnis nei nustatytas asmenims, kurių inkstų funkcija normali (žr. 4.2 skyrių). Asmenims, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), dializė bendrąjį tofacitinibo klirensą įtakojo santykinai mažai. Po vienos 10 mg dozės vartojimo vidutinis AUC rodiklis asmenims, sergantiems GSIL, remiantis koncentracija, išmatuota dieną, kai neatliekama dializė, buvo maždaug 40 % (90 % pasikliautinasis intervalas: 1,5–95 %) didesnis palyginti su šiuo rodikliu asmenims, kurių inkstų funkcija normali. Klinikinių tyrimų metu tofacitinibo poveikis nebuvo vertintas pacientams, kuriems pirminio vertinimo kreatinino klirenso vertės (apskaičiuotos pagal Kokcrofto ir Golto (*Cockcroft-Gault*) lygtį) buvo mažesnės kaip 40 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Asmenims, kuriems yra lengvas (*Child Pugh A*) ir vidutinis (*Child Pugh B*) kepenų funkcijos sutrikimas, AUC rodiklis atitinkamai buvo 3 % ir 65 % didesnis nei nustatytas asmenims, kurių kepenų funkcija normali. Klinikinių tyrimų metu nebuvo tirtas tofacitinibo poveikis asmenims, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child Pugh C*) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius), arba pacientams, kuriems atlikus atrenkamąjį vertinimą nustatytas teigiamas hepatito B arba C tyrimo rezultatas.

Sąveika

Tofacitinibas neslopina ir nesužadina CYP fermentų (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4) bei neslopina UGT fermentų (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ir UGT2B7). Tofacitinibas esant kliniškai reikšmingai koncentracijai neslopina MDR1, OATP1B1 / 1B3, OCT2, OAT1/3 arba MRP.

Pailginto atpalaidavimo ir plėvele dengtų tablečių formų FK palyginimas

Nustatyta, kad tofacitinibo 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletės, vartojamos vieną kartą per parą, FK atžvilgiu (pagal AUC ir C_{max}) lygiavertės tofacitinibo 5 mg plėvele dengtomis tabletėmis, vartojamoms du kartus per parą.

Vaikų populiacija

Farmakokinetika vaikams ir paaugliams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio artritu

Populiacijos FK analizė, pagrįsta tofacitinibo tiek 5 mg plėvele dengtų tablečių, vartojamų du kartus per parą, tiek ir lygiavertės pagal kūno masę tofacitinibo geriamojo tirpalo dozės du kartus per parą vartojimo rezultatais, parodė, kad tofacitinibo klirensas ir pasiskirstymo tūris sumažėjo mažėjant JIA sergančių pacientų kūno masei. Turimi duomenys parodė, kad kliniškai reikšmingų tofacitinibo ekspozicijos (pagal AUC) skirtumų, atsižvelgiant į amžių, rasę, lytį, paciento tipą arba ligos sunkumą pradinio vertinimo metu, nėra. Apskaičiuotasis kintamumas lyginant atskirų asmenų tofacitinibo AUC (kintamumo koeficientas, %) siekia maždaug 24 %.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu pastebėtas poveikis imuninei ir kraujodaros sistemoms buvo susietas su tofacitinibo farmakologinėmis savybėmis (JAK slopinimu). Antrinis poveikis dėl imuniteto slopinimo, pvz., bakterinės ir virusinės infekcijos bei limfoma, pastebėtas skiriant tokias dozes, kurios atitiko žmonėms skiriamas klinikines dozes. Limfoma išsivystė 3 iš 8 suaugusių beždžionių skiriant 6 arba 3 kartus didesnes už klinikinę tofacitinibo ekspoziciją atitinkančias dozes (atsižvelgiant į nesusijungusios medžiagos AUC rodiklį žmonėms, vartojantiems po 5 mg arba po 10 mg dozę du kartus per parą) ir 0 iš 14 beždžionių jauniklių skiriant 5 arba 2,5 kartų didesnes už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant po 5 mg arba po 10 mg dozę du kartus per parą. Ekspozicija beždžionėms, atitinkanti pastebimo nepageidaujamo poveikio nesukeliančią koncentraciją (PNPNK) limfomų atžvilgiu, buvo maždaug 1 ar 0.5 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant po 5 mg arba po 10 mg dozę du kartus per parą. Kiti radiniai, kai dozė buvo didesnė už ekspoziciją žmogui, buvo susiję su poveikiu kepenų ir virškinimo trakto sistemoms.

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* genų mutacijos ir chromosominių aberacijų bandymų serijos rezultatais, tofacitinibas mutageninio arba genotoksinio poveikio neturi.

Kancerogeninis tofacitinibo poveikis vertintas 6 mėnesių trukmės rasH2 transgeninių pelių kancerogeniškumo ir 2 metų trukmės žiurkių kancerogeniškumo tyrimuose. Tofacitinibas neturėjo kancerogeninio poveikio pelėms, kai ekspozicija buvo iki 38 arba 19 kartų didesnė už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant po 5 mg arba po 10 mg dozę du kartus per parą. Žiurkėms nustatyta sėklidžių intersticinių (Leidigo (*Leydig*)) ląstelių gerybinių navikų. Žiurkėms išsivystė Leidigo ląstelių gerybiniai navikai nesusiję su Leidigo ląstelių navikų atsiradimo rizika žmonėms. Žiurkių patelėms nustatyta hibernomų (rudojo riebalinio audinio supiktybėjimo atvejų), kai ekspozicija buvo lygiai 83 arba 41 kartą arba daugiau didesnė už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant po 5 mg arba po 10 mg dozę du kartus per parą. Gerybinių timomų žiurkių patelėms nustatyta, kai ekspozicija buvo 187 arba 94 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant po 5 mg arba po 10 mg dozę du kartus per parą.

Teratogeninis tofacitinibo poveikis nustatytas žiurkėms ir triušiams, taip pat nustatytas poveikis žiurkių patelių vaisingumui (sumažėjęs vaikingumo dažnis; sumažėjęs geltonkūnių, įsitvirtinimo vietų ir gyvybingų vaisių skaičius bei padažnėję ankstyvosios rezorbcijos atvejai), vaikavimuisi ir perinataliniam bei postnataliniam vystymuisi. Tofacitinibas neturėjo poveikio patinų vaisingumui, spermijų judrumui arba spermijų koncentracijai. Per 1–8 valandas po dozės suvartojimo į laktuojančių žiurkių pieną išsiskyrė maždaug 2 kartus didesnė tofacitinibo koncentracija nei nustatytoji serume. Su žiurkių ir beždžionių jaunikliais atliktų tyrimų metu tofacitinibo poveikis kaulų vystymuisi nei patinams, nei patelėms nenustatytas, kai ekspozicija buvo panaši į tą, kuri gaunama vartojant patvirtintas dozes žmonėms.

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais metu negauta naujų su tofacitinibu susijusių duomenų, rodančių didesnę vaikų populiacijos jautrumą, palyginti su suaugusiais. Tyrimais su žiurkių jaunikliais toksinio poveikio vystymuisi įrodymų negauta, poveikio lytiniam brendimui nenustatyta ir toksinio poveikio reprodukcijai (poravimuisi ir vislumui) įrodymų po lytinės brandos nestebėta. Tyrimais su 1 mėnesio žiurkių jaunikliais ir 39 savaičių beždžionių jaunikliais stebėtas su tofacitinibu susijęs JAK1/3 ir JAK2 slopinimą atitinkantis poveikis imuniniams ir hematologiniams rodikliams. Šis poveikis buvo grįžtamas ir atitiko taip pat stebėtą poveikį suaugusiems gyvūnams esant panašiai ekspozicijai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė

Laktozė monohidratas

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė 6cP (E464)

Titano dioksidas (E171)

Laktozė monohidratas

Makrogolis 3350

Triacetinas

Indigokarmino aliuminio dažalas „FD&C Blue No. 2“ (E132) (tik 10 mg stiprumo tabletėse)

Briliantinio mėlynojo FCF aliuminio dažalas „FD&C Blue No. 1“ (E133) (tik 10 mg stiprumo tabletėse)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

XELJANZ 5 mg plėvele dengtos tabletės

DTPE buteliukai su silikagelio sausikliu ir vaikų sunkiai atidaromais polipropileno uždoriais.

Buteliukuose yra 60 arba 180 plėvele dengtų tablečių.

Aliuminio folijos / aliuminio folija dengto PVC lizdinės plokštelės, kuriose yra 14 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 56, 112 ar 182 plėvele dengtos tabletės.

XELJANZ 10 mg plėvele dengtos tabletės

DTPE buteliukai su silikagelio sausikliu ir vaikų sunkiai atidaromais polipropileno uždoriais, kuriuose

yra 60 arba 180 plėvele dengtų tablečių.

Aluminio folijos / aliuminio folija dengto PVC lizdinės plokštelės, kuriose yra 14 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 56, 112 arba 182 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. kovo 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. kovo 04 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra tofacitinibo citrato, atitinkančio 11 mg tofacitinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 152,23 mg sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė

Rožinė pailga tabletė, kurios apytiksliai matmenys 10,8 mm × 5,5 mm × 4,4 mm (ilgis, plotis, storis), su išgręžta kiauryme viename tabletės apvado gale ir įspaudu „JKI 11“ vienoje tabletės pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Tofacitinibas kartu su metotreksatu (MTX) skiriamas suaugusiems pacientams vidutinio aktyvumo ir labai aktyviam reumatoidiniam artritui (RA) gydyti, jeigu atsakas į gydymą vienu ar daugiau ligos eigą modifikuojančių vaistų (LMV) buvo nepakankamas arba kai pacientas pastarųjų vaistinių preparatų netoleruoja (žr. 5.1 skyrių). MTX netoleravimo atveju arba jeigu tolesnis gydymas MTX netinkamas, tofacitinibas gali būti vartojamas vienas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Psoriazinis artritas

Tofacitinibas kartu su MTX skiriamas suaugusiems pacientams aktyviam psoriaziniam artritui (PsA) gydyti, jeigu atsakas į ankstesnį gydymą ligos eigą modifikuojančiu vaistu (LMV) buvo nepakankamas arba kai pacientas to vaistinio preparato netoleruoja (žr. 5.1 skyrių).

Ankilozinis spondilitas

Tofacitinibas skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ankilozinio spondilitu (AS), kurių atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi gydytojas specialistas, turintis būklių, kurioms esant skiriamas tofacitinibas, diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ankilozinis spondilitas

Rekomenduojama dozė – viena 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletė, vartojama vieną kartą per parą; jos reikia nevirsyti.

Vartojant kartu su MTX dozės koreguoti nereikia.

Informaciją, kaip keisti gydymą tofacitinibo plėvele dengtomis tabletėmis gydymu tofacitinibo pailginto atpalaidavimo tabletėmis arba atvirkščiai, žr. 1 lentelėje.

1 lentelė. Gydymo tofacitinibo plėvele dengtomis tabletėmis keitimas gydymu tofacitinibo pailginto atpalaidavimo tabletėmis arba atvirkščiai

Gydymo tofacitinibo 5 mg plėvele dengtomis tabletėmis keitimas gydymu tofacitinibo 11 mg pailginto atpalaidavimo tablete ^a	Gydymą tofacitinibo 5 mg plėvele dengtomis tabletėmis, vartojamomis du kartus per parą, gydymu tofacitinibo 11 mg pailginto atpalaidavimo tablete, vartojama vieną kartą per parą, ir atvirkščiai galima pakeisti kitą dieną, einančią po paskutinės kitos rūšies tabletės dozės suvartojimo.
---	---

^a Pailginto atpalaidavimo ir plėvele dengtų farmacinių formų farmakokinetikos palyginimą žr. 5.2 skyriuje.

Vartojimo sustabdymas ir nutraukimas

Jeigu pacientui išsivysto sunki infekcija, gydymą tofacitinibu reikia sustabdyti, kol infekcija nebus suvaldyta.

Jeigu reikia suvaldyti nuo dozės priklausomus laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčius, įskaitant limfopeniją, neutropeniją ir anemiją, gali reikėti sustabdyti vaistinio preparato vartojimą. Kaip atitinkamai aprašyta 2, 3 ir 4 lentelėse toliau, laikino vartojimo sustabdymo arba gydymo nutraukimo visam laikui rekomendacijos pateiktos atsižvelgiant į laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių sunkumą (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama nepradėti vaistinio preparato vartojimo pacientams, kurių absoliutusias limfocitų skaičius (ALS) mažesnis nei 750 ląstelių/mm³.

2 lentelė. Mažas absoliutusias limfocitų skaičius

Mažas absoliutusias limfocitų skaičius (ALS) (žr. 4.4 skyrių)	
Laboratorinė vertė (ląstelių/mm³)	Rekomendacijos
ALS lygus 750 arba didesnis	Dozės nekeisti.
ALS 500–750	Jeigu ši vertė nuolat išlieka nurodytame diapazone (atliekant planinius tyrimus 2 kartus paeiliui nustatomos vertės šiame intervale), tofacitinibo 11 mg pailginto atpalaidavimo tablečių vartojimą reikia sustabdyti. Kai ALS bus didesnis nei 750, gydymas turi būti atnaujintas, kai kliniškai tinkama.
ALS mažesnis nei 500	Jeigu tokia laboratorinio tyrimo vertė patvirtinama atlikus kartotinį tyrimą per 7 paras, vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Rekomenduojama nepradėti vaistinio preparato vartojimo pacientams, kurių absoliutusias neutrofilų skaičius (ANS) mažesnis nei 1 000 ląstelių/mm³.

3 lentelė. Mažas absoliutusias neutrofilų skaičius

Mažas absoliutusias neutrofilų skaičius (ANS) (žr. 4.4 skyrių)	
Laboratorinė vertė (ląstelių/mm³)	Rekomendacijos
ANS didesnis nei 1000	Dozės nekeisti.
ANS 500–1000	Jeigu ši vertė nuolat išlieka nurodytame diapazone (atliekant planinius tyrimus 2 kartus paeiliui nustatomos vertės šiame intervale), tofacitinibo 11 mg pailginto atpalaidavimo tablečių vartojimą reikia sustabdyti. Kai ANS bus didesnis nei 1000, gydymas turi būti atnaujintas, kai kliniškai tinkama.
ANS mažesnis nei 500	Jeigu tokia laboratorinio tyrimo vertė patvirtinama atlikus kartotinį tyrimą per 7 paras, vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Rekomenduojama nepradėti vaistinio preparato vartojimo pacientams, kurių hemoglobino kiekis mažesnis nei 9 g/dl.

4 lentelė. Maža hemoglobino vertė

Maža hemoglobino vertė (žr. 4.4 skyrių)	
Laboratorinė vertė (g/dl)	Rekomendacijos
2 g/dl arba mažesnis sumažėjimas ir 9,0 g/dl arba didesnė hemoglobino vertė	Dozės nekeisti.
Didesnis nei 2 g/dl sumažėjimas arba mažesnė nei 8,0 g/dl hemoglobino vertė (patvirtinta kartotiniu tyrimu)	Sustabdyti vartojimą, kol atsistatys normali hemoglobino vertė.

Sąveika

Pacientams, kartu vartojantiems stiprių citochromo P450 (CYP) 3A4 inhibitorių (pvz., ketokonazolo), ir pacientams, kartu vartojantiems 1 arba kelis vaistinius preparatus, kurie vidutiniškai slopina CYP3A4 ir stipriai slopina CYP2C19 (pvz., flukonazolo), bendrąją tofacitinibo paros dozę reikia sumažinti per pusę (žr. 4.5 skyrių), kaip nurodyta toliau:

- Pacientams, vartojantiems 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletę vieną kartą per parą, tofacitinibo dozė turi būti sumažinta iki 5 mg plėvele dengtos tabletės vieną kartą per parą.

Dozės nutraukimas sergant AS

Turimi duomenys rodo, kad sergant AS klinikinis pagerėjimas paprastai stebimas per 16 savaičių nuo gydymo tofacitinibu pradžios. Reikia gerai apsvarstyti, ar tęsti gydymą, jeigu per šį laikotarpį paciento klinikinė būklė nepagerėjo.

Ypatingos populiacijos**Senyvi pacientai**

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia. Duomenys apie 75 metų ir vyresnius pacientus yra nedaug. Žr. 4.4 skyrių „Vartojimas 65 metų ir vyresniems pacientams“.

Kepenų funkcijos sutrikimas

5 lentelė. Dozės koregavimas esant sutrikusiai kepenų funkcijai

Kepenų funkcijos sutrikimo kategorija	Klasifikavimas	Dozės koregavimas esant sutrikusiai kepenų funkcijai, atsižvelgiant į skirtingą tablečių stiprumą
Lengvas	A pagal <i>Child Pugh</i>	Dozės koreguoti nereikia.
Vidutinis	B pagal <i>Child Pugh</i>	Dozė turi būti sumažinta iki 5 mg plėvele dengtos tabletės vieną kartą per parą, jeigu nurodyta dozė esant normaliai kepenų funkcijai yra 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletė vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).
Sunkus	C pagal <i>Child Pugh</i>	Tofacitinibo negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

6 lentelė. Dozės koregavimas esant sutrikusiai inkstų funkcijai

Inkstų funkcijos sutrikimo kategorija	Kreatinino klirensas	Dozės koregavimas esant sutrikusiai inkstų funkcijai, atsižvelgiant į skirtingą tablečių stiprumą
Lengvas	50–80 ml/min	Dozės koreguoti nereikia.
Vidutinis	30–49 ml/min	Dozės koreguoti nereikia.
Sunkus (įskaitant pacientus, kuriems taikoma hemodializė)	<30 ml/min	Dozė turi būti sumažinta iki vienos 5 mg plėvele dengtos tabletės vieną kartą per parą, jeigu nurodyta dozė esant normaliai inkstų funkcijai yra 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletė vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių). Sunkų inkstų funkcijos sutrikimą turintys pacientai turi vartoti sumažintą dozę net ir po hemodializės (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Pailginto atpalaidavimo farmacinės formos tofacitinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 metų iki mažiau kaip 18 metų neiširti.

Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tofacitinibas vartojamas per burną valgio metu arba nevalgius.

Tofacitinibo 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletes reikia vartoti nesmulkintas, siekiant užtikrinti, kad bus tinkamai suvartota visa dozė. Jų negalima trinti, dalyti arba kramtyti.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Aktyvi tuberkuliozė (TBC), sunkios infekcijos, pvz., sepsis arba oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).
- Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tik nesant tinkamų gydymo alternatyvų tofacitinibą galima skirti šiems pacientams:

-65 metų ir vyresniems;

-pacientams, kurie turi aterosklerozinės kardiovaskulinės ligos anamnezę arba kitų kardiovaskulinių rizikos veiksnių (pvz., pacientai, kurie yra arba buvo ilgalaikiai rūkaliai);

-pacientams, kurie turi piktybinės ligos išsivystymo rizikos veiksnių (pvz., šiuo metu sergantiems piktybine liga arba turintiems piktybinės ligos anamnezę).

Vartojimas 65 metų ir vyresniems pacientams

Atsižvelgiant į didesnę sunkių infekcijų, miokardo infarkto, piktybinių navikų ir mirties dėl visų priežasčių riziką vartojant tofacitinibą 65 metų ir vyresniems pacientams, tofacitinibą šiems pacientams galima skirti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamo alternatyvaus gydymo (daugiau informacijos pateikta 4.4 ir 5.1 skyriuose).

Derinimas su kitomis terapijomis

Tofacitinibo poveikis netirtas jį skiriant kartu su biologiniais vaistais, kaip antai TNF antagonistais, interleukino (IL) 1R antagonistais, IL 6R antagonistais, monokloniniais antikūnais prieš CD20, IL 17 antagonistais, IL 12 / IL 23 antagonistais, antiintegriniais, selektyviaisiais kostimuliacijos modulatoriais ir stipriais imunosupresantais, pavyzdžiui, azatioprinu, 6-merkaptopurinu, ciklosporinu ir takrolimuzu. Tokio vartojimo reikia vengti, nes gali padidėti imuniteto slopinimas bei infekcijų rizika.

RA klinikiniuose tyrimuose nepageidaujamas poveikis dažniau pasireiškė vartojant tofacitinibą kartu su MTX nei vien tik tofacitinibą.

Tofacitinibo klinikiniuose tyrimuose tofacitinibo vartojimas kartu su fosfodiesterazės 4 inhibitoriais netirtas.

Venų tromboembolija (VTE)

Kai kuriems tofacitinibą vartojusiems pacientams pasireiškė pavojingų VTE reiškinių, įskaitant plaučių emboliją (PE), kurios kai kurie atvejai baigėsi mirtimi, ir giliųjų venų trombozę (GVT). Atlikus atsitiktinių imčių poregistracinį saugumo tyrimą su 50 metų ir vyresniais reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, nustatytas nuo dozės priklausomas VTE rizikos padidėjimas tofacitinibo poveikį lyginant su *TNF* inhibitorių (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Atlikus šio tyrimo *post hoc* žvalgomoją analizę, pacientams, turintiems žinomų VTE rizikos veiksnių, vėlesnių VTE atvejų dažniau pasireiškė tofacitinibu gydomiems pacientams, kurių D dimerų kiekis po 12 gydymo mėnesių buvo $\geq 2 \times \text{VNR}$, palyginti su pacientais, kurių D dimerų kiekis buvo $< 2 \times \text{VNR}$; *TNF* inhibitoriais gydomiems pacientams to nebuvo stebėta. Interpretaciją riboja nedidelis VTE atvejų skaičius ir ribota D dimerų testų apimtis (jie atlikti tik pradinio vertinimo metu, 12 mėnesių ir tyrimo pabaigoje). Pacientų, kuriems tyrimo metu VTE nepasireiškė, vidutinis D dimerų kiekis 12 mėnesių visose gydymo grupėse buvo reikšmingai sumažėjęs, palyginti su pradiniu lygiu. Tačiau $\geq 2 \times \text{VNR}$ D dimerų kiekis 12 mėnesių buvo nustatytas maždaug 30 % pacientų, kuriems vėliau nepasireiškė VTE,

o tai rodo ribotą D dimerų testų specifiškumą šiame tyrime.

Pacientams, kuriems nustatyta DNKVR arba piktybinės ligos rizikos veiksnių (dar žr. „Didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai reiškiniai (įskaitant miokardo infarktą“ ir „Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai“ 4.4 skyriuje), tofacitinibą galima skirti, tik jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų.

Pacientams, kuriems nustatyta VTE rizikos veiksnių, nesusijusių su DNKVR arba piktybinių ligų rizikos veiksniais, tofacitinibą reikia skirti atsargiai. VTE rizikos veiksniais, nesusijusiais su DNKVR arba piktybinių ligų rizikos veiksniais, laikoma: VTE anamnezė; pacientai, kuriems atliekama didelės apimties chirurginė operacija; imobilizacija; sudėtinių hormoninių kontraceptikų vartojimas arba pakeičiamoji hormonų terapija; paveldėtas krešumo sutrikimas. Reikia periodiškai iš naujo įvertinti tofacitinibu gydomų pacientų būklę, atsižvelgiant į VTE rizikos pokyčius.

Pacientams, sergantiems RA ir turintiems žinomų VTE rizikos veiksnių, D dimerų kiekį patartina ištirti maždaug po 12 mėnesių gydymo. Jei D dimerų testo rezultatas yra $\geq 2 \times \text{VNR}$, prieš priimdami sprendimą tęsti gydymą tofacitinibu įsitikinkite, kad klinikinė nauda viršija riziką.

Atsiradus VTE požymių ir simptomų, pacientų būklę reikia skubiai įvertinti ir nutraukti gydymą tofacitinibu pacientams, kuriems įtariama VTE, kad ir kokia būtų dozė arba indikacija.

Tinklainės venų trombozė

Buvo pranešta apie tinklainės venų trombozę (TVT) tofacitinibu gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei pasireiškia TVT simptomų.

Sunkios infekcijos

Gauta pranešimų apie sunkias ir kartais mirtinas bakterines, mikobakterines, invazines grybelines, virusines ar kitų oportunistinių patogenų sukeltas infekcijas, pasireiškusias pacientams, vartojantiems tofacitinibo (žr. 4.8 skyrių). Oportunistinių infekcijų pasireiškimo rizika didesnė Azijos geografinėse srityse (žr. 4.8 skyrių). Reumatoidiniu artritu sergantys kortikosteroidus vartojantys pacientai gali būti imlesni infekcijai.

Gydymo tofacitinibu negalima pradėti pacientams, sergantiems aktyviomis infekcijomis, įskaitant lokalizuotas infekcijas.

Reikia apsvarstyti gydymo riziką ir naudą prieš pradedant skirti tofacitinibo pacientams,

- kuriems yra pasikartojančių infekcijų;
- anksčiau sirgusiems sunkia arba oportunistine infekcija;
- gyvenusiems endeminėse mikozių srityse arba jose keliavusiems;
- turintiems gretutinių ligų, dėl kurių gali būti padidėjęs jų imlumas infekcijoms.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nesivysto infekcijų požymių ir simptomų gydymo tofacitinibu metu ir po jo. Jeigu pacientui išsivysto sunki infekcija, oportunistinė infekcija arba sepsis, gydymą reikia sustabdyti. Jeigu vartojančiam tofacitinibą pacientui išsivysto nauja infekcija, jam reikia nedelsiant atlikti išsamius diagnostikos tyrimus, reikiamus pacientams, kurių imunitetas sutrikęs, ir pradėti tinkamą antimikrobinę terapiją. Tokius pacientus taip pat reikia atidžiai stebėti.

Senyviems pacientams ir diabetu sergantiems pacientams paprastai infekcijų pasireiškia dažniau, todėl senyvus ir diabetu sergančius pacientus šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti atsargiai (žr. 4.8 skyrių). 65 metų ir vyresniems pacientams tofacitinibas turėtų būti skiriamas, tik jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų (žr. 5.1 skyrių).

Infekcijų rizikos pasireiškimo mastas gali būti didesnis ir tiesiogiai proporcingas limfopenijos laipsniui, todėl vertinant infekcijų riziką konkrečiam pacientui reikia atsižvelgti į limfocitų skaičių. Vartojimo nutraukimo ir būklės stebėjimo dėl limfopenijos kriterijai aptarti 4.2 skyriuje.

Tuberkuliozė

Reikia apsvarstyti gydymo riziką ir naudą prieš pradedant skirti tofacitinibo pacientams,

- turėjusiems klinikinį kontaktą su tuberkulioze (TBC);
- gyvenusiems endeminėse TBC srityse arba jose keliavusiems.

Pacientus reikia įvertinti ir ištirti dėl latentinės arba aktyvios formos infekcijos prieš pradedant skirti tofacitinibo ir, laikantis atitinkamo protokolo, vaistinio preparato vartojimo metu.

Latentinę TBC turinčius pacientus, kurių tyrimo rezultatas teigiamas, prieš skiriant tofacitinibo reikia gydyti taikant standartinę antimikobakterinę terapiją.

Poreikį skirti gydymą nuo tuberkuliozės prieš paskiriant tofacitinibo taip pat reikia apsvarstyti pacientams, kurių TBC tyrimo rezultatas neigiamas, tačiau kurie anksčiau sirgo latentine arba aktyvia TBC, ir kai negalima patvirtinti, kad jie buvo tinkamai gydyti; arba pacientams, kurių tyrimo rezultatas neigiamas, tačiau kuriems yra TBC infekcijos rizikos veiksnių. Siekiant nuspręsti, ar konkrečiam pacientui reikia pradėti skirti gydymą nuo tuberkuliozės, rekomenduojama pasitarti su sveikatos priežiūros specialistu, turinčiu TBC gydymo patirties. Pacientus, įskaitant tuos, kurių latentinės TBC tyrimas prieš pradedant gydymą buvo neigiamas, reikia atidžiai stebėti, ar nesivysto TBC infekcijos požymių ir simptomų.

Kartotinis virusų suaktyvėjimas

Tofacitinibą vartojusiems pacientams pastebėta virusų ir pūslelinės viruso (pvz., *herpes zoster*) kartotinio suaktyvėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Atrodo, kad juostinės pūslelinės pasireiškimo rizika didesnė šiems tofacitinibu gydytiems pacientams:

- japonams arba korėjiečiams;
- pacientams, kurių ALS mažesnis kaip 1 000 ląstelių/mm³ (žr. 4.2 skyrių);
- ilgą laiką RA sergantiems pacientams, anksčiau vartojusiems du ar daugiau biologinių ligos eigą modifikuojančių vaistų (LMV);
- pacientams, gydytiems po 10 mg du kartus per parą doze.

Tofacitinibo vartojimo įtaka pakartotiniam lėtinio virusinio hepatito suaktyvėjimui nežinoma. Pacientai, kuriems atrenkamojo tyrimo dėl hepatito B arba C rezultatas buvo teigiamas, nebuvo įtraukiami į klinikinius tyrimus. Prieš skiriant gydymą tofacitinibu reikia atlikti atrenkamąjį tyrimą dėl virusinio hepatito pagal klinikinį protokolą.

Pranešta apie mažiausiai vieną patvirtintą progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejį RA sergantiems pacientams, vartojusiems tofacitinibą po pateikimo į rinką. PDL gali būti mirtina, todėl jos galimybę reikia įvertinti nustatant diferencinę diagnozę nuslopinto imuniteto pacientams, kuriems naujai pasireiškia arba sustiprėja neurologiniai simptomai.

Didieji nepageidaujami širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai (įskaitant miokardo infarktą)

Tofacitinibą vartojantiems pacientams nustatyta didžiųjų nepageidaujamų kardiovaskulinių reiškinių (DNKVR).

Atlikus atsitiktinių imčių poregistracinį saugumo tyrimą su 50 metų ir vyresniais RA sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, nustatyta, kad tofacitinibas dažniau nei TNF inhibitoriai sukelia miokardo infarktą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). 65 metų ir vyresniems pacientams, kurie yra arba buvo ilgalaikiai rūkaliai ir pacientams, turintiems aterosklerozinės kardiovaskulinės ligos anamnezę arba kuriems nustatyti kiti

kardiovaskulinės rizikos veiksniai, tofacitinibą reikėtų skirti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamo alternatyvaus gydymo (žr. 5.1 skyrių).

Piktybinės ligos ir limfoproliferacinis sutrikimas

Tofacitinibas gali pažeisti pacientų apsaugos nuo piktybinių darinių mechanizmą.

Atlikus atsitiktinių imčių poregistracinį saugumo tyrimą su 50 metų ir vyresniais RA sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, tofacitinibo grupėje nustatyta daugiau piktybinių darinių, ypač NMOV, plaučių vėžio ir limfomos, atvejų, palyginti su TNF inhibitoriais (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

NMOV, plaučių vėžio ir limfomos atvejų tofacitinibu gydomiems pacientams nustatyta ir kituose klinikiniuose tyrimuose bei po vaistinio preparato pateikimo rinkai.

Kiti piktybiniai dariniai, pasireiškę tofacitinibu gydytiems pacientams, buvo nustatyti atliekant klinikinius tyrimus ir po vaistinio preparato pateikimo rinkai, įskaitant krūties vėžį, melanomą, prostatos vėžį ir kasos vėžį, bet jais neapsiribojant.

65 metų ir vyresniems pacientams, kurie yra arba buvo ilgalaikiai rūkaliai ir pacientams, kuriems nustatyti kiti piktybinių darinių rizikos veiksniai (pvz., sergantiems piktybine liga arba anksčiau sirgusiems piktybinėmis ligomis, išskyrus sėkmingai gydytą nemelanominį odos vėžį), tofacitinibą reikėtų skirti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamo alternatyvaus gydymo (žr. 5.1 skyrių). Visiems pacientams, ypač tiems, kuriems odos vėžio rizika yra padidėjusi, rekomenduojama periodiškai tirti odą (žr. 7 lentelę 4.8 skyriuje).

Intersticinė plaučių liga

Rekomenduojama atsargiai vaistinio preparato skirti ir pacientams, anksčiau sirgusiems lėtine plaučių liga, nes jie gali būti imlesni infekcijoms. RA klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu pranešta apie tofacitinibo vartojusiems pacientams pasireiškusias intersticinės plaučių ligos atvejus (kai kurie jų baigėsi mirtimi), nors Janus kinazės (JAK) slopinimo vaidmuo šiems reiškiniams nežinomas. Žinoma, kad RA sergantiems azijiečiams kyla didesnė intersticinės plaučių ligos rizika, todėl gydyti šiuos pacientus reikia atsargiai.

Virškinimo trakto perforacijos

Atliekant klinikinius tyrimus gauta pranešimų apie virškinimo trakto perforacijas, tačiau JAK slopinimo vaidmuo šiems reiškiniams nežinomas. Tofacitinibo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems gali kilti didesnė virškinimo trakto perforacijų rizika (pvz., pacientams, sirgusiems divertikulitu; pacientams, kartu vartojantiems kortikosteroidų ir (arba) nesteroidinių vaistų nuo uždegimo). Pacientus, kuriems pasireiškia naujų su pilvo sutrikimais susijusių požymių ir simptomų, reikia nedelsiant ištirti, siekiant anksti identifikuoti virškinimo trakto perforaciją.

Lūžiai

Tofacitinibu gydytiems pacientams buvo pastebėta lūžių.

Tofacitinibą reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra žinomų lūžių rizikos veiksnių, pvz., senyviems pacientams, moterims ir kortikosteroidų vartojantiems pacientams, neatsižvelgiant į indikacijas ir dozavimą.

Kepenų fermentai

Gydymas tofacitinibu susietas su tam tikriems pacientams padidėjusiu kepenų fermentų suaktyvėjimo dažniu (žr. poskyrį „Kepenų fermentų tyrimai“ 4.8 skyriuje). Reikia atsargiai apsvarstyti gydymo

tofacitinibu paskyrimą pacientams, kuriems padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas, ypač jeigu gydymas pradedamas kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais pažeisti kepenis, pvz., MTX. Pradėjus gydymą reikia reguliariai stebėti kepenų funkcijos rodiklius ir rekomenduojama nedelsiant ištirti bet kokio kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo priežastis, siekiant nustatyti galimus medikamentinės kepenų pažeidimo atvejus. Įtarus medikamentinę kepenų pažeidimą reikia sustabdyti tofacitinibo skyrimą, kol bus atmesta ši diagnozė.

Padidėjęs jautrumas

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, buvo gauta pranešimų apie padidėjusį jautrumą pacientams, vartojusiems tofacitinibą. Alerginės reakcijos pasireiškė angioneurozine edema ir dilgėline; pasireiškė ir sunkių reakcijų. Įvykus bet kokiai sunkiai alerginei ar anafilaksinei reakcijai, tofacitinibo vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas.

Laboratorinių tyrimų rodmenys

Limfocitai

Gydymas tofacitinibu buvo susietas su padidėjusiu limfopenijos dažniu, lyginant su placebo poveikiu. Mažesnis kaip 750 ląstelių/mm³ limfocitų skaičius susietas su padidėjusia sunkių infekcijų rizika. Nerekomenduojama pradėti arba tęsti gydymo tofacitinibu pacientams, kuriems patvirtintas limfocitų skaičius yra mažesnis nei 750 ląstelių/mm³. Limfocitų skaičių reikia nustatyti prieš pradedant gydymą ir paskui stebėti kas 3 mėnesius. Apie rekomenduojamus dozės keitimus atsižvelgiant į limfocitų skaičių žr. 4.2 skyriuje.

Neutrofilai

Gydymas tofacitinibu buvo susietas su padidėjusiu neutropenijos (mažiau nei 2000 ląstelių/mm³) dažniu, lyginant su placebo poveikiu. Nerekomenduojama pradėti gydymo tofacitinibu pacientams, kuriems ANS mažesnis nei 1000 ląstelių/mm³. ANS reikia nustatyti prieš pradedant gydymą, po 4-8 gydymo savaitių ir paskui stebėti kas 3 mėnesius. Apie rekomenduojamus dozės keitimus atsižvelgiant į ANS žr. 4.2 skyriuje.

Hemoglobinas

Gydymas tofacitinibu buvo susietas su hemoglobino koncentracijos sumažėjimu. Nerekomenduojama pradėti gydymo tofacitinibu pacientams, kurių hemoglobino koncentracija mažesnė nei 9 g/dl. Hemoglobino koncentraciją reikia nustatyti prieš pradedant gydymą, po 4-8 gydymo savaitių ir paskui stebėti kas 3 mėnesius. Apie rekomenduojamus dozės keitimus atsižvelgiant į hemoglobino koncentraciją žr. 4.2 skyriuje.

Lipidų stebėjimas

Gydymas tofacitinibu buvo susietas su padidėjusiais lipidų rodmenimis, pvz., bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio ir didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio koncentracija. Didžiausias poveikis dažniausiai stebėtas per 6 savaites. Lipidų rodmenis reikia nustatyti praėjus 8 savaitėms po gydymo tofacitinibu pradžios. Pacientus reikia gydyti pagal klinikinį hiperlipidemijos valdymo protokolą. Vartojant tofacitinibo padidėjusį bendrojo ir MTL cholesterolio kiekį galima sumažinti iki prieš gydymą buvusių verčių paskyrus statinų.

Hipoglikemija pacientams, gydomiems nuo cukrinio diabeto

Buvo pranešimų apie hipoglikemiją, pradėjus vartoti tofacitinibą pacientams, vartojantiems vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto. Pasireiškus hipoglikemijai, gali prireikti koreguoti vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto dozę.

Skiepijimas

Prieš pradedant gydymą tofacitinibu visus pacientus patartina paskiepyti visomis vakcinomis pagal galiojančią rekomenduojamų skiepų planą. Patartina neskiepyti gyvosiomis vakcinomis tofacitinibo

vartojimo metu. Sprendimą dėl skiepavimo gyvosiomis vakcinomis prieš pradedant gydymą tofacitinibu reikia priimti atsižvelgiant į konkretaus paciento turimą imunosupresiją.

Profilaktinių skiepų nuo juostinės pūslelinės reikalingumą reikia apsvaistyti atsižvelgiant į skiepavimo gaires. Ypatinę dėmesį reikia skirti ilgą laiką RA sergantiems pacientams, anksčiau vartojusiems du ar daugiau biologinių LMM. Jeigu skiriama gyvoji vakcina nuo juostinės pūslelinės, ją galima skirti tik pacientams, persirgusiems vėjaraupiais, arba tiems, kurių serologinis *varicella zoster* viruso (VZV) tyrimo rezultatas teigiamas. Jeigu abejojama arba tiksliai nežinoma, ar pacientas sirgęs vėjaraupiais, patartina atlikti antikūnų prieš VZV tyrimą.

Skiepyti gyvosiomis vakcinomis galima likus ne mažiau kaip 2 savaitėms (pageidautina – 4 savaitėms) prieš pradedant skirti tofacitinibą arba vadovaujantis galiojančiomis skiepavimo gairėmis, susijusiomis su imunitetą moduluojančių vaistinių preparatų vartojimu. Duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą dėl skiepavimo gyvosiomis vakcinomis tofacitinibą vartojantiems pacientams nėra.

Virškinimo trakto obstrukcija vartojant nesideformuojančių pailginto atpalaidavimo farmacinių formų vaistinius preparatus

Tofacitinibo pailginto atpalaidavimo tabletes reikia skirti atsargiai pacientams, turintiems stiprių susiaurėjimų virškinimo trakte (patologinių arba jatrogeninių). Gauta retų pranešimų, kad pacientams, kuriems nustatyta virškinimo trakto susiaurėjimų, pasireiškė obstrukcijos simptomų, susijusių su kitų nesideformuojančių pailginto atpalaidavimo farmacinių formų vaistinių preparatų vartojimu.

Sudėtyje esančios pagalbinės medžiagos

Tofacitinibo pailginto atpalaidavimo tabletėse yra sorbitolio. Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį.

Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

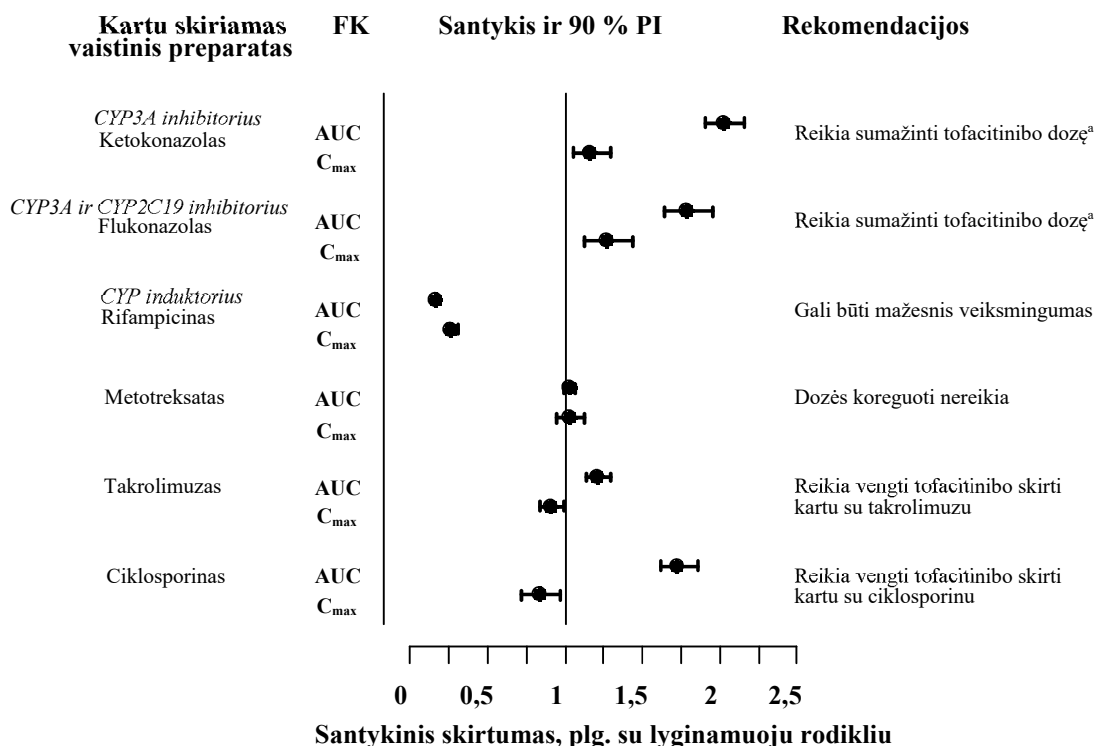
Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis tofacitinibo farmakokinetikai (FK)

Kadangi tofacitinibas metabolizuojamas veikiant CYP3A4, galima sąveika kartu vartojant vaistinius preparatus, slopinančius arba skatinančius CYP3A4. tofacitinibo ekspozicija padidėja jo skiriant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu) arba su vienu arba keliais vaistiniais preparatais, kurie, vartojami kartu, vidutiniškai slopina CYP3A4 ir stipriai slopina CYP2C19 (pvz., flukonazolu) (žr. 4.2 skyrių).

Tofacitinibo ekspozicija sumažėjo jo skiriant kartu su stipriais CYP induktoriais (pvz., rifampicinu). Mažai tikėtina, kad tofacitinibo farmakokinetiką (FK) reikšmingai veiktų vien tik CYP2C19 arba P glikoproteino inhibitoriai.

Skiriant kartu su ketokonazolu (stipriu CYP3A4 inhibitoriumi), flukonazolu (vidutiniu CYP3A4 ir stipriu CYP2C19 inhibitoriumi), takrolimu (silpnu CYP3A4 inhibitoriumi) ir ciklosporinu (vidutiniu CYP3A4 inhibitoriumi) padidėjo tofacitinibo AUC, o nuo rifampicino (stipraus CYP induktoriaus) tofacitinibo AUC sumažėjo. Tofacitinibo skiriant kartu su stipriais CYP induktoriais (pvz., rifampicinu) gali išnykti arba sumažėti kliniškinis atsakas (žr. 1 pav.). Nerekomenduojama stiprių CYP3A4 induktorių skirti kartu su tofacitinibu. Vartojant kartu su ketokonazolu ir flukonazolu tofacitinibo C_{max} padidėjo, o vartojant kartu su takrolimu, ciklosporinu ir rifampicinu – tofacitinibo C_{max} sumažėjo. RA sergantiems pacientams vaistinį preparatą vartojant kartu su MTX 15–25 mg doze vieną kartą per savaitę, poveikio tofacitinibo FK nenustatyta (žr. 1 pav.).

1 pav. Kitų vaistinių preparatų poveikis tofacitinibo FK



Pastaba: lyginamoji grupė yra vien tik tofacitinibo vartojimas.

^a Pacientams, vartojantiems 11 mg (pailginto atpalaidavimo tabletės forma) tofacitinibo dozę vieną kartą per parą, ją reikia sumažinti iki 5 mg (plėvele dengtos tabletės forma) vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

Galimas tofacitinibo poveikis kitų vaistinių preparatų FK

Sveikoms savanorėms tofacitinibo skiriant kartu su per burną vartojamais kontraceptikais levonorgestreliu ir etinilestradioliu, poveikio šių vaistinių preparatų FK nenustatyta.

RA sergantiems pacientams tofacitinibo vartojant kartu su 15–25 mg MTX doze vieną kartą per savaitę, MTX AUC sumažėjo 10 %, o C_{max} – 13 %. Dėl nedidelio MTX ekspozicijos sumažėjimo masto konkrečiam pacientui skirtos MTX dozės keisti nereikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Tinkamų ir gerai kontroliuojamų tofacitinibo vartojimo nėštumo metu tyrimų neatlikta. Nustatyta, kad tofacitinibas sukelia teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams bei neigiamai veikia vaikavimąsi ir jauniklių perinatalinį bei postnatalinį vystymąsi (žr. 5.3 skyrių).

Laikantis atsargumo priemonių tofacitinibo negalima vartoti nėštumo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo tofacitinibu metu ir ne trumpiau kaip 4 savaites po paskutinės vaistinio preparato dozės vartojimo.

Žindymas

Remiantis paskelbtais duomenimis, tofacitinibas išsiskiria į gydytų moterų pieną. Iš paskelbtų literatūros šaltinių ir duomenų, gautų po vaistinio preparato pateikimo į rinką, tofacitinibo poveikis žindomiems kūdikiams nežinomas ir informacija apsiriboja nedideliu skaičiumi atvejų, priežastiniu ryšiu nesusijusių su nepageidaujamais reiškiniais. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Laikantis atsargumo priemonių tofacitinibo draudžiama vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Formalių galimo poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta. Tyrimuose su žiurkėmis tofacitinibas neigiamai veikė patelių vaisingumą, bet neveikė patinų vaisingumo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tofacitinibas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Reumatoidinis artritas

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo sunkios infekcijos (žr. 4.4 skyrių). Atsižvelgiant į ilgalaikį saugumą visai tirtai populiacijai, dažniausios sunkios infekcijos, apie kurias pranešta vartojant tofacitinibo, buvo pneumonija (1,7 %), juostinė pūslelinė (*herpes zoster*) (0,6 %), šlapimo takų infekcija (0,4 %), celiulitas (0,4 %), divertikulitas (0,3 %) ir apendicitas (0,2 %). Pranešta apie šias oportunistines infekcijas, pasireiškusias vartojant tofacitinibo: TBC ir kitas mikobakterijų sukeltas infekcijas, kriptokokų infekcijas, histoplazmozę, stemplės kandidozę, daugiadermatomę juostinę pūslelinę, citomegalovirusų infekciją, BK virusų infekcijas ir listeriozę. Kai kurių pacientų liga buvo labiau išplitusi, ne lokalizuota. Gali pasireikšti ir kitų sunkių infekcijų, apie kurias nebuvo pranešta atliekant klinikinius tyrimus (pvz., koccidiodomikozė).

Atliekant dvigubai koduotus, placebo arba MTX kontroliuojamus klinikinius tyrimus per pirmuosius 3 mėnesius dažniausiai pranešta apie šias nepageidaujamas reakcijas: galvos skausmą (3,9 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcijas (3,8 %), virusines viršutinių kvėpavimo takų infekcijas (3,3 %), viduriavimą (2,9 %), pykinimą (2,7 %) ir hipertenziją (2,2 %).

Atliekant dvigubai koduotus placebo arba MTX kontroliuojamus tyrimus, per pirmuosius 3 mėnesius dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukė 3,8 % tofacitinibo vartojusių pacientų. Dažniausios per pirmuosius 3 mėnesius kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose pasireiškusios infekcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, buvo juostinė pūslelinė (0,19 %) ir pneumonija (0,15 %).

Psoriazinis artritas

Iš esmės, saugumo duomenys, nustatyti aktyviu PsA sergantiems pacientams, vartojusiems tofacitinibo, atitiko saugumo duomenis, nustatytus RA sergantiems pacientams, vartojusiems tofacitinibo.

Ankilozinis spondilitas

Iš esmės saugumo duomenys, nustatyti aktyviu AS sergantiems pacientams, vartojusiems tofacitinibo, atitiko saugumo duomenis, nustatytus RA sergantiems pacientams, vartojusiems tofacitinibo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau esančioje lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė RA, PsA, AS ir OK sergančių pacientų klinikinių tyrimų metu ir išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnio kategorijas vartojant šiuos sutartinius terminus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$),

nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) arba dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Reti nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$	Labai reti $< 1/10\ 000$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija Gripas Juostinė pūslelinė (<i>herpes zoster</i>) Šlapimo takų infekcija Sinusitas Bronchitas Nazofaringitas Faringitas	Tuberkuliozė Divertikulitas Pielonefritas Celiulitas Paprastoji pūslelinė (<i>herpes simplex</i>) Virusinis gastroenteritas Virusinė infekcija	Sepsis Urosepsis Diseminuota TBC Bakteremija <i>Pneumocystis jirovecii</i> sukelta pneumonija Pneumokokų sukelta pneumonija Bakterinė pneumonija Citomegaloviru sų sukelta infekcija Bakterinis artritas	Centrinės nervų sistemos tuberkuliozė Kriptokokų sukeltas meningitas Nekrozuojantis fascitas Encefalitas Stafilokokų sukelta bakteremija <i>Mycobacterium avium</i> komplekso sukelta infekcija Atipinių mikobakterijų sukelta infekcija	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Plaučių vėžys Nemelanominis odos vėžys	Limfoma		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfopenija Anemija	Leukopenija Neutropenija			
Imuninės sistemos sutrikimai					Padidėjęs jautrumas* Angioneurozi- nė edema* Dilgėlinė*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Dislipidemija Hiperlipidemija Dehidracija			
Psichikos sutrikimai		Nemiga			
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Parestezija			
Širdies sutrikimai		Miokardo infarktas			
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija	Venų tromboembolija **			
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Dispėja (dusulys) Nosies ančių užgulimas			

Organų sistemų klasė	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Reti nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$	Labai reti $< 1/10\ 000$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas Vėmimas Viduriavimas Pykinimas Gastritas Dispepsija				
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Kepenų steatozė Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas Transaminazių aktyvumo padidėjimas Gama gliutamilttransfe razės aktyvumo padidėjimas	Kepenų funkcijos tyrimo rezultatų pokyčiai		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas Aknė	Eritema Niežėjimas			
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Sąnarių tinimas Tendinitas	Raumenų ir skeleto skausmas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Periferinė edema	Karščiavimas Nuovargis			
Tyrimai	Kreatino fosfokinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas Cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas Mažo tankio lipoproteinų kiekio padidėjimas Kūno svorio padidėjimas			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Raiščių patempimas Raumenų įplyšimas			

* Savanoriškų pranešimų duomenys

** Venų trombozė ir embolija apima PE, GVT ir tinklainės venų trombozę

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Venų tromboembolija

Reumatoidinis artritas

Didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistraciniame saugumo tyrime, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, turintys bent vieną papildomą kardiovaskulinės (KV) rizikos veiksnį, VTE dažniau stebėta pacientų, gydytų tofacitinibu, grupėje (dažnis priklausė nuo dozės dydžio), palyginti su *TNF* inhibitorius vartojusiųjų grupe (žr. 5.1 skyrių).

Dauguma šių atvejų buvo sunkūs ir kai kurie baigėsi mirtimi. Sergamumas PE (95 % PI) 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje, 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje ir TNF inhibitorių grupėje atitinkamai buvo 0,17 (0,08–0,33); 0,50 (0,32–0,74) ir 0,06 (0,01–0,17) pacientų, patyrusių reiškinių per 100 sutartinių pacientų metų. Palyginti su TNF inhibitoriais, santykinė rizika (SR) susirgti PE 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje ir 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje atitinkamai buvo 2,93 (0,79–10,83) ir 8,26 (2,49; 27,43) (žr. 5.1 skyrių). Dauguma tofacitinibu gydytų pacientų (97 %), kuriems stebėta PE, turėjo VTE rizikos veiksnių.

Ankilozinis spondilitas

Jungtiniuose 2 ir 3 fazių atsitiktinių imčių, kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 420 pacientų (233 pacientų stebėjimo metai), vartojusių tofacitinibą iki 48 savaičių, VTE atvejų nebuvo.

Visos infekcijos

Reumatoidinis artritas

Kontroliuojamuose III fazės klinikiniuose tyrimuose per 0–3 gydymo mėnesius infekcijų rodikliai buvo tokie: vien tik tofacitinibo po 5 mg plėvele dengtas tabletės du kartus per parą vartojusiųjų grupėje (iš viso 616 pacientų) infekcinėmis ligomis susirgo 16,2 % (100 pacientų), o po 10 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje (iš viso 642 pacientai) – 17,9 % (115 pacientų), palyginti su 18,9 % (23 pacientais) placebo grupėje (iš viso 122 pacientai). Kontroliuojamuose III fazės klinikiniuose tyrimuose, kai buvo skiriamas ir bazinis gydymas LMV, per 0–3 gydymo mėnesius infekcijų rodikliai buvo tokie: LMVplius tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje (iš viso 973 pacientai) infekcinėmis ligomis susirgo 21,3 % (207 pacientai), o po 10 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje (iš viso 969 pacientai) – 21,8 % (211 pacientų), palyginti su 18,4 % (103 pacientais) placebo grupėje (iš viso 559 pacientai).

Dažniausiai pranešimų gauta apie viršutinių kvėpavimo takų infekcijas (3,7 %) ir nazofaringitą (3,2 %).

Vartojant tofacitinibo ilgalaikiuose saugumo tyrimuose visų ekspozicijų populiacijoje (iš viso 4 867 pacientai) bendrasis infekcijų pasireiškimo dažnis buvo 46,1 pacientų, kuriems pasireiškė reiškinių, per 100 sutartinių pacientų metų (43,8 pacientų po 5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje ir 47,2 pacientų po 10 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje). Vien tofacitinibo vartojusių pacientų (iš viso 1,750) tarpe šie rodikliai po 5 mg du kartus per parą grupėje buvo 48,9; o po 10 mg du kartus per parą grupėje – 41,9 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų. Kartu su baziniu LMVpreparatą vartojusių pacientų (iš viso 3,117) tarpe rodikliai po 5 mg du kartus per parą grupėje buvo 41,0; o po 10 mg du kartus per parą grupėje – 50,3 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų.

Ankilozinis spondilitas

Atliekant jungtinius 2 ir 3 fazių klinikinius tyrimus, per placebo kontroliuojamą iki 16 savaičių trukmės laikotarpį infekcijų dažnis tofacitinibo 5 mg du kartus per parą grupėje (185 pacientai) buvo 27,6 %, o placebo grupėje (187 pacientai) – 23,0 %. Atliekant jungtinius 2 ir 3 fazių klinikinius tyrimus, iš 316 pacientų, gydytų tofacitinibu 5 mg du kartus per parą iki 48 savaičių, infekcijų dažnis buvo 35,1 %.

Sunkios infekcijos

Reumatoidinis artritas

6 mėnesių ir 24 mėnesių trukmės kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis po 5 mg du kartus per parą vien tofacitinibo vartojusiųjų grupėje buvo 1,7 pacientų, kuriems pasireiškė reiškinių, per 100 sutartinių pacientų metų. Po 10 mg du kartus per parą vien tofacitinibo vartojusiųjų grupėje šis rodiklis buvo 1,6 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų, placebo grupėje šis rodiklis buvo 0 įvykių per 100 sutartinių pacientų metų, o MTX grupėje – 1,9 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų.

6, 12 arba 24 mėnesių trukmės tyrimuose sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis LMV plus tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje buvo 3,6; o po 10 mg du kartus per parą grupėje – 3,4 pacientų, kuriems pasireiškė reiškiniai, per 100 sutartinių pacientų metų, palyginti su 1,7 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų placebo plus LMV grupėje.

Ilgalaikių saugumo tyrimų visų ekspozicijų populiacijoje bendrasis sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje buvo 2,4; o po 10 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje – 3,0 pacientų, kuriems pasireiškė reiškiniai, per 100 sutartinių pacientų metų. Dažniausios sunkios infekcijos buvo pneumonija, juostinė pūslelinė (*herpes zoster*), šlapimo takų infekcija, celiulitas, gastroenteritas ir divertikulitas. Gauta pranešimų apie oportunistinių infekcijų pasireiškimo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistraciniame saugumo tyrime, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni RA sergantys pacientai, turintys bent vieną papildomą kardiovaskulinės rizikos veiksni, tofacitinibo grupėje stebėtas nuo dozės priklausomas sergamumo pavojingomis infekcijomis padidėjimas, palyginti su TNF inhibitorių grupe (žr. 4.4 skyrių).

Sergamumas (95 % PI) pavojingomis infekcijomis 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje siekė 2,86 (2,41; 3,37), 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 3,64 (3,11; 4,23), o TNF inhibitorių grupėje – 2,44 (2,02; 2,92) pacientų, patyrusių reiškiniai per 100 sutartinių pacientų metų. Palyginti su TNF inhibitoriais, santykinė rizika (SR) susirgti pavojinga infekcine liga 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje buvo 1,17 (0,92; 1,50), o 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 1,48 (1,17; 1,87).

Ankilozinis spondilitas

Atliekant jungtinius 2 ir 3 fazių klinikinius tyrimus, tarp 316 pacientų, kurie buvo gydomi tofacitinibu 5 mg du kartus per parą iki 48 savaičių, buvo viena sunki infekcija (aseptinis meningitas), t. y. per 100 sutartinių paciento metų teko 0,43 atvejo, kuriam pasireiškė tokie reiškiniai.

Sunkios infekcijos senyviems pacientams

Iš 4 271 paciento, dalyvavusio I–VI RA tyrimuose (žr. 5.1 skyrių), iš viso 608 RA sergantys pacientai buvo 65 metų amžiaus ir vyresni, įskaitant 85 pacientus, kurie buvo 75 metų amžiaus ir vyresni. Sunkių infekcijų dažnis tofacitinibu gydytų 65 metų ir vyresnių pacientų grupėje buvo didesnis nei jaunesnių kaip 65 metų amžiaus grupėje (atitinkamai 4,8 per 100 sutartinių pacientų metų, palyginti su 2,4 per 100 sutartinių pacientų metų).

Didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistraciniame saugumo tyrime, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni RA sergantys pacientai, turintys bent vieną papildomą kardiovaskulinės rizikos veiksni, 10 mg tofacitinibo grupėje 65 metų ir vyresniems pacientams stebėtas sergamumo pavojingomis infekcijomis padidėjimas, palyginti su TNF inhibitorių ir 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėmis (žr. 4.4 skyrių). ≥65 metų pacientų sergamumas (95 % PI) pavojingomis infekcijomis 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje siekė 4,03 (3,02; 5,27), 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 5,85 (4,64; 7,30), o TNF inhibitorių grupėje – 3,73 (2,81; 4,85) pacientų, patyrusių reiškiniai per 100 sutartinių pacientų metų.

Palyginti su TNF inhibitoriais, ≥65 metų pacientams kylanti santykinė rizika (SR) susirgti pavojinga infekcine liga 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje buvo 1,08 (0,74; 1,58), o 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 1,55 (1,10; 2,19).

Sunkios infekcijos neintervencinio poregistracinio saugumo tyrimo metu

Neintervencinio poregistracinio saugumo tyrimo, kuriuo vertintas tofacitinibo vartojusių RA sergančių pacientų registras (JAV „Corrona“), duomenys parodė, kad sergamumas sunkiomis infekcijomis skaitine prasme buvo didesnis 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletės, vartotos vieną kartą per parą, grupėje nei 5 mg plėvele dengtos tabletės, vartotos dukart per parą, grupėje. Neapdoroti sergamumo rodikliai (95 % PI) (t. y. nekoreguoti pagal amžių arba lytį), turėti kiekvienai farmacinei formai, 11 mg

pailginto atpalaidavimo tabletės, vartotos vieną kartą per parą, grupėje ir 5 mg plėvele dengtos tabletės, vartotos dukart per parą, grupėje po gydymo pradžios parėjus 12 mėnesių atitinkamai buvo 3,45 (1,93; 5,69) ir 2,78 (1,74; 4,21), o praėjus 36 mėnesiams – 4,71 (3,08; 6,91) ir 2,79 (2,01; 3,77) pacientų per 100 sutartinių pacientų metų. Nekoreguotoji santykinė 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletės vieną kartą per parą dozės, palyginti su 5 mg plėvele dengtos tabletės vartotos du kartus per parą, doze, rizika buvo 1,30 (95 % PI: 0,67; 2,50) po 12 mėnesių ir 1,93 (95 % PI: 1,15; 3,24) po 36 mėnesių. Duomenys pagrįsti nedideliu skaičiumi pacientų, kuriems atvejai stebėti esant santykinai dideliu pasikliautinajam intervalui ir ribotam stebėjimo laikui.

Kartotinis virusų suaktyvėjimas

Padidintą juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) pasireišimo riziką gali turėti tofacitinibo vartojantys japonai arba korėjiečiai; ilgą laiką RA sergantys pacientai, anksčiau vartoję du ar daugiau biologinių LMV, arba pacientai, kurių ALS yra mažesnis kaip 1 000 ląstelių/mm³, arba pacientai, vartoję po 10 mg du kartus per parą (žr. 4.4 skyrių).

Didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistracinio saugumo tyrimo, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni RA sergantys pacientai, kuriems nutatytas bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys, metu buvo pastebėtas juostinės pūslelinės reiškinių padažnėjimas pacientams, gydytiems tofacitinibu, palyginti su gydytais TNF inhibitoriais. Juostinės pūslelinės pasireišimo dažnis (95 % PI) gydant 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, 10 mg tofacitinibo du kartus per parą ir TNF inhibitoriumi buvo atitinkamai 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) ir 1,18 (0,90; 1,52) pacientų, kuriems pasireiškė tokių reiškinių 100 pacientų metų.

Laboratoriniai tyrimai

Limfocitai

Kontroliuojamuose RA klinikiniuose tyrimuose patvirtintų ALS sumažėjimo iki vertės, mažesnės kaip 500 ląstelių/mm³, atvejų pasitaikė 0,3 % pacientų, o ALS tarp 500 ir 750 ląstelių/mm³ atvejų pasitaikė 1,9 % pacientų abeiose po 5 mg du kartus per parą ir po 10 mg du kartus per parą dozių grupėse.

Ilgalaikio saugumo RA tyrimų populiacijoje patvirtintų ALS sumažėjimo iki vertės, mažesnės kaip 500 ląstelių/mm³, atvejų pasitaikė 1,3 % pacientų, o ALS tarp 500 ir 750 ląstelių/mm³ atvejų pasitaikė 8,4 % pacientų abeiose po 5 mg du kartus per parą ir po 10 mg du kartus per parą dozių grupėse.

Patvirtinti mažesnio kaip 750 ląstelių/mm³ ALS atvejai susieti su padidėjusiu sunkių infekcijų pasireišimo dažniu (žr. 4.4 skyrių).

Neutrofilai

Kontroliuojamuose RA klinikiniuose tyrimuose patvirtintų ANS sumažėjimo iki vertės, mažesnės kaip 1 000 ląstelių/mm³, atvejų pasitaikė 0,08 % pacientų abeiose po 5 mg du kartus per parą ir po 10 mg du kartus per parą dozių grupėse. Patvirtintų ANS sumažėjimo iki vertės, mažesnės kaip 500 ląstelių/mm³, atvejų nė vienoje grupėje nenustatyta. Aiškaus ryšio tarp neutropenijos ir sunkių infekcijų išsivystymo nenustatyta.

Ilgalaikio saugumo RA tyrimų populiacijoje patvirtintų ANS sumažėjimo atvejų pobūdis ir dažnis išliko panašus kaip kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose (žr. 4.4 skyrių).

Trombocitai

3 fazės kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose (RA, PsA, AS) dalyvavo pacientai, kurių trombocitų skaičius prieš įtraukimą į tyrimą turėjo būti $\geq 100\,000$ ląstelių/mm³, todėl informacijos apie pacientus, kurių trombocitų skaičius prieš pradedant gydymą tofacitinibu buvo $< 100\,000$ ląstelių/mm³, nėra.

Kepenų fermentų tyrimai

RA sergantiems pacientams pasitaikė nedažnų kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo daugiau kaip 3 kartus nuo viršutinės normos ribos (3x VNR) patvirtintų atvejų. Tiems pacientams, kuriems padidėjo kepenų fermentų aktyvumas, buvo keičiamas gydymo režimas, pvz., sumažinta kartu vartojamų LMV dozė, sustabdomas tofacitinibo vartojimas arba sumažinama tofacitinibo dozė, ir dėl to kepenų fermentų aktyvumas sumažėjo arba pasiekė normą.

Kontroliuojamoje RA III fazės monoterapijos tyrimo dalyje (0–3 mėnesiai), (I tyrimas, žr. 5.1 skyrių), ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 1,65 %, 0,41 % ir 0 % pacientų, atitinkamai vartojančių placebo, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. Šiame tyrime AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 1,65 %, 0,41 % ir 0 % pacientų, atitinkamai vartojančių placebo, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą.

RA III fazės monoterapijos tyrime (0–24 mėnesiai), (VI tyrimas, žr. 5.1 skyrių), ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 7,1 %, 3,0 % ir 3,0 % pacientų, atitinkamai vartojančių MTX, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. Šiame tyrime AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 3,3 %, 1,6 % ir 1,5 % pacientų, atitinkamai vartojančių MTX, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą.

Kontroliuojamoje RA III fazės tyrimų su baziniu gydymu LMV dalyje (0–3 mėnesiai), (II–V tyrimai, žr. 5.1 skyrių), ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 0,9 %, 1,24 % ir 1,14 % pacientų, atitinkamai vartojančių placebo, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. Šiuose tyrimuose AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 0,72 %, 0,5 % ir 0,31 % pacientų, atitinkamai vartojančių placebo, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą.

Ilgalaikiuose tęstiniuose RA monoterapijos tyrimuose ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 1,1 % ir 1,4 % pacientų, atitinkamai vartojusių tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas <1,0 % pacientų abejose tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą grupėse.

Ilgalaikiuose tęstiniuose RA bazinio gydymo LMV tyrimuose ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 1,8 % ir 1,6 % pacientų, atitinkamai vartojusių tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas <1,0 % pacientų abejose tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą grupėse.

Didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistracinio saugumo tyrimo, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni RA sergantys pacientai, kuriems nustatytas bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys, ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis arba lygus 3x VNR, pastebėtas 6,01 %, 6,54 % ir 3,77 % pacientų, vartojusių atitinkamai 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, 10 mg tofacitinibo du kartus per parą ir TNF inhibitorių. AST aktyvumo padidėjimas, didesnis arba lygus 3x VNR, nustatytas atitinkamai 3,21 %, 4,57 % ir 2,38 % pacientų, vartojusių 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, tofacitinibo 10 mg du kartus per parą ir TNF inhibitorių.

Lipidai

Kontroliuojamuose dvigubai koduotuose RA klinikiniuose tyrimuose lipidų rodmenys (bendrasis cholesterolis, MTL cholesterolis, DTL cholesterolis, trigliceridai) pirmiausia buvo įvertinti praėjus 1 mėnesiui po gydymo tofacitinibu pradžios. Tuo laiku nustatytas rodmenų padidėjimas, kuris išliko stabilus ir toliau.

Lipidų rodmenų pokyčio nuo pirminio vertinimo iki tyrimo pabaigos (6–24 mėnesių) duomenų, gautų kontroliuojamuose RA tyrimuose, santrauka pateikta toliau:

- 12-ąjį mėnesį vidutinė MTL cholesterolio koncentracijos vertė padidėjo 15 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje ir 20 % – tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje, o 24-ąjį mėnesį ši vertė padidėjo 16 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje ir 19 % – tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje.
- 12-ąjį mėnesį vidutinė DTL cholesterolio vertė padidėjo 17 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje ir 18 % – tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje, o 24-ąjį

mėnesį ši vertė padidėjo 19 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje ir 20 % – tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje.

Nutraukus gydymą tofacitinibu, lipidų vertės grįždavo į pirminio įvertinimo lygį.

Vidutinės MTL cholesterolio / DTL cholesterolio santykio vertės ir apolipoproteino B (ApoB) / ApoA1 santykio vertės tofacitinibu gydytiems pacientams iš esmės nepakito.

Kontroliuojamame RA klinikiniam tyrimo padidėjusias MTL cholesterolio ir ApoB vertes pavyko sumažinti iki prieš gydymą buvusių verčių paskyrus gydymą statinais.

Ilgalaikio saugumo RA tyrimų populiacijose lipidų rodmenų padidėjimas išliko panašus kaip nustatytasis kontroliuojamuose klinikiuose tyrimuose.

Didelio (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistracinio saugumo tyrimo, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni RA sergantys pacientai, kuriems nustatytas bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys, lipidų rodmenų pokyčiai nuo pirminio vertinimo iki 24 mėnesių apibendrinti toliau:

- 12-ąjį mėnesį vidutinė MTL cholesterolio koncentracijos vertė padidėjo atitinkamai 13,80 %, 17,04 % ir 5,50 % pacientams, vartojusiems 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, 10 mg tofacitinibo du kartus per parą ir TNF inhibitorių. 24-ąjį mėnesį ši vertė padidėjo atitinkamai 12,71 %, 18,14 % ir 3,64 %;
- 12-ąjį mėnesį vidutinė DTL cholesterolio vertė padidėjo atitinkamai 11,71 %, 13,63 % ir 2,82 % pacientams, vartojusiems 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, 10 mg tofacitinibo du kartus per parą ir TNF inhibitorių. 24-ąjį mėnesį ši vertė padidėjo atitinkamai 11,58 %, 13,54 % ir 1,42 %.

Miokardo infarktas

Reumatoidinis artritas

Atliekant didelį (N = 4 362) atsitiktinių imčių, poregistracinį saugumo tyrimą su 50 metų ir vyresniais RA sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, sergamumas nemirtinu miokardo infarktu (95 % PI) 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje buvo 0,37 (0,22, 0,57), 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 0,33 (0,19, 0,53), o TNF inhibitorių grupėje – 0,16 (0,07, 0,31) pacientų, patyrusių reiškinių per 100 sutartinių pacientų metų. Buvo pranešta apie kelis mirtinus miokardo infarkto atvejus, kurių dažniai buvo panašūs tofacitinibu gydytų pacientų grupėje, palyginti su TNF inhibitorių grupe (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Tyrimo metu 3 metus buvo stebima ne mažiau kaip 1 500 pacientų.

Piktybiniai dariniai, išskyrus NMOV

Reumatoidinis artritas

Atliekant didelį (N = 4 362) atsitiktinių imčių, poregistracinį saugumo tyrimą su 50 metų ir vyresniais RA sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, sergamumas plaučių vėžiu (95 % PI) 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje buvo 0,23 (0,12, 0,40), 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 0,32 (0,18, 0,51), o TNF inhibitorių grupėje – 0,13 (0,05, 0,26) pacientų, patyrusių reiškinių per 100 sutartinių pacientų metų (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Tyrimo metu 3 metus buvo stebima ne mažiau kaip 1 500 pacientų.

Sergamumas limfoma (95 % PI) 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje buvo 0,07 (0,02, 0,18), 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 0,11 (0,04, 0,24), o TNF inhibitorių grupėje – 0,02 (0,00, 0,10) pacientų, patyrusių reiškinių per 100 sutartinių pacientų metų (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus rekomenduojama stebėti pacientą, ar nepasireiškė nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų. Specifinio priešnuodžio tofacitinibo perdozavimo atveju nėra. Reikia taikyti simptominių ir palaikomąjį gydymą.

Farmakokinetiniai duomenys skiriant vienkartinės iki 100 mg (įskaitytinai) dozes sveikiems savanoriams rodo, kad daugiau kaip 95 % suvartotos dozės turėtų išsiskirti per 24 valandas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinės grupės – imunosupresantai, Janus kinazės (JAK) inhibitoriai, ATC kodas – L04AF01

Veikimo mechanizmas

Tofacitinibas – tai stiprus selektyvusis JAK grupės kinazių inhibitorius. Atliekant imunofermentinius tyrimus nustatyta, kad tofacitinibas slopina JAK1, JAK2, JAK3 ir kiek silpniau – TyK2. Be to, tofacitinibas ypač selektyviai veikia kitų žmogaus genomo kinazių atžvilgiu. Žmogaus ląstelėse tofacitinibas daugiausia slopina heterodimerinių citokinų receptorių signalų perdavimą per JAK3 ir (arba) JAK1 ir pasižymi funkciniu selektyvumu prieš citokinų receptorių, perduodančius signalus JAK2 poromis. Slopindamas JAK1 ir JAK3 tofacitinibas silpnina interleukinų (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) ir I bei II tipo interferonų signalų perdavimo mechanizmus ir taip moduliuoja imuninį bei uždegiminį atsaką.

Farmakodinaminis poveikis

Iki 6 mėnesių trukmės gydymas tofacitinibu RA sergantiems pacientams susietas su nuo dozės priklausomu cirkuliuojančių CD16/56+ natūraliųjų kilių (NK) ląstelių skaičiaus sumažėjimu, o maksimalus sumažėjimas apskaičiuotas maždaug po 8–10 savaičių nuo gydymo pradžios. Šie pokyčiai paprastai atsistatydavo per 2–6 savaites po gydymo nutraukimo. Gydymas tofacitinibu susietas su nuo dozės priklausomu B ląstelių skaičiaus padidėjimu. Cirkuliuojančių T limfocitų skaičiaus ir T limfocitų potipių (CD3+, CD4+ ir CD8+) pokyčiai buvo maži ir nenuoseklūs.

Po ilgalaikio gydymo (gydymo tofacitinibu trukmės mediana buvo maždaug 5 metai) CD4+ ir CD8+ ląstelių skaičiaus sumažėjimo mediana buvo atitinkamai 28 % ir 27 %, palyginti su pirminiu vertinimu. Nors iš pradžių trumpai pavartojus vaistinio preparato pastebėtas CD16/56+ NK ląstelių skaičiaus sumažėjimas, vėliau šio skaičiaus padidėjimo, palyginti su pirminiu vertinimu, mediana buvo 73 %. Ilgą laiką vartojant tofacitinibo, CD19+ B ląstelių skaičius daugiau nedidėjo. Visi šie limfocitų potipių pakitimai grįžo į pirminio vertinimo lygį kuriam laikui nutraukus gydymą. Sunkių arba oportunistinių infekcijų arba juostinės pūslelinės pasireiškimo ryšio su limfocitų potipių skaičiumi įrodymų nerasta (apie absoliučiojo limfocitų skaičiaus stebėjimą žr. 4.2 skyriuje).

Bendroji IgG, IgM ir IgA koncentracija serume per 6 mėnesių trukmės tofacitinibo vartojimą RA sergantiems pacientams kito mažai ir nepriklausomai nuo dozės; panašus procesas nustatytas ir placebo grupėje, todėl tai rodo, kad vaistinis preparatas neslopina sisteminio humoralinio imuniteto.

RA sergantiems pacientams vartojant tofacitinibo nustatytas staigus C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracijos serume sumažėjimas, išlikęs visą vaisto vartojimo laikotarpį. CRB koncentracijos pokytis, sukeltas gydymo tofacitinibu, iš dalies išliko 2 savaites po gydymo nutraukimo. Tai rodo, kad farmakodinaminis vaistinio preparato veikimas išlieka ilgiau nei jo pusėjimo trukmė.

Skiepijimo tyrimai

Kontroliuojamame klinikiniam tyrime su RA sergančiais pacientais, pradedančiais vartoti po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą arba placebo, asmenų, kuriems nustatytas atsakas į gripo vakciną, skaičius abeiose grupėse buvo panašus: tofacitinibo – 57 %, o placebo – 62 %. Asmenų, kuriems nustatytas atsakas į polisacharidinę pneumokokų vakciną, skaičius buvo toks: 32 % pacientų, vartojusių tofacitinibo ir MTX; 62 % vartojusių tik tofacitinibo; 62 % vartojusių tik MTX ir 77 % vartojusių placebo. Šių radinių klinikinė reikšmė nežinoma, tačiau panašūs rezultatai gauti ir atskirame skiepijimo gripo ir polisacharidinėmis pneumokokų vakcinomis tyrime su pacientais, ilgą laiką vartojančiais po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą.

Kontroliuojamas tyrimas atliktas su RA sergančiais pacientais, baziniam gydymui vartojančiais MTX ir paskiepytais gyvų susilpnintų pūslelinės (*Herpes*) virusų vakcina 2–3 savaites prieš pradedant 12 savaičių trukmės gydymo kursą po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą arba placebo. 6-ąją savaitę humoralinio ir ląstelinio atsako į VZV įrodymų nustatyta ir tofacitinibo, ir placebo grupėse. Šis atsakas buvo panašus į stebėtąjį sveikiems 50 metų amžiaus ir vyresniems savanoriams. Vieno paciento, kuris nebuvo sirgęs VZV infekcija ir kuriam nebuvo nustatyta antikūnų prieš VZV atliekant pirminį vertinimą, organizme per 16 parų po skiepijimo išplito vakcinoje naudota VZV padermė. Tofacitinibo vartojimas buvo nutrauktas ir pacientas pasveiko po gydymo standartinėmis antivirusiniais vaistinių preparatų dozėmis. Paskui tam pacientui nustatytas tvirtas, nors ir uždelstas, humoralinis ir ląstelinis atsakas į vakciną (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Reumatoidinis artritas

Tofacitinibo plėvele dengtų tablečių veiksmingumas ir saugumas vertinti atliekant 6 atsitiktinių imčių dvigubai koduotus kontroliuojamus daugiacentrius klinikinius tyrimus su vyresniais kaip 18 metų pacientais, kuriems aktyvus RA diagnozuotas pagal JAV Reumatologijos kolegijos (angl. *American College of Rheumatology*, ACR) kriterijus. 8 lentelėje pateikiama informacija apie atitinkamą tyrimo struktūrą ir populiacijos savybes.

8 lentelė. III fazės po 5 mg ir po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą dozių klinikiniai tyrimai su RA sergančiais pacientais

Tyrimai	I tyrimas („ORAL Solo“)	II tyrimas („ORAL Sync“)	III tyrimas („ORAL Standard“)	IV tyrimas („ORAL Scan“)	V tyrimas („ORAL Step“)	VI tyrimas („ORAL Start“)	VII tyrimas („ORAL Strategy“)
Populiacija	NA į LMV	NA į LMV	NA į MTX	NA į MTX	NA į TNFi	Negydyti MTX ^a	NA į MTX
Kontrolinė grupė	Placebas	Placebas	Placebas	Placebas	Placebas	MTX	MTX, ADA
Bazinis gydymas	Jokio ^b	įsLMV	MTX	MTX	MTX	Jokio ^b	3 lygiagrečios grupės: • tofacitinibo monoterapija • tofacitinibas + MTX • ADA + MTX

Tyrimai	I tyrimas („ORAL Solo“)	II tyrimas („ORAL Sync“)	III tyrimas („ORAL Standard“)	IV tyrimas („ORAL Scan“)	V tyrimas („ORAL Step“)	VI tyrimas („ORAL Start“)	VII tyrimas („ORAL Strategy“)
Pagrindinės ypatybės	Monoterapija	Įvairūs įsLMV	Veiklusis palyginamas su preparatas (ADA)	Rentgenograma	NA į TNFi	Monoterapija, veiklusis palyginamas su preparatais (MTX), rentgenograma	Tofacitinibas su MTX ir be jo, palyginti su gydymu ADA su MTX
Gydytų pacientų skaičius	610	792	717	797	399	956	1 146
Bendroji tyrimo trukmė	6 mėnesiai	1 metai	1 metai	2 metai	6 mėnesiai	2 metai	1 metai
Jungtinės pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys ^c	3 mėnuo: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ENG) <2,6	6 mėnuo: ACR20 DAS28-4(ENG) <2,6 3 mėnuo: HAQ-DI	6 mėnuo: ACR20 DAS28-4(ENG) <2,6 3 mėnuo: HAQ-DI	6 mėnuo: ACR20 mBŠR DAS28-4(ENG) <2,6 3 mėnuo: HAQ-DI	3 mėnuo: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ENG) <2,6	6 mėnuo: mBŠR ACR70	6 mėnuo: ACR50
Privalomojo placebo pakeitimo po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo doze du kartus per parą laikas	3 mėnuo	6 mėnuo (placebą vartojantys asmenys, kuriems sutinusių ir skausmingų sąnarių rodikliai pagerėjo <20 %, pradėjo vartoti tofacitinibo 3-įjį mėnesį)			3 mėnuo	NT	NT

^a. ≤3 dozių per savaitę (anksčiau nevartoję MTX).

^b. Buvo leidžiama vartoti vaistinius preparatus nuo maliarijos.

^c. Jungtinės pagrindinės vertinamosios baigtys yra tokios: vidutinis mBŠR pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu; asmenų, pasiekusių ACR20 arba ACR70 atsaką, dalis procentais; vidutinis HAQ-DI pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu; asmenų, pasiekusių DAS28-4(ENG) <2,6 būklę (remisiją), dalis procentais. mBŠR = modifikuotas bendrasis Šarpo (*Sharp*) rodiklis; ACR20(70) = ≥20 % (≥70 %) pagerėjimas pagal JAV Reumatologijos kolegijos (angl. ACR) skalę; DAS28 = ligos aktyvumo rodiklis pagal 28 sąnarius (angl. *Disease Activity Score*); ENG = eritrocitų nusėdimo greitis; HAQ-DI = negalios rodiklis pagal sveikatos būklės vertinimo klausimyną (angl. *Health Assessment Questionnaire - Disability Index*); LMV = ligos eigą modifikuojantys vaistai; NA = nepakankamas atsakas; įsLMV = įprastiniai sintetiniai LMV; TNFi = tumor nekrozės faktoriaus inhibitorius; NT = netaikoma, ADA = adalimumabas, MTX = metotreksatas

Klinikinis atsakas

Atsakas pagal ACR

Tofacitinibu gydytų pacientų, pasiekusių ACR20, ACR50 ir ACR70 atsaką tyrimuose „ORAL Solo“, „ORAL Sync“, „ORAL Standard“, „ORAL Scan“, „ORAL Step“, „ORAL Start“ ir „ORAL Strategy“, dalis procentais pateikta 9 lentelėje. Visuose tyrimuose pacientams, gydytiems po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, 3-įjį ir 6-ąjį mėnesį statistiškai reikšmingai pagerėjo ACR20, ACR50

ir ACR70 atsako rodikliai, palyginti su placebo poveikiu (arba palyginti su MTX tyrime „ORAL Start“).

Atliekant „ORAL Strategy“ atsakas į gydymą po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą + MTX skaitine prasme buvo panašus, palyginti su 40 mg adalimumabo + MTX, ir abiem šiais režimais gauti aukštesni skaitiniai rezultatai, nei skiriant po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą.

Gydymo poveikis pacientams buvo panašus nepaisant reumatoidinio faktoriaus buvimo, amžiaus, lyties, rasės ar ligos būklės. Poveikis pasireiškė greitai (tyrimuose „ORAL Solo“, „ORAL Sync“ ir „ORAL Step“ jau 2-ąją savaitę) ir atsako mastas tęsiant gydymą didėjo. Visuose tyrimuose pacientams, gydytiems po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, didėjo ne tik bendrasis atsako rodiklis pagal ACR, bet ir, palyginti su pirminio vertinimo vertėmis, nuosekliai didėjo atskiri atsako pagal ACR komponentai: skausmingų ir sutinusių sąnarių skaičius; paciento ir gydytojo įvertintas bendrasis būklės įvertis; negalios rodiklis; skausmo įvertis ir CRB vertė, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo plius MTX arba kitus LMV.

9 lentelė. Pacientų, kuriems nustatytas atsakas pagal ACR, dalis (%)

„ORAL Solo“: nepakankamai reagavę į gydymą LMV					
Vertina- moji baigtis	Laikas	Placebas N = 122	Tofacitinibo monoterapija, po 5 mg du kartus per parą N = 241		Tofacitinibo monoterapija, po 10 mg du kartus per parą N = 243
ACR20	3 mėnuo	26	60***		65***
	6 mėnuo	NT	69		71
ACR50	3 mėnuo	12	31***		37***
	6 mėnuo	NT	42		47
ACR70	3 mėnuo	6	15*		20***
	6 mėnuo	NT	22		29
„ORAL Sync“: nepakankamai reagavę į gydymą LMV					
Vertina- moji baigtis	Laikas	Placebas + LMV (vienas arba keli) N = 158	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + LMV (vienas arba keli) N = 312		Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + LMV (vienas arba keli) N = 315
ACR20	3 mėnuo	27	56***		63***
	6 mėnuo	31	53***		57***
	12 mėnuo	NT	51		56
ACR50	3 mėnuo	9	27***		33***
	6 mėnuo	13	34***		36***
	12 mėnuo	NT	33		42
ACR70	3 mėnuo	2	8**		14***
	6 mėnuo	3	13***		16***
	12 mėnuo	NT	19		25
„ORAL Standard“: nepakankamai reagavę į gydymą MTX					
Vertina- moji baigtis	Laikas	Placebas	Tofacitinibo du kartus per parą + MTX		40 mg adalimumabo K2S + MTX
ACR20		N = 105	5 mg N = 198	10 mg N = 197	N = 199
	3 mėnuo	26	59***	57***	56***
	6 mėnuo	28	51***	51***	46**
	12 mėnuo	NT	48	49	48
ACR50	3 mėnuo	7	33***	27***	24***
	6 mėnuo	12	36***	34***	27**
	12 mėnuo	NT	36	36	33

ACR70	3 mėnuo	2	12**	15***	9*
	6 mėnuo	2	19***	21***	9*
	12 mėnuo	NT	22	23	17
„ORAL Scan“: nepakankamai reagavę į gydymą MTX					
Vertina- moji baigtis	Laikas	Placebas + MTX N = 156	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX N = 316	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX N = 309	
ACR20	3 mėnuo	27	55***	66***	
	6 mėnuo	25	50***	62***	
	12 mėnuo	NT	47	55	
	24 mėnuo	NT	40	50	
ACR50	3 mėnuo	8	28***	36***	
	6 mėnuo	8	32***	44***	
	12 mėnuo	NT	32	39	
	24 mėnuo	NT	28	40	
ACR70	3 mėnuo	3	10**	17***	
	6 mėnuo	1	14***	22***	
	12 mėnuo	NT	18	27	
	24 mėnuo	NT	17	26	
„ORAL Step“: nepakankamai reagavę į gydymą TNF inhibitoriais					
Vertina- moji baigtis	Laikas	Placebas + MTX N = 132	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX N = 133	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX N = 134	
ACR20	3 mėnuo	24	41*	48***	
	6 mėnuo	NT	51	54	
ACR50	3 mėnuo	8	26***	28***	
	6 mėnuo	NT	37	30	
ACR70	3 mėnuo	2	14***	10*	
	6 mėnuo	NT	16	16	
„ORAL Start“: anksčiau negydyti MTX					
Vertina- moji baigtis	Laikas	MTX N = 184	Tofacitinibo monoterapija, po 5 mg du kartus per parą N = 370	Tofacitinibo monoterapija, po 10 mg du kartus per parą N = 394	
ACR20	3 mėnuo	52	69***	77***	
	6 mėnuo	51	71***	75***	
	12 mėnuo	51	67**	71***	
	24 mėnuo	42	63***	64***	
ACR50	3 mėnuo	20	40***	49***	
	6 mėnuo	27	46***	56***	
	12 mėnuo	34	49**	55***	
	24 mėnuo	28	48***	49***	
ACR70	3 mėnuo	5	20***	26***	
	6 mėnuo	12	25***	37***	
	12 mėnuo	15	28**	38***	
	24 mėnuo	15	34***	37***	
„ORAL Strategy“: netinkamai reagavę į gydymą MTX					
Vertinamoj i baigtis	Laikas	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą N = 384	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX N = 376	Adalimumabas + MTX N = 386	
ACR20	3 mėn.	62,50	70,48†	69,17	

	6 mėn.	62,84	73,14†	70,98
	12 mėn.	61,72	70,21†	67,62
ACR50	3 mėn.	31,51	40,96†	37,31
	6 mėn.	38,28	46,01†	43,78
	12 mėn.	39,31	47,61†	45,85
ACR70	3 mėn.	13,54	19,41†	14,51
	6 mėn.	18,23	25,00†	20,73
	12 mėn.	21,09	28,99†	25,91

*p < 0,05; **p < 0,001; ***p < 0,0001, palyginti su placebo (palyginti su MTX tyrime „ORAL Start“);

†p < 0,05 – 5 mg tofacitinibo + MTX, palyginti su 5 mg tofacitinibo tyrime „ORAL Strategy“ (normalios p vertės be daugiųjų palyginimų korekcijos);

K2S = kas antrą savaitę; N = asmenų, kurių duomenys įtraukti į analizę, skaičius; ACR20 / ACR50 /

ACR70 = ≥20, 50, 70 % pagerėjimas pagal ACR skalę; NT = netaikoma; MTX = metotreksatas.

Atsakas pagal DAS28-4(ENG)

III fazės tyrimuose pacientų vidutinis ligos aktyvumo rodiklis (DAS28-4(ENG)) pirminio vertinimo metu buvo 6,1–6,7. DAS28-4(ENG) rodiklio sumažėjimas 3-įjį mėnesį, palyginti su pirminiu vertinimu (vidutinis pagerėjimas), pacientams, gydytiems po 5 mg doze du kartus per parą, siekė nuo 1,8 iki 2,0; o po 10 mg grupėje – nuo 1,9 iki 2,2; šio rodiklio sumažėjimas buvo reikšmingas palyginti su placebo gydytais pacientais (0,7–1,1). Pacientų, pasiekusių klinikinę remisiją pagal DAS28 (DAS28-4(ENG) < 2,6), dalis tyrimuose „ORAL Step“, „ORAL Sync“ ir „ORAL Standard“ nurodyta 10 lentelėje.

10 lentelė. Asmenų, pasiekusių DAS28-4(ENG) < 2,6 remisiją, skaičius (%) 3-įjį ir 6-ąjį mėnesiais

	Laikas	N	%
„ORAL Step“: nepakankamai reagavę į gydymą TNF inhibitoriais			
Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX	3 mėnuo	133	6
Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX	3 mėnuo	134	8*
Placebas + MTX	3 mėnuo	132	2
„ORAL Sync“: nepakankamai reagavę į gydymą LMV			
Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą	6 mėnuo	312	8*
Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą	6 mėnuo	315	11***
Placebas	6 mėnuo	158	3
„ORAL Standard“: nepakankamai reagavę į gydymą MTX			
Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX	6 mėnuo	198	6*
Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX	6 mėnuo	197	11***
Adalimumabas 40 mg s.c. K2S	6 mėnuo	199	6*
Placebas + MTX	6 mėnuo	105	1

*p < 0,05; ***p < 0,0001, palyginti su placebo; K2S = kas antrą savaitę; N = asmenų, kurių duomenys įtraukti į analizę, skaičius; DAS28 = ligos aktyvumo skalė pagal 28 sąnarius; ENG = eritrocitų nusėdimo greitis.

Radiografinis atsakas

Tyrimuose „ORAL Scan“ ir „ORAL Start“ sąnarių struktūros pažeidimo progresavimo slopinimas 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesiais buvo vertintas radiografiniu būdu ir išreikštas kaip vidutinis mBŠR ir jo komponentų, erozijos rodiklio ir sąnarinio tarpo siaurėjimo (STS) rodiklio pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu.

Tyrimuose „ORAL Scan“ skiriant po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą ir bazinį gydymą MTX, 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesiais nustatytas reikšmingai didesnis sąnarių struktūros pažeidimo slopinimas, palyginti su gydymu placebo plius MTX. Skiriant po 5 mg tofacitinibo dozę du kartus per parą ir MTX nustatytas

panašus poveikis vidutiniam struktūros pažaidos progresavimui (statistiškai nereikšmingas). Erozijų ir STS rodikliai atitiko bendruosius rezultatus.

Placebo plius MTX grupėje 6-ąjį mėnesį progresavimo (kai mBŠR pokytis lygus 0,5 arba mažesnis) radiografiškai nenustatyta 78 % pacientų, palyginti su 89 % ir 87 % pacientų, gydytų atitinkamai po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo (plius MTX) du kartus per parą (abu šie rezultatai reikšmingai geresni, palyginti su gydymu placebo plius MTX).

Tyrime „ORAL Start“ 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesį tofacitinibo monoterapija reikšmingai stipriau slopino sąnarių struktūros pažaidos progresavimą, palyginti su MTX, kaip parodyta 11 lentelėje. Šis poveikis išsilaikė ir 24-ąjį mėnesį. Erozijų ir STS rodiklių analizės atitiko bendruosius rezultatus.

MTX grupėje 6-ąjį mėnesį progresavimo radiografiškai nenustatyta 70 % pacientų, palyginti su 83 % ir 90 % pacientų, gydytų atitinkamai po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą. Abu šie rezultatai reikšmingai geresni, palyginti su gydymu MTX.

11 lentelė. Radiografiniai pokyčiai 6-ąjį ir 12-ąjį mėnesiais

„ORAL Scan“: nepakankamai reagavę į gydymą MTX					
	Placebas + MTX N = 139 Vidurkis (SN)^a	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX N = 277 Vidurkis (SN)^a	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo^b (PI)	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX N = 290 Vidurkis (SN)^a	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo^b (PI)
mBŠR ^c					
Pirminis vertinimas	33 (42)	31 (48)	–	37 (54)	–
6 mėnuo	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 mėnuo	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“: anksčiau negydyti MTX					
	MTX N = 168 Vidurkis (SN)^a	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą N = 344 Vidurkis (SN)^a	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vidutinis skirtumas, palyginti su MTX^d (PI)	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą, N = 368 Vidurkis (SN)^a	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą vidutinis skirtumas, palyginti su MTX^d (PI)
mBŠR ^c					
Pirminis vertinimas	16 (29)	20 (41)	–	19 (39)	–
6 mėnuo	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 mėnuo	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	–0,9 (–1,4; –0,4)	0,0 (1,5)	–1,3 (–1,8; –0,8)

^a SN = standartinis nuokrypis

^b Mažiausiųjų kvadratų skirtumas: tofacitinibas minus placebo (95 % PI = 95 % pasikliautinis intervalas)

^c 6-ojo ir 12-ojo mėnesio duomenys – tai vidutinis pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu

^d Mažiausiųjų kvadratų skirtumas: tofacitinibas minus MTX (95 % PI = 95 % pasikliautinis intervalas)

Atsakas pagal fizinę funkciją ir su sveikata susijusios išeitys

Tofacitinibo skiriant vieno arba kartu su MTX nustatytas fizinės funkcijos pagerėjimas vertinant pagal HAQ-DI. Pacientams, vartojusiems po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, nustatytas reikšmingai didesnis fizinės funkcijos pagerėjimas, palyginti su pirminiu vertinimu, nei placebo grupėje 3-ąjį mėnesį (tyrimai „ORAL Solo“, „ORAL Sync“, „ORAL Standard“ ir „ORAL Step“) bei 6-ąjį mėnesį (tyrimai „ORAL Sync“ ir „ORAL Standard“). Tyrimuose „ORAL Solo“ ir „ORAL Sync“ po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą vartojusiems pacientams jau 2-ąją savaitę

nustatytas reikšmingai didesnis fizinės funkcijos pagerėjimas, palyginti su placebo. HAQ-DI pokyčiai, palyginti su pirminiu vertinimu, nustatyti tyrimuose „ORAL Standard“, „ORAL Step“ ir „ORAL Start“, pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. Vidutinis HAQ-DI pokytis pagal MK, palyginti su pirminiu vertinimu, 3-įjį mėnesį

Placebas + MTX	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + MTX	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + MTX	Adalimumabas 40 mg K2S + MTX
„ORAL Standard“: nepakankamai reagavę į gydymą MTX			
N = 96	N = 185	N = 183	N = 188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
„ORAL Step“: nepakankamai reagavę į gydymą TNF inhibitoriais			
N = 118	N = 117	N = 125	NT
-0,18	-0,43***	-0,46***	NT
Placebas + LMV (vienas arba keli)	Tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą + LMV (vienas arba keli)	Tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą + LMV (vienas arba keli)	
„ORAL Sync“: nepakankamai reagavę į gydymą LMV			
N = 147	N = 292	N = 292	NT
-0,21	-0,46***	-0,56***	NT

*** $p < 0,0001$; tofacitinibas, palyginti su placebo MTX; MK = mažiausieji kvadratai, N = pacientų skaičius, K2S = kas antrą savaitę, NT = netaikoma; HAQ-DI = negalios rodiklis pagal sveikatos būklės vertinimo klausimyną

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo įvertinta atlikus trumpąją sveikatos būklės apklausą (angl. *Short Form* (SF) 36). Pacientams, tyrimuose „ORAL Solo“, „ORAL Scan“, „ORAL Step“ vartojusiems po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, 3-įjį mėnesį nustatytas reikšmingai didesnis nei placebo grupėje būklės visose 8 skalės srityse pagerėjimas ir pagerėjimas pagal fizinių komponentų suvestinės bei psichinių komponentų suvestinės rodiklius, palyginti su pirminiu vertinimu. Tyrime „ORAL Scan“ vidutinis pagerėjimas pagal SF-36 tofacitinibu gydytiems pacientams išliko iki 12 mėnesių.

Nuovargio pagerėjimas visuose tyrimuose 3-įjį mėnesį vertintas pagal lėtinių ligų gydymo funkcinio vertinimo nuovargio atžvilgiu (angl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-F) skalę. Visuose 5 tyrimuose pacientams, vartojusiems po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, nustatytas reikšmingai didesnis nuovargio įverčio pagerėjimas, palyginti su pirminiu vertinimu, nei placebo grupėje. Tyrimuose „ORAL Standard“ ir „ORAL Scan“ vidutinis pagerėjimas pagal FACIT-F skalę tofacitinibu gydytiems pacientams išliko iki 12 mėnesių.

Miego kokybės pagerėjimas visuose tyrimuose 3-įjį mėnesį buvo vertinamas pagal medicininių išeičių miego atžvilgiu vertinimo (angl. *Medical Outcomes Study-Sleep*, MOS-Sleep) miego sutrikimų I ir II rodiklių suvestinės skales. Tyrimuose „ORAL Sync“, „ORAL Standard“ ir „ORAL Scan“ pacientams, vartojusiems po 5 mg arba po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, nustatytas reikšmingai didesnis pagerėjimas pagal abi skales, palyginti su pirminiu vertinimu, nei placebo grupėje. Tyrimuose „ORAL Standard“ ir „ORAL Scan“ vidutinis pagerėjimas pagal abi skales tofacitinibu gydytiems pacientams išliko iki 12 mėnesių.

Klinikinio atsako trukmė

Tyrimuose, trukusiųose iki dvejų metų, poveikio trukmė vertinta pagal ACR20, ACR50, ACR70 atsako rodiklius. Pokytis pagal HAQ-DI vidurkį ir DAS28-4(ENG) išliko abejose gydymo tofacitinibu grupėse iki tyrimų pabaigos.

Gydymo tofacitinibu veiksmingumo išlikimo iki 5 metų įrodymai taip pat gauti atsitiktinių imčių poregistracinio saugumo tyrime, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni RA sergantys pacientai, kuriems nustatytas bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys, taip pat ir baigtame atvirajame ilgalaikiam stebėjimo iki 8 metų tyrime.

Ilgalaikiai kontroliuojami saugumo duomenys

Tyrimas „ORAL Surveillance“ (A3921133) buvo didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių, veiklią medžiagą kontroliuojamas poregistracinis saugumo stebėjimo tyrimas su 50 metų amžiaus ir vyresniais reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, turinčiais bent vieną papildomą kardiovaskulinės rizikos veiksni (KV rizikos veiksniai apibūdinti taip: cigarečių rūkymas tyrimo laikotarpiu; hipertenzijos diagnozė; cukrinis diabetas; šeiminė ankstyvos širdies vainikinių arterijų ligos anamnezė; vainikinių arterijų ligos anamnezė, įskaitant atliktą revaskuliarizacijos procedūrą; vainikinių arterijų šuntavimas; miokardo infarktas; širdies veiklos sustojimas; nestabili krūtinės angina; ūminis koronarinis sindromas ir su RA susijusi liga už sąnarių ribų (pvz., mazgeliai, Sjogreno (*Sjögren*) sindromas, lėtinės ligos sukelta anemija, ligos apraiškos plaučiuose)). Dauguma (daugiau kaip 90 %) tofacitinibu gydytų pacientų tuo metu rūkė arba anksčiau rūkė ilgiau kaip 10 metų, o rūkymo metų mediana atitinkamai siekė 35,0 ir 39,0 metų. Įtraukimo į tyrimą metu pacientai turėjo vartoti pastovią metotreksato dozę; tyrimo laikotarpiu buvo leidžiama koreguoti dozę.

Pacientai atsitiktinių imčių atviruoju būdu santykiu 1:1:1 paskirti vartoti po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą arba TNF inhibitorių (kaip TNF inhibitoriaus skirta 50 mg etanercepto vieną kartą per savaitę arba 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę). Papildomos pirminės vertinamosios baigtys buvo nepriklausomų vertintojų nustatyta piktybinė liga (išskyrus NMOV) ir nepriklausomų vertintojų nustatyti didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai (DNKVR) reiškiniai; kaupiamoji sergamumo reikšmė ir statistiniai vertinamųjų baigčių vertinimo rezultatai buvo koduoti. Šis tyrimas buvo tai atsižvelgiant į atvejus atliekamas tyrimas, kurį vykdant taip pat reikėjo 3 metus stebėti ne mažiau kaip 1 500 pacientų. Tyrimo gydymas po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą nutrauktas ir pacientai perkelti į po 5 mg du kartus per parą grupę dėl signalo apie nuo dozės priklausomus venų tromboembolijos (VTE) reiškinius. Pacientų, kurie vartojo po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupės duomenys, surinkti prieš keičiant vaistinio preparato dozę ir po to, buvo analizuojami atsitiktinių imčių metu sudarytoje gydymo grupėje.

Šis tyrimas neatitiko ne prastesnio poveikio kriterijaus, taikyto atliekant pirminį kombinuotų tofacitinibo dozių ir TNF inhibitoriaus palyginimą, nes viršutinė 95 % PI SR riba buvo didesnė už iš anksto nustatytą 1,8 ne prastesnio poveikio kriterijų nepriklausomų vertintojų nustatytiems DNKVR ir piktybinėms ligoms, išskyrus NMOV.

Nepriklausomų vertintojų nustatyti DNKVR, nepriklausomų vertintojų nustatytos piktybinės ligos, išskyrus NMOV, ir atrinkti kiti atvejai pateikiami toliau.

DNKVR (įskaitant miokardo infarktą) ir venų tromboembolija (VTE)

Tofacitinibu gydytų pacientų grupėje nustatyta daugiau mirtimi nepasibaigusio miokardo infarkto atvejų, palyginti su TNF inhibitoriais. Pacientams, gydytiems tofacitinibu, stebėtas nuo dozės priklausomas VTE atvejų skaičiaus padidėjimas, palyginti su gydymu TNF inhibitoriumi (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

13 lentelė. DNKVR, miokardo infarkto bei venų tromboembolijos dažnio rodiklis ir santykinė rizika

	Du kartus per parą vartojama 5 mg tofacitinibo dozė	Du kartus per parą vartojama 10 mg tofacitinibo dozė ^a	Visas tofacitinibas ^b	TNF inhibitorius (TNFi)
DNKVR^c				
DR (95 % PI) 100 PM	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
Mirtinas MI^c				
DR (95 % PI) 100 PM	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	0,00 (0,00, Beg)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
Nemirtinas MI^c				
DR (95 % PI) 100 PM	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
VTE^d				
DR (95 % PI) 100 PM	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
PE^d				
DR (95 % PI) 100 PM	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
GVT^d				
DR (95 % PI) 100 PM	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

^a Į du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo grupę įtraukti pacientų, kuriems dėl tyrimo pakeitimų du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo dozė buvo pakeista į du kartus per parą vartojamo 5 mg tofacitinibo dozę, duomenys.

^b Kombinuotos du kartus per parą vartojamo 5 mg ir 10 mg tofacitinibo dozės.

^c Atsižvelgiant į reiškinius, kurie pasireiškia gydymo metu arba per 60 dienų nuo gydymo nutraukimo.

^d Atsižvelgiant į reiškinius, kurie pasireiškia gydymo metu arba per 28 dienas nuo gydymo nutraukimo.

Santrumpos. DNKVR = didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai reiškiniai, MI = miokardo infarktas, VTE = venų tromboembolija, PE = plaučių embolija, GVT = giliųjų venų trombozė, TNF = tumoro nekrozės faktorius, DR = dažnio rodiklis, SR = santykinė rizika, PI = pasikliautinasis intervalas, PM = paciento metai, Beg = begalybė

Naudojant daugiavariantį Cox'o modelį ir atliekant atgalinę atranką buvo nustatyti šie MI (mirtino ir nemirtino) pasireišimo prognoziniai veiksniai: amžius ≥ 65 metai, vyriškoji lytis, rūkymas arba ankstesnis rūkymas, diabetas ir vainikinių arterijų liga (įskaitant miokardo infarktą, koronarinę širdies ligą, stabilią krūtinės anginą arba vainikinių arterijų procedūras) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Piktybiniai dariniai

Tofacitinibu gydytų pacientų grupėje nustatyta daugiau piktybinių darinių, išskyrus NMOV, ypač padažnėjo plaučių vėžio limfomos ir NMOV atvejų, palyginti su TNF inhibitoriais.

14 lentelė. Piktybinių ligų^a dažnio rodiklis ir santykinė rizika

	Du kartus per parą vartojama 5 mg tofacitinibo dozė	Du kartus per parą vartojama 10 mg tofacitinibo dozė ^b	Visas tofacitinibas ^c	TNF inhibitorius (TNFi)
Piktybiniai dariniai, išskyrus NMOV				
DR (95 % PI) 100 PM	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Plaučių vėžys				
DR (95 % PI) 100 PM	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Limfoma				
DR (95 % PI) 100 PM	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
NMOV				
DR (95 % PI) 100 PM	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

^a Piktybinės ligos, išskyrus NMOV, plaučių vėžys ir limfoma, pateiktos atsižvelgiant į reiškinius, kurie pasireiškia gydymo metu arba po gydymo nutraukimo iki tyrimo pabaigos. NMOV atvejai pateikti atsižvelgiant į reiškinius, kurie pasireiškia gydymo metu arba per 28 dienas po gydymo nutraukimo.

^b Į du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo grupę įtraukti pacientų, kuriems dėl tyrimo pakeitimų du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo dozė buvo pakeista į du kartus per parą vartojamo 5 mg tofacitinibo dozę, duomenys.

^c Kombinuotos du kartus per parą vartojamo 5 mg ir 10 mg tofacitinibo dozės.

Santrumpos. NMOV = nemelanominis odos vėžys, TNF = tumor nekrozės faktorius, DR = dažnio rodiklis, SR = santykinė rizika, PI = pasikliautinis intervalas, PM = paciento metai

Naudojant daugiavariantį Cox'o modelį ir atliekant atgalinę atranką buvo nustatyti šie piktybinių darinių, išskyrus NMOV, pasireiškimo prognoziniai veiksniai: amžius ≥ 65 metai ir rūkymas arba ankstesnis rūkymas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Mirtingumas

Padidėjęs mirtingumas stebėtas tofacitinibu gydytiems pacientams, palyginti su gydytais TNF inhibitoriais. Dažniausia mirštamumo priežastis buvo kardiovaskuliniai reiškiniai, infekcijos ir piktybinės ligos.

15 lentelė. Mirtingumo dažnio rodiklis ir santykinė rizika^a

	5 mg tofacitinibo du kartus per parą	10 mg tofacitinibo du kartus per parą ^b	Visas tofacitinibas ^c	TNF inhibitorius (TNFi)
Mirtingumo (visos priežastys)				
DR (95 % PI) 100 PM	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Mirtinos infekcijos				
DR (95 % PI) 100 PM	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Mirtini KV reiškiniai				
DR (95 % PI) 100 PM	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Mirtinos piktyvinės ligos				
DR (95 % PI) 100 PM	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)

	5 mg tofacitinibo du kartus per parą	10 mg tofacitinibo du kartus per parą^b	Visas tofacitinibas^c	TNF inhibitorius (TNFi)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Beg)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Atsižvelgiant į reiškinius, kurie pasireiškia gydymo metu arba per 28 paras nuo gydymo nutraukimo.

^b Į du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo grupę įtraukti pacientų, kuriems dėl tyrimo pakeitimų du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo dozė buvo pakeista į du kartus per parą vartojamo 5 mg tofacitinibo dozė, duomenys.

^c Jungtiniai du kartus per parą vartojamo 5 mg ir 10 mg tofacitinibo dozių duomenys.

Santrumpos: TNF = tumoro nekrozės faktorius, DR = dažnio rodiklis, SR = santykinė rizika, PI = pasikliautinis intervalas, PM = paciento metai, KV = kardiovaskulinis, Beg = begalybė

Psoriazinis artritas

Tofacitinibo plėvele dengtų tablečių saugumas ir veiksmingumas įvertinti 2 atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais III fazės tyrimais su suaugusiais pacientais, sergančiais aktyviu PsA (turinčiais ≥ 3 sutinusius ir ≥ 3 skausmingus sąnarius). Pagal reikalavimus pacientams atrankos vizito metu turėjo būti nustatyta aktyvi plokštelinė psoriazė. Abiejų tyrimų pirminės vertinamosios baigtys buvo atsako pagal ACR20 dažnis ir HAQ-DI pokytis nuo pirminio vertinimo 3-įjį mėnesį.

Tyrimė PsA-I (OPAL BROADEN) vertinti 422 pacientai, nepakankamai reagavę į ankstesnį gydymą (dėl neveiksmingumo arba netoleravimo) įsLMV (92,7 % pacientų buvo vartoję MTX); 32,7 % šiame tyrimė dalyvavusių pacientų nepakankamai reagavo į gydymą > 1 įsLMV arba 1 įsLMV ir taikiniu sintetiniu LMV (tsLMV). OPAL BROADEN tyrimė neleista dalyvauti asmenims, anksčiau vartojusiems TNF inhibitorių. Visi pacientai kartu turėjo vartoti 1 įsLMV; 83,9 % pacientų kartu vartojo MTX, 9,5 % kartu vartojo sulfasalaziną ir 5,7 % kartu vartojo leflunomidą. Sirgimo PsA trukmės mediana buvo 3,8 metų. Pirminio vertinimo metu 79,9 % pacientų sirgo enteozitu, o 56,2 % – daktilitu. Pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti tiriamojo vaistinio preparato, 12 mėnesių vartojo tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą. Pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti placebo, 3-įjį mėnesį koduotu būdu paskirti į tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupę ir vaistinio preparato vartojo iki 12-ojo mėnesio. Pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti adalimumabą (kontrolės veikliąja medžiaga grupė), 12 mėnesių vartojo 40 mg šio vaistinio preparato, leidžiamo po oda kas 2 savaites.

Tyrimė PsA-II (OPAL BEYOND) vertinti 394 pacientai, nutraukę gydymą TNF inhibitoriumi dėl neveiksmingumo arba netoleravimo; 36,0 % jų nepakankamai reagavo į ankstesnį gydymą >1 biologiniu LMV. Visi pacientai kartu turėjo vartoti 1 įsLMV; 71,6 % pacientų kartu vartojo MTX, 15,7 % pacientų kartu vartojo sulfasalaziną ir 8,6 % pacientų kartu vartojo leflunomidą. Sirgimo PsA trukmės mediana buvo 7,5 metų. Pirminio vertinimo metu 80,7 % pacientų sirgo enteozitu, o 49,2 % – daktilitu. Pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti tiriamojo vaistinio preparato, 6 mėnesius vartojo tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą. Pacientai, atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti placebo, 3-įjį mėnesį koduotu būdu paskirti į tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą arba tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupę ir vaistinio preparato vartojo iki 6-ojo mėnesio.

Požymiai ir simptomai

Vartojant tofacitinibo, palyginti su placebo, 3-įjį mėnesį reikšmingai pagerėjo tam tikri PsA požymiai ir simptomai, įvertinti pagal ACR20 atsako kriterijus. Veiksmingumo rezultatai pagal svarbias vertinamąsias baigtis pateikti 16 lentelėje.

16 lentelė. PsA sergančių pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas, dalis procentais (%) ir vidutinis pokytis nuo pirminio vertinimo OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND tyrimuose

	Įprastinis sintetinis LMV Nepakankamas atsakas ^a (negydyti TNFi)			TNFi Nepakankamas atsakas ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Gydomoji grupė	Placebas	Tofacitinibo po 5 mg dukart per parą	Adalimumabas 40 mg s.c. K2S	Placebas	Tofacitinibo po 5 mg dukart per parą
N	105	107	106	131	131
ACR20					
3 mėn.	33 %	50 % ^{d,*}	52 % [*]	24 %	50 % ^{d,***}
6 mėn.	NT	59 %	64 %	NT	60 %
12 mėn.	NT	68 %	60 %	–	–
ACR50					
3 mėn.	10 %	28 % ^{e,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{e,*}
6 mėn.	NT	38 %	42 %	NT	38 %
12 mėn.	NT	45 %	41 %	–	–
ACR70					
3 mėn.	5 %	17 % ^{e,*}	19 % [*]	10 %	17 %
6 mėn.	NT	18 %	30 %	NT	21 %
12 mėn.	NT	23 %	29 %	–	–
ΔLEI ^f					
3 mėn.	–0,4	–0,8	–1,1 [*]	–0,5	–1,3 [*]
6 mėn.	NT	–1,3	–1,3	NT	–1,5
12 mėn.	NT	–1,7	–1,6	–	–
ΔDSR ^f					
3 mėn.	–2,0	–3,5	–4,0	–1,9	–5,2 [*]
6 mėn.	NT	–5,2	–5,4	NT	–6,0
12 mėn.	NT	–7,4	–6,1	–	–
PPSI75 ^g					
3 mėn.	15 %	43 % ^{d,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
6 mėn.	NT	46 %	55 %	NT	34 %
12 mėn.	NT	56 %	56 %	–	–

* Gydomo veiklią medžiaga nominalusis $p \leq 0,05$; ** nominalusis $p < 0,001$; *** nominalusis $p < 0,0001$, palyginti su placebo, 3-įjį mėnesį.

Santrumpos: KPP = kūno paviršiaus plotas; ΔLEI = Lidso (*Leeds*) entezito indekso pokytis nuo pirminio vertinimo; ΔDSR = daktilito sunkumo rodiklio pokytis nuo pirminio vertinimo; ACR20 / ACR50 / ACR70 = $\geq 20\%$, 50% , 70% pagerėjimas pagal JAV Reumatologijos kolegijos (angl. *American College of Rheumatology*, ACR) kriterijus; įsLMV = įprastinis sintetinis ligos eigą modifikuojantis vaistas; N = atsitiktinių imčių būdu atrinktų ir gydytų pacientų skaičius; NT = netaikoma, nes gydymo placebo duomenų po 3 mėnesių nėra: placebo vartojantys tiriamieji perėjo į tofacitinibo po 5 mg dukart per parą arba tofacitinibo po 10 mg dukart per parą grupes; s.c. K2S = po oda vieną kartą kas 2 savaites; TNFi = tumor nekrozės faktoriaus inhibitorius; PPSI = psoriazės ploto ir sunkumo indeksas; PPSI75 = $\geq 75\%$ PPSI pagerėjimas.

^a Nepakankamas atsakas į gydymą bent 1 įsLMV dėl neveiksmingumo ir (arba) netoleravimo.

^b Nepakankamas atsakas į gydymą bent 1 TNFi dėl neveiksmingumo ir (arba) netoleravimo.

^c OPAL BEYOND vyko 6 mėnesius.

^d Pasiektas bendrasis statistiškai reikšmingas rezultatas, kai $p \leq 0,05$ pagal iš anksto nustatytą mažinamojo testavimo procedūrą.

^e Pasiektas bendrasis statistiškai reikšmingas rezultatas pagal ACR (ACR50 ir ACR70), kai $p \leq 0,05$ pagal iš anksto nustatytą mažinamojo testavimo procedūrą.

^f Pacientams, kurių pirminio vertinimo rodiklis >0 .

^g Pacientams, kurių pirminio vertinimo KPP $\geq 3\%$, o PPSI >0 .

Ir TNF inhibitorių anksčiau nevartojusiems, ir nepakankamai į TNF inhibitorius reagavusiems tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupės pacientams 3-įjį mėnesį nustatytas reikšmingai didesnis ACR20 atsako dažnis, palyginti su placebo. Amžiaus, lyties, rasės, pirminio ligos aktyvumo ir PsA potipio kriterijai įtakos atsakui į gydymą tofacitinibu neturėjo. Pacientų, sergančių luošinančiuoju artritu (*Arthritis mutilans*) arba ašiniu spondiloartritu, skaičius buvo per mažas tinkamam vertinimui atlikti. Abiejų tyrimų metu tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėse jau 2-ąją savaitę (per

pirmąjį vertinimą po pirminio) nustatyti statistiškai reikšmingi ACR20 atsako dažniai, palyginti su placebo.

OPAL BROADEN tyrime 3-įjį mėnesį atsakas pagal minimalų ligos aktyvumą (MLA) nustatytas 26,2 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, 25,5 % adalimumabu ir 6,7 % placebo gydytų pacientų (gydymo tofacitinibu po 5 mg du kartus per parą rezultatas skyrėsi nuo placebo 19,5 % [95 % PI: 9,9; 29,1]). OPAL BEYOND tyrime 3-įjį mėnesį MLA nustatytas 22,9 % tofacitinibu po 5 mg du kartus per parą ir 14,5 % placebo gydytų pacientų, tačiau gydymo tofacitinibu po 5 mg du kartus per parą rezultatas nominaliojo statistinio reikšmingumo nepasiekė (gydymo rezultatas 3-įjį mėnesį skyrėsi nuo placebo 8,4 % [95 % PI: -1,0; 17,8]).

Radiografinis atsakas

OPAL BROADEN tyrime 12-ąjį mėnesį sąnarių struktūros pažeida vertinta radiografiškai pagal van der Heijde modifikuotą bendrąjį Šarpo rodiklį (angl. *modified Total Sharp Score*, mTSS) ir pacientų dalį, kuriems radiografiškai nustatytas progresavimas (mTSS padidėjimas nuo pirminio vertinimo daugiau kaip 0,5). 12-ąjį mėnesį 96 % pacientų, vartojusių tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, ir 98 % pacientų, vartojusių 40 mg adalimumabo, leidžiamo po oda kas 2 savaites, progresavimo radiografiškai nenustatyta (mTSS padidėjimas 0,5 balo arba mažiau nuo pirminio vertinimo).

Fizinė funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Fizinės funkcijos pagerėjimas matuotas pagal HAQ-DI. Pacientams, vartojusiems tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, 3-įjį mėnesį nustatytas didesnis fizinės funkcijos kriterijaus pagerėjimas ($p \leq 0,05$) nuo pirminio vertinimo, palyginti su placebo grupe (žr. 17 lentelę).

17 lentelė. HAQ-DI pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu, PsA tyrimuose OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND

Gydomoji grupė	HAQ-DI mažiausių kvadratų vidurkio pokytis, palyginti su pirminiu vertinimu				
	Įprastinis sintetinis LMV Nepakankamas atsakas ^a (negydyti TNFi)			TNFi Nepakankamas atsakas ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebas	Tofacitinibo po 5 mg dukart per parą	Adalimumabas 40 mg s.c. K2S	Placebas	Tofacitinibo po 5 mg dukart per parą
N	104	107	106	131	129
3 mėn.	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
6 mėn.	NT	-0,45	-0,43	NT	-0,44
12 mėn.	NT	-0,54	-0,45	NT	NT

* Gydymo veiklią medžiagą nominalusis $p \leq 0,05$; *** nominalusis $p < 0,0001$, palyginti su placebo, 3-įjį mėnesį.

Santrumpos: LMV = ligos eigą modifikuojantis vaistas; HAQ-DI = negalios rodiklis pagal sveikatos būklės vertinimo klausimyną; N = bendras į statistinę analizę įtrauktų pacientų skaičius; s.c. K2S = po odą kas 2 savaites; TNFi = tumorų nekrozės faktoriaus inhibitorius.

^a Nepakankamas atsakas į gydymą bent vienu įprastiniu sintetiniu LMV (išLMV) dėl neveiksmingumo ir (arba) netoleravimo.

^b Nepakankamas atsakas į gydymą bent vienu TNF inhibitoriumi (TNFi) dėl neveiksmingumo ir (arba) netoleravimo.

^c Pasiektas bendrasis statistiškai reikšmingas rezultatas, kai $p \leq 0,05$ pagal iš anksto nustatytą mažinamojo testavimo procedūrą.

Pasiekusiųjų atsaką pagal HAQ-DI dažnis (atsakas apibūdintas kaip $\geq 0,35$ sumažėjimas nuo pirminio vertinimo) 3-įjį mėnesį OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND tyrimuose buvo atitinkamai 53 % ir 50 % pacientų, vartojusių tofacitinibo 5 mg du kartus per parą, grupėje; atitinkamai 31 % ir 28 % pacientų, vartojusių placebo, grupėje ir 53 % pacientų, vartojusių 40 mg adalimumabo, leidžiamo po oda kas 2 savaites, grupėje (tik OPAL BROADEN).

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė vertinta pagal SF-36v2, o nuovargis – pagal FACIT-F.

Tyrimuose OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND pacientams, vartojusiems tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, 3-įjį mėnesį nustatytas didesnis pagerėjimas nuo pirminio vertinimo, palyginti su placebo, vertinant pagal SF-36v2 klausimyno fizinės funkcijos sritį, SF-36v2 klausimyno fizinės būklės komponentų suminį rodiklį ir FACIT-F rodiklius (nominalusis $p \leq 0,05$). Pagerėjimas nuo

pirminio vertinimo pagal SF-36v2 ir FACIT-F išliko 6-ąjį mėnesį (OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND) ir 12-ąjį mėnesį (OPAL BROADEN).

Tyrimuose OPAL BROADEN ir OPAL BEYOND pacientams, vartojusiems tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, nuo 2-osios savaitės (pirmojo vertinimo po pirminio) iki 3-iojo mėnesio nustatytas didesnis artrito sukeliama skausmo sumažėjimas (matuotas 0–100 balais pagal vaizdinę analoginę skalę) nuo pirminio vertinimo, palyginti su placebo (nominalusis $p \leq 0,05$).

Ankilozinis spondilitas

Į tofacitinibo klinikinės plėtros programą, skirtą veiksmingumui ir saugumui įvertinti, buvo įtrauktas vienas placebo kontroliuojamas patvirtinamasis tyrimas (tyrimas AS-I). Tyrimas AS-I buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas 48 savaitių trukmės gydymo klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 269 suaugę pacientai, kuriems buvo nepakankamas atsakas (nepakankamas klinikinis atsakas arba netoleravimas) į bent 2 NVPNU. Randomizuoti pacientai buvo gydomi tofacitinibu po 5 mg du kartus per parą arba placebo 16 dvigubai koduoto gydymo savaitių, po to visi buvo gydomi tofacitinibu po 5 mg du kartus per parą dar 32 savaites. Pacientai sirgo aktyvia liga, apibrėžta pagal Bath'o ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksą (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) ir nugaros skausmo balą (BASDAI 2 klausimas), kuris buvo didesnis arba lygus 4, nepaisant nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVPNU), kortikosteroidų arba LMV vartojimo.

Maždaug 7 % ir 21 % pacientų nuo pradinio vertinimo iki 16 savaitės kartu vartojo atitinkamai metotreksatą arba sulfasalaziną. Pacientams buvo leista vartoti stabilų mažą geriamųjų kortikosteroidų (8,6 % pacientų) ir (arba) NVPNU (81,8 % pacientų) dozę nuo pradinio vertinimo iki 48 savaitės. Dvidešimt dviejų procentų pacientų atsakas į 1 arba 2 TNF blokatorius buvo nepakankamas. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo įvertinti, kokia dalis pacientų 16 savaitę pasiekė ASAS20 atsaką.

Klinikinis atsakas

Pacientams, gydytiems tofacitinibu po 5 mg du kartus per parą, 16 savaitę ASAS20 ir ASAS40 atsakai pagerėjo daugiau nei placebo gavusiems pacientams (18 lentelė). Pacientams, vartojusiems tofacitinibo 5 mg du kartus per parą, atsakai išliko nuo 16 iki pat 48 savaitės.

18 lentelė. ASAS20 ir ASAS40 atsakai 16 savaitę, tyrimas AS-I

	Placebas (N = 136)	Tofacitinibas 5 mg du kartus per parą (N = 133)	Skirtumas nuo placebo (95 % PI)
ASAS20 atsakas*, %	29	56	27 (16, 38)**
ASAS40 atsakas*, %	13	41	28 (18, 38)**

* kontroliuojama I tipo klaida.

** $p < 0,0001$.

Tofacitinibo veiksmingumas buvo pademonstruotas bLMV nevartojusiems ir į TNF nepakankamą atsaką turėjusiems (NA) / bLMV gavusiems (ne NA) pacientams (19 lentelė).

19 lentelė. ASAS20 ir ASAS40 atsakai (%) 16 savaitę pagal gydymo istoriją, tyrimas AS-I

Ankstesnio gydymo istorija	Veiksmingumo vertinamoji baigtis					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebas N	Tofacitinib as 5 mg du kartus per parą N	Skirtumas nuo placebo (95 % PI)	Placebas N	Tofacitini bas 5 mg du kartus per parą N	Skirtumas nuo placebo (95 % PI)
bLMV nevartoję	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
TNFi-NA arba bLMV vartoję (ne NA)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

Ankstesnio gydymo istorija	Veiksmingumo vertinamoji baigtis					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebas N	Tofacitinibas 5 mg du kartus per parą N	Skirtumas nuo placebo (95 % PI)	Placebas N	Tofacitinibas 5 mg du kartus per parą N	Skirtumas nuo placebo (95 % PI)

ASAS20 = pagerėjimas, palyginti su tyrimo pradžia, $\geq 20\%$ ir ≥ 1 vieneto padidėjimas bent 3 srityse pagal skalę nuo 0 iki 10, o likusiose srityse – pablogėjimo $\geq 20\%$ ir ≥ 1 vieneto nebuvimas; ASAS40 = pagerėjimas, palyginti su tyrimo pradžia, $\geq 40\%$ ir ≥ 2 vienetais bent 3 srityse pagal skalę nuo 0 iki 10, o likusiose srityse jokio pablogėjimo; bLMV = biologinis ligos eigą modifikuojantis vaistinis preparatas nuo reumato; PI = pasikliautinas intervalas; Ne NA = ne nepakankamas atsakas; TNFi-NA = nepakankamas atsakas į naviko nekrozės faktoriaus inhibitorių.

Kaip parodyta 20 lentelėje, 16-ąją savaitę tofacitinibo 5 mg du kartus per parą grupėje atsako pagal ASAS komponentus ir kitų ligos aktyvumo rodiklių pagerėjimas buvo didesnis nei placebo grupėje. Pacientams, vartojusiems tofacitinibo 5 mg du kartus per parą, pagerėjimas išliko nuo 16 iki pat 48 savaitės.

20 lentelė. ASAS komponentai ir kiti ligos aktyvumo rodikliai 16-ąją savaitę, tyrimas AS-I

	Placebas (N = 136)		Tofacitinibas 5 mg du kartus per parą (N = 133)		Skirtumas nuo placebo (95 % PI)
	Tyrimo pradžia (vidurkis)	16-oji savaitė (MKV pokytis nuo tyrimo pradžios)	Tyrimo pradžia (vidurkis)	16-oji savaitė (MKV pokytis nuo tyrimo pradžios)	
ASAS komponentai					
- Paciento bendras ligos aktyvumo vertinimas (0– 10) ^{a,*}	7,0	–0,9	6,9	–2,5	–1,6 (–2,07, – 1,05)**
- Bendras stuburo skausmas (0– 10) ^{a,*}	6,9	–1,0	6,9	–2,6	–1,6 (–2,10, – 1,14)**
- BASFI (0–10) ^{b,*}	5,9	–0,8	5,8	–2,0	–1,2 (–1,66, – 0,80)**
- Uždegimas (0– 10) ^{c,*}	6,8	–1,0	6,6	–2,7	–1,7 (–2,18, – 1,25)**
BASDAI balas ^d	6,5	–1,1	6,4	–2,6	–1,4 (–1,88, – 1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	–0,1	4,5	–0,6	–0,5 (–0,67, – 0,37)**
djCRB ^{f,*} (mg/dl)	1,8	–0,1	1,6	–1,1	–1,0 (–1,20, – 0,72)**
ASDAScrb ^{g,*}	3,9	–0,4	3,8	–1,4	–1,0 (–1,16, – 0,79)**

* kontroliuojama I tipo klaida.

** $p < 0,0001$.

^a Vertinama pagal skaitinę vertinimo skalę, kurioje 0 = neaktyvi arba jokio skausmo, 10 = labai aktyvi arba stipriausias skausmas.

^b Bath'o ankilozinio spondilito funkcinis indeksas, vertinamas pagal skaitinę vertinimo skalę, kurioje 0 = lengva, o 10 = neįmanoma.

^c Uždegimas – tai dviejų pacientų pateiktų savarankiškų sąstingio vertinimų pagal BASDAI vidurkis.

^d Bath'o ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indekso bendrasis balas.

^e Bath'o ankilozinio spondilito metrologijos indeksas.

^f Didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas.

^g Ankilozinio spondilito ligos aktyvumo rodiklis su C reaktyviuoju baltymu.

MKV = mažiausių kvadratų vidurkis

Kiti su sveikata susiję rezultatai

Pacientams, gydytiems tofacitinibu po 5 mg du kartus per parą, 16-ąją savaitę, palyginti su tyrimo pradžia, labiau pagerėjo gyvenimo kokybės sergant ankiloziniu spondilitu (ASQoL) balas (–4,0 palyginti su –2,0) ir funkcinio lėtinės ligos terapijos vertinimo – nuovargio (FACIT-F) bendras balas (6,5 palyginti su 3,1), palyginti su placebo gydytais pacientais ($p < 0,001$). Pacientams, gydytiems tofacitinibu po 5 mg du kartus per parą, 16-ąją savaitę, palyginti su tyrimo pradžia, fiksuoti geresni Trumposios sveikatos apklausos 2 versijos (SF-36v2) Fizininių komponentų suvestinės (PCS) srities rodikliai, palyginti su placebo gydytų pacientų rodikliais.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti tofacitinibo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis jaunatvinio idiopatinio artrito ir opinio kolito indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Per burną suvartojus tofacitinibo 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletę, smailinė koncentracija plazmoje susidaro po 4 valandų, o pusėjimo trukmė siekia ~6 valandas. Pusiausvirosios būsenos koncentracija pasiekama per 48 valandas, vartojant vieną kartą per parą vaistinis preparatas praktiškai nesikaupia. Tofacitinibo pusiausvirosios būsenos AUC ir C_{max} vartojant 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletę vieną kartą per parą atitinka tofacitinibo 5 mg plėvele dengtų tablečių, vartojamų du kartus per parą, rodiklius.

Absorbcija ir pasiskirstymas

Tofacitinibo 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletę vartojant kartu su riebiu maistu AUC nepakito, o C_{max} padidėjo 27 %.

Suleidus į veną preparato pasiskirstymo tūris siekia 87 l. Maždaug 40 % kraujyje esančio tofacitinibo susijungia su plazmos baltymais. Daugiausia tofacitinibo jungiasi su albuminu ir, atrodo, jis nesijungia su α 1-rūgšties glikoproteinu. Tofacitinibas tolygiai pasiskirsto eritrocituose ir plazmoje.

Biotransformacija ir eliminacija

Tofacitinibo klirenso mechanizmai yra tokie: maždaug 70 % pirminio vaistinio preparato metabolizuojama kepenyse, o 30 % pašalinama per inkstus. Pagrindinis tofacitinibo metabolizmo mediatorius yra CYP3A4 ir šiek tiek prisideda CYP2C19. Žmonių tyrime su radioaktyviai žymėta medžiaga daugiau kaip 65 % viso kraujyje nustatyto radioaktyvumo priskirta nepakitusiai veikliajai medžiagai, o likę 35 % – 8 metabolitams, kurių kiekvienam priskirta mažiau kaip po 8 % viso radioaktyvumo. Visi metabolitai stebėti įvairių rūšių gyvūnų organizmuose; manoma, kad jų JAK1 / JAK3 slopinamoji geba sudaro mažiau kaip 1/10 tofacitinibo gebos. Stereocheminės konversijos įrodymų žmonių tyrimuose nenustatyta. Tofacitinibo farmakologinis veikimas priskirtinas pirminei molekulei. *In vitro*, tofacitinibas yra MDR1 substratas, bet ne krūties vėžiui atspariems proteinams (BCRP), OATP1B1/1B3 ar OCT1/2.

Farmakokinetika pacientų organizmuose

CYP fermentai RA sergančių pacientų organizme dėl lėtinio uždegimo veikia silpniau. RA sergantiems pacientams per burną vartojamo tofacitinibo klirensas per laiką nekinta. Tai rodo, kad gydymas tofacitinibu CYP fermentų aktyvumo nesunormalina.

RA sergančių pacientų populiacijos FK analizė parodė, kad tofacitinibo sisteminė ekspozicija (AUC) esant kraštutinėms kūno masės vertėms (40 kg ir 140 kg) yra panaši (5 % ribose) į nustatytąją 70 kg sveriančiam pacientui. Apskaičiuota, kad senyviems 80 metų amžiaus pacientams AUC rodiklis bus mažiau kaip 5 % didesnis nei vidutiniam 55 metų amžiaus pacientui. Apskaičiuota, kad moterims AUC rodiklis yra 7 % mažesnis nei vyrams. Turimi duomenys taip pat parodė, kad didelių tofacitinibo AUC skirtumų vaistinio preparato vartojant baltaodžiams, juodaodžiams ir azijiečiams nėra. Nustatyta beveik tiesinė preparato pasiskirstymo tūrio priklausomybė nuo kūno masės, todėl mažiau sveriantiems pacientams didžiausioji koncentracija ($C_{\max}$) yra didesnė, o mažiausioji koncentracija ($C_{\min}$) – mažesnė, tačiau šis skirtumas kliniškai reikšmingu nelaikomas. Apskaičiuotasis kintamumas lyginant tofacitinibo AUC atskiriems asmenims (kintamumo koeficientas procentais) siekia maždaug 27 %.

Pacientų, sergančių aktyviu PsA ar AS, populiacijos duomenų FK analizės rezultatai atitiko atliktos analizės su RA sergančių pacientų duomenimis rezultatus.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Asmenims, kuriems yra lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.), vidutinis (kreatinino klirensas 30–49 ml/min.) ir sunkus (kreatinino klirensas <30 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, AUC rodiklis atitinkamai buvo 37 %, 43 % ir 123 % didesnis nei nustatytas asmenims, kurių inkstų funkcija normali (žr. 4.2 skyrių). Asmenims, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), dializė bendrąjį tofacitinibo klirensą įtakojo santykinai mažai. Po vienos 10 mg dozės vartojimo vidutinis AUC rodiklis asmenims, sergantiems GSIL, remiantis koncentracija, išmatuota dieną, kai neatliekama dializė, buvo maždaug 40 % (90 % pasikliautinasis intervalas: 1,5–95 %) didesnis palyginti su šiuo rodikliu asmenims, kurių inkstų funkcija normali. Klinikinių tyrimų metu tofacitinibo poveikis nebuvo vertintas pacientams, kuriems pirminio vertinimo kreatinino klirenso vertės (apskaičiuotos pagal Kokcrofto ir Golto (*Cockcroft-Gault*) lygtį) buvo mažesnės kaip 40 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Asmenims, kuriems yra lengvas (*Child Pugh A*) ir vidutinis (*Child Pugh B*) kepenų funkcijos sutrikimas, AUC rodiklis atitinkamai buvo 3 % ir 65 % didesnis nei nustatytas asmenims, kurių kepenų funkcija normali. Klinikinių tyrimų metu nebuvo tirtas tofacitinibo poveikis asmenims, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child Pugh C*) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius), arba pacientams, kuriems atlikus atrenkamąjį vertinimą nustatytas teigiamas hepatito B arba C tyrimo rezultatas.

Sąveika

Tofacitinibas neslopina ir nesužadina CYP fermentų (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4) bei neslopina UGT fermentų (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ir UGT2B7). Tofacitinibas esant kliniškai reikšmingai koncentracijai neslopina MDR1, OATP1B1 / 1B3, OCT2, OAT1/3 arba MRP.

Pailginto atpalaidavimo ir plėvele dengtų tablečių formų FK palyginimas

Nustatyta, kad tofacitinibo 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletės, vartojamos vieną kartą per parą, FK atžvilgiu (pagal AUC ir $C_{\max}$) lygiavertės tofacitinibo 5 mg plėvele dengtomis tabletėmis, vartojamoms du kartus per parą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu pastebėtas poveikis imuninei ir kraujodaros sistemoms buvo susietas su tofacitinibo farmakologinėmis savybėmis (JAK slopinimu). Antrinis poveikis dėl imuniteto slopinimo, pvz., bakterinės ir virusinės infekcijos bei limfoma, pastebėtas skiriant tokias dozes, kurios atitiko žmonėms skiriamas klinikinės dozes. Limfoma išsivystė 3 iš 8 suaugusių beždžionių skiriant 6 arba 3 kartus didesnes už klinikinę tofacitinibo ekspoziciją atitinkančias dozes (atsižvelgiant į nesusijungusios medžiagos AUC rodiklį žmonėms, vartojantiems 5 mg arba 10 mg dozę du kartus per parą) ir 0 iš 14 beždžionių jauniklių skiriant 5 arba 2,5 kartų didesnes už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant 5 mg arba 10 mg dozę du kartus per parą. Ekspozicija beždžionėms, atitinkanti pastebimo nepageidaujamo poveikio nesukeliančią koncentraciją (PNPNK) limfomų atžvilgiu, buvo maždaug 1 ar 0,5 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant 5 mg arba 10 mg dozę du kartus per parą. Kiti radiniai, kai dozė buvo didesnė už ekspoziciją žmogui, buvo susiję su poveikiu kepenų ir virškinimo trakto sistemoms.

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* genų mutacijos ir chromosominių aberacijų bandymų serijos rezultatais, tofacitinibas mutageninio arba genotoksinio poveikio neturi.

Kancerogeninis tofacitinibo poveikis vertintas 6 mėnesių trukmės rasH2 transgeninių pelių kancerogeniškumo ir 2 metų trukmės žiurkių kancerogeniškumo tyrimuose. Tofacitinibas neturėjo kancerogeninio poveikio pelėms, kai ekspozicija buvo iki 38 arba 19 kartų didesnė už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant 5 mg arba 10 mg dozę du kartus per parą. Žiurkėms nustatyta sėklidžių intersticinių (Leidigo (*Leydig*)) ląstelių gerybinių navikų. Žiurkėms išsivystę Leidigo ląstelių gerybiniai navikai nesusiję su Leidigo ląstelių navikų atsiradimo rizika žmonėms. Žiurkių patelėms nustatyta hibernomų (rudojo riebalinio audinio supiktybėjimo atvejų), kai ekspozicija buvo lygiai 83 arba 41 kartą arba daugiau didesnė už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant 5 mg arba 10 mg dozę du kartus per parą. Gerybinių timomų žiurkių patelėms nustatyta, kai ekspozicija buvo 187 arba 94 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant 5 mg arba 10 mg dozę du kartus per parą.

Teratogeninis tofacitinibo poveikis nustatytas žiurkėms ir triušiams, taip pat nustatytas poveikis žiurkių patelių vaisingumui (sumažėjęs vaikingumo dažnis; sumažėjęs geltonkūnių, įsitvirtinimo vietų ir gyvybingų vaisių skaičius bei padažnėję ankstyvosios rezorbcijos atvejai), vaikavimuisi ir perinataliniam bei postnataliniam vystymuisi. Tofacitinibas neturėjo poveikio patinų vaisingumui, spermijų judrumui arba spermijų koncentracijai. Per 1–8 valandas po dozės suvartojimo į laktuojančių žiurkių pieną išsiskyrė maždaug 2 kartus didesnė tofacitinibo koncentracija nei nustatytoji serume. Su žiurkių ir beždžionių jaunikliais atliktų tyrimų metu tofacitinibo poveikis kaulų vystymuisi nei patinams, nei patelėms nenustatytas, kai ekspozicija buvo panaši į tą, kuri gaunama vartojant patvirtintas dozes žmonėms.

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais metu negauta naujų su tofacitinibu susijusių duomenų, rodančių didesnę vaikų populiacijos jautrumą, palyginti su suaugusiais. Tyrimais su žiurkių jaunikliais toksinio poveikio vystymuisi įrodymų negauta, poveikio lytiniam brendimui nenustatyta ir toksinio poveikio reprodukcijai (poravimuisi ir vislumui) įrodymų po lytinės brandos nestebėta. Tyrimais su 1 mėnesio žiurkių jaunikliais ir 39 savaičių beždžionių jaunikliais stebėtas su tofacitinibu susijęs JAK1/3 ir JAK2 slopinimą atitinkantis poveikis imuniniams ir hematologiniams rodikliams. Šis poveikis buvo grįžtamas ir atitiko taip pat stebėtą poveikį suaugusiems gyvūnams esant panašiai ekspozicijai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Sorbitolis (E420)

Hidroksietilceliuliozė

Kopovidonas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Celiuliozės acetatas
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Triacetinas
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Užrašo rašalas

Šelakas (E904)
Amonio hidroksidas (E527)
Propilenglikolis (E1520)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukai su 2 silikagelio sausikliais ir vaikų sunkiai atidaromais polipropileno uždoriais, kuriuose yra 30 arba 90 pailginto atpalaidavimo tablečių.

Aliuminio folijos / aliuminio folija dengto PVC lizdinės plokštelės, kuriuose yra 7 pailginto atpalaidavimo tabletės. Kiekvienoje pakuotėje yra 28 arba 91 pailginto atpalaidavimo tabletė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1178/010
EU/1/17/1178/011
EU/1/17/1178/012
EU/1/17/1178/013

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. kovo 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. kovo 04 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 1 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra tofacitinibo citrato, atitinkančio 1 mg tofacitinibo.

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (ių) poveikis žinomas

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra 2,39 mg propilenglikolio.

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra 0,9 mg natrio benzoato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas

Skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tofacitinibas skiriamas aktyviam jaunatviniam idiopatiniam poliartritui (poliartritui esant reumatoidiniam faktoriui [RF+] arba jo nesant [RF–] ir išplitusiam oligoartritui) bei jaunatviniam psoriaziniam artritui (PsA) gydyti 2 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, kurių atsakas į ankstesnį gydymą LMV buvo nepakankamas.

Tofacitinibas gali būti vartojamas kartu su metotreksatu (MTX) arba vienas, jeigu MTX netoleruojamas ar tolesnis gydymas MTX netinkamas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi gydytojas specialistas, turintis būklių, kurioms esant skiriamas tofacitinibas, diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Tofacitinibą galima skirti vieną arba kartu su metotreksatu (MTX).

Rekomenduojama dozė 2 metų amžiaus ir vyresniems pacientams nustatoma pagal toliau nurodytas kūno masės kategorijas.

1 lentelė. Tofacitinibo dozė dvejų metų amžiaus ir vyresniems pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir jaunatviniu PsA

Kūno masė (kg)	Dozių režimas
10 – <20	Po 3,2 mg (3,2 ml geriamojo tirpalo) du kartus per parą
20 – <40	Po 4 mg (4 ml geriamojo tirpalo) du kartus per parą
≥40	Po 5 mg (5 ml geriamojo tirpalo arba 5 mg plėvele dengtą tabletę) du kartus per parą

Pacientams, sveriantiems ≥40 kg, gydymą po 5 ml tofacitinibo geriamojo tirpalo du kartus per parą galima pakeisti gydymu po 5 mg tofacitinibo plėvele dengtą tabletę du kartus per parą. Pacientams, sveriantiems <40 kg, gydymo tofacitinibo geriamuoju tirpalu į kitą keisti negalima.

Dozės koregavimas

Vartojant kartu su MTX dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo sustabdymas ir nutraukimas

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis pagerėjimas paprastai stebimas per 18 savaičių nuo gydymo tofacitinibu pradžios. Reikia gerai apsvarstyti, ar tęsti gydymą, jeigu per šį laikotarpį paciento klinikinė būklė nepagerėjo.

Jeigu pacientui išsivysto sunki infekcija, gydymą tofacitinibu reikia sustabdyti, kol infekcija nebus suvaldyta.

Jeigu reikia suvaldyti nuo dozės priklausomus laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčius, įskaitant limfopeniją, neutropeniją ir anemiją, gali reikėti sustabdyti vaistinio preparato vartojimą. Kaip atitinkamai aprašyta 2, 3 ir 4 lentelėse toliau, laikino vartojimo sustabdymo arba gydymo nutraukimo visam laikui rekomendacijos pateiktos atsižvelgiant į laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių sunkumą (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama nepradėti vaistinio preparato vartojimo pacientams vaikams, kurių absoliutūs limfocitų skaičius (ALS) mažesnis nei 750 ląstelių/mm³.

2 lentelė: Mažas absoliutūs limfocitų skaičius

Mažas absoliutūs limfocitų skaičius (ALS) (žr. 4.4 skyrių)	
Laboratorinė vertė (ląstelių/mm ³)	Rekomendacijos
ALS lygus 750 arba didesnis	Dozės nekeisti.
ALS 500–750	Jeigu ši vertė nuolat išlieka nurodytame diapazone (atliekant planinius tyrimus 2 kartus paeiliui nustatomos vertės šiame intervale), vartojimą reikia tęsti mažesne doze arba sustabdyti, kol ALS bus didesnis nei 750. Pacientams, vartojantiems tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti. Kai ALS bus didesnis nei 750, gydymas turi būti atnaujintas, kai kliniškai tinkama.
ALS mažesnis nei 500	Jeigu tokia laboratorinio tyrimo vertė patvirtinama atlikus kartotinį tyrimą per 7 paras, vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Rekomenduojama nepradėti vaistinio preparato vartojimo vaikams, kurių absoliutūs neutrofilų skaičius (ANS) mažesnis nei 1 200 ląstelių/mm³.

3 lentelė: Mažas absoliutusias neutrofilų skaičius

Mažas absoliutusias neutrofilų skaičius (ANS) (žr. 4.4 skyrių)	
Laboratorinė vertė (ląstelių/mm³)	Rekomendacijos
ANS didesnis nei 1000	Dozės nekeisti.
ANS 500–1000	Jeigu ši vertė nuolat išlieka nurodytame diapazone (atliekant planinius tyrimus 2 kartus paeiliui nustatomos vertės šiame intervale), vartojimą reikia tęsti mažesne doze arba sustabdyti, kol ANS bus didesnis nei 1000. Pacientams, vartojantiems tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti. Kai ANS bus didesnis nei 1000, gydymas turi būti atnaujintas, kai kliniškai tinkama.
ANS mažesnis nei 500	Jeigu tokia laboratorinio tyrimo vertė patvirtinama atlikus kartotinį tyrimą per 7 paras, vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Rekomenduojama nepradėti vaistinio preparato vartojimo vaikams, kurių hemoglobino kiekis mažesnis nei 10 g/dl.

4 lentelė: Maža hemoglobino vertė

Maža hemoglobino vertė (žr. 4.4 skyrių)	
Laboratorinė vertė (g/dl)	Rekomendacijos
2 g/dl arba mažesnis sumažėjimas ir 9,0 g/dl arba didesnė hemoglobino vertė	Dozės nekeisti.
Didesnis nei 2 g/dl sumažėjimas arba mažesnė nei 8,0 g/dl hemoglobino vertė (patvirtinta kartotiniu tyrimu)	Sustabdyti vartojimą, kol atsistatys normali hemoglobino vertė.

Sąveika

Pacientams, kartu vartojantiems stiprių citochromo P450 (CYP) 3A4 inhibitorių (pvz., ketokonazolo), ir pacientams, kartu vartojantiems 1 arba kelis vaistinius preparatus, kurie vidutiniškai slopina CYP3A4 ir stipriai slopina CYP2C19 (pvz., flukonazolo), bendrąją tofacitinibo paros dozę reikia sumažinti iki vienos 5 mg plėvelės dengtos tabletės vieną kartą per parą arba lygiavertės paros dozės pagal kūno masę vieną kartą per parą pacientams, vartojantiems 5 mg plėvelės dengtas tabletes arba lygiavertę paros dozę pagal kūno masę du kartus per parą (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos*Senyvi pacientai*

Tofacitinibo geriamojo tirpalo saugumas ir veiksmingumas senyviems pacientams nenustatyti.

Kepenų funkcijos sutrikimas

5 lentelė. Dozės koregavimas esant sutrikusiai kepenų funkcijai

Kepenų funkcijos sutrikimo kategorija	Klasifikavimas	Geriamojo tirpalo dozės koregavimas esant sutrikusiai kepenų funkcijai
Lengvas	A pagal <i>Child Pugh</i>	Dozės koreguoti nereikia.
Vidutinis	B pagal <i>Child Pugh</i>	Dozė turi būti sumažinta iki 5 mg arba lygiavertės pagal kūno masę dozės vieną kartą per parą, jeigu nurodyta dozė esant normaliai kepenų funkcijai yra 5 mg arba lygiavertė pagal kūno masę dozė du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių).
Sunkus	C pagal <i>Child Pugh</i>	Tofacitinibo negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

*Inkstų funkcijos sutrikimas***6 lentelė. Dozės koregavimas esant sutrikusiai inkstų funkcijai**

Inkstų funkcijos sutrikimo kategorija	Kreatinino klirensas	Geriamojo tirpalo dozės koregavimas esant sutrikusiai inkstų funkcijai
Lengvas	50–80 ml/min	Dozės koreguoti nereikia.
Vidutinis	30–49 ml/min	Dozės koreguoti nereikia.
Sunkus (įskaitant pacientus, kuriems taikoma hemodializė)	<30 ml/min	Dozė turi būti sumažinta iki 5 mg arba lygiavertės pagal kūno masę dozės vieną kartą per parą, jeigu nurodyta dozė esant normaliai inkstų funkcijai yra 5 mg arba lygiavertė pagal kūno masę dozė du kartus per parą. Sunkų inkstų funkcijos sutrikimą turintys pacientai turi vartoti sumažintą dozę net ir po hemodializės (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija (jaunesni kaip 2 metų vaikai)

Tofacitinibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų amžiaus vaikams neištirti.
Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tofacitinibo geriamąjį tirpalą reikia skirti naudojant kartu tiekiamą spaudžiamąjį buteliuko adapterį ir dozavimo geriamąjį švirkštą.

Tofacitinibas vartojamas per burną valgio metu arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Aktyvi tuberkuliozė (TBC), sunkios infekcijos, pvz., sepsis arba oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).
- Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tik nesant tinkamų gydymo alternatyvų tofacitinibą galima skirti šiems pacientams:

- pacientams, kurie yra 65 metų ir vyresni;
- pacientams, kurie turi aterosklerozinės kardiovaskulinės ligos anamnezę arba kitų kardiovaskulinių rizikos veiksnių (pvz., pacientai, kurie yra arba buvo ilgalaikiai rūkaliai);
- pacientams, kurie turi piktybinės ligos išsivystymo rizikos veiksnių (pvz., šiuo metu sergantiems piktybine liga arba turintiems piktybinės ligos anamnezę).

Derinimas su kitomis terapijomis

Tofacitinibo poveikis netirtas jį skiriant kartu su biologiniais vaistais, kaip antai TNF antagonistais, interleukino (IL) 1R antagonistais, IL 6R antagonistais, monokloniniais antikūnais prieš CD20, IL 17 antagonistais, IL 12 / IL 23 antagonistais, antiintegriniais, selektyviaisiais kostimuliacijos modulatoriais ir stipriais imunosupresantais, pavyzdžiui, azatioprinu, 6-merkaptopurinu, ciklosporinu ir takrolimu. Tokio vartojimo reikia vengti, nes gali padidėti imuniteto slopinimas bei infekcijų rizika.

RA klinikiniuose tyrimuose nepageidaujamas poveikis dažniau pasireiškė vartojant tofacitinibą kartu su MTX nei vien tik tofacitinibą.

Tofacitinibo klinikiniuose tyrimuose tofacitinibo vartojimas kartu su fosfodiesterazės 4 inhibitoriais netirtas.

Venų tromboembolija (VTE)

Kai kuriems tofacitinibą vartojusiems pacientams pasireiškė pavojingų VTE reiškinių, įskaitant plaučių emboliją (PE), kurios kai kurie atvejai baigėsi mirtimi, ir giliųjų venų trombozę (GVT). Atlikus atsitiktinių imčių poregistracinį saugumo tyrimą su 50 metų ir vyresniais reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, nustatytas nuo dozės priklausomas VTE rizikos padidėjimas tofacitinibo poveikį lyginant su TNF inhibitorių (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Atlikus šio tyrimo *post hoc* žvalgomąją analizę, pacientams, turintiems žinomų VTE rizikos veiksnių, vėlesnių VTE atvejų dažniau pasireiškė tofacitinibu gydomiems pacientams, kurių D dimerų kiekis po 12 gydymo mėnesių buvo $\geq 2 \times \text{VNR}$, palyginti su pacientais, kurių D dimerų kiekis buvo $< 2 \times \text{VNR}$; TNF inhibitoriais gydomiems pacientams to nebuvo stebėta. Interpretaciją riboja nedidelis VTE atvejų skaičius ir ribota D dimerų testų apimtis (jie atlikti tik pradinio vertinimo metu, 12 mėnesių ir tyrimo pabaigoje). Pacientų, kuriems tyrimo metu VTE nepasireiškė, vidutinis D dimerų kiekis 12 mėnesių visose gydymo grupėse buvo reikšmingai sumažėjęs, palyginti su pradiniu lygiu. Tačiau $\geq 2 \times \text{VNR}$ D dimerų kiekis 12 mėnesių buvo nustatytas maždaug 30 % pacientų, kuriems vėliau nepasireiškė VTE, o tai rodo ribotą D dimerų testų specifiskumą šiame tyrime.

Pacientams, kuriems nustatyta DNKVR arba piktybinės ligos rizikos veiksniai (dar žr. „Didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai reiškiniai (įskaitant miokardo infarktą)“ ir „Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai“ 4.4 skyriuje), tofacitinibą galima skirti, tik jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų.

Pacientams, kuriems nustatyta VTE rizikos veiksnių, nesusijusių su DNKVR arba piktybinių ligų rizikos veiksniais, tofacitinibą reikia skirti atsargiai. VTE rizikos veiksniais, nesusijusiais su DNKVR arba piktybinių ligų rizikos veiksniais, laikoma: VTE anamnezė; pacientai, kuriems atliekama didelės apimties chirurginė operacija; imobilizacija; sudėtinių hormoninių kontraceptikų vartojimas arba pakeičiamoji hormonų terapija; paveldėtas krešumo sutrikimas. Reikia periodiškai iš naujo įvertinti tofacitinibu gydomų pacientų būklę, atsižvelgiant į VTE rizikos pokyčius.

Pacientams, sergantiems RA ir turintiems žinomų VTE rizikos veiksnių, D dimerų kiekį patartina iširti maždaug po 12 mėnesių gydymo. Jei D dimerų testo rezultatas yra $\geq 2 \times \text{VNR}$, prieš priimdami sprendimą tęsti gydymą tofacitinibu įsitikinkite, kad klinikinė nauda viršija riziką.

Atsiradus VTE požymių ir simptomų, pacientų būklę reikia skubiai įvertinti ir nutraukti gydymą tofacitinibu pacientams, kuriems įtariama VTE, kad ir kokia būtų dozė arba indikacija.

Tinklainės venų trombozė

Buvo pranešta apie tinklainės venų trombozę (TVT) tofacitinibu gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei pasireiškia TVT simptomų.

Sunkios infekcijos

Gauta pranešimų apie sunkias ir kartais mirtinas bakterines, mikobakterines, invazines grybelines, virusines ar kitų oportunistinių patogenų sukeltas infekcijas, pasireiškusias pacientams, vartojantiems tofacitinibo (žr. 4.8 skyrių). Oportunistinių infekcijų pasireiškimo rizika didesnė Azijos geografinėse srityse (žr. 4.8 skyrių). Reumatoidiniu artritu sergantys kortikosteroidus vartojantys pacientai gali būti imlesni infekcijai.

Gydymo tofacitinibu negalima pradėti pacientams, sergantiems aktyviomis infekcijomis, įskaitant lokalizuotas infekcijas.

Reikia apsvarstyti gydymo riziką ir naudą prieš pradedant skirti tofacitinibo pacientams,

- kuriems yra pasikartojančių infekcijų;
- anksčiau sirgusiems sunkia arba oportunistine infekcija;
- gyvenusiems endeminėse mikozių srityse arba jose keliavusiems;
- turintiems gretutinių ligų, dėl kurių gali būti padidėjęs jų imlumas infekcijoms.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nesivysto infekcijų požymių ir simptomų gydymo tofacitinibu metu ir po jo. Jeigu pacientui išsivysto sunki infekcija, oportunistinė infekcija arba sepsis, gydymą reikia sustabdyti. Jeigu vartojančiam tofacitinibą pacientui išsivysto nauja infekcija, jam reikia nedelsiant atlikti išsamius diagnostikos tyrimus, reikiamus pacientams, kurių imunitetas sutrikęs, ir pradėti tinkamą antimikrobinę terapiją. Tokius pacientus taip pat reikia atidžiai stebėti.

Diabetu sergantiems ir vyresnio amžiaus pacientams paprastai infekcijų pasireiškia dažniau, todėl diabetu sergančius ir vyresnio amžiaus pacientus šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti atsargiai (žr. 4.8 skyrių). 65 metų ir vyresniems pacientams tofacitinibas turėtų būti skiriamas, tik jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų (žr. 5.1 skyrių).

Infekcijų rizikos pasireiškimo mastas gali būti didesnis ir tiesiogiai proporcingas limfopenijos laipsniui, todėl vertinant infekcijų riziką konkrečiam pacientui reikia atsižvelgti į limfocitų skaičių. Vartojimo nutraukimo ir būklės stebėjimo dėl limfopenijos kriterijai aptarti 4.2 skyriuje.

Tuberkuliozė

Reikia apsvarstyti gydymo riziką ir naudą prieš pradedant skirti tofacitinibo pacientams,

- turėjusiems klinikinį kontaktą su tuberkulioze (TBC);
- gyvenusiems endeminėse TBC srityse arba jose keliavusiems.

Pacientus reikia įvertinti ir ištirti dėl latentinės arba aktyvios formos infekcijos prieš pradedant skirti tofacitinibo ir, laikantis atitinkamo protokolo, vaistinio preparato vartojimo metu.

Latentinę TBC turinčius pacientus, kurių tyrimo rezultatas teigiamas, prieš skiriant tofacitinibo reikia gydyti taikant standartinę antimikobakterinę terapiją.

Poreikį skirti gydymą nuo tuberkuliozės prieš paskiriant tofacitinibo taip pat reikia apsvarstyti pacientams, kurių TBC tyrimo rezultatas neigiamas, tačiau kurie anksčiau sirgo latentine arba aktyvia TBC, ir kai negalima patvirtinti, kad jie buvo tinkamai gydyti; arba pacientams, kurių tyrimo rezultatas neigiamas, tačiau kuriems yra TBC infekcijos rizikos veiksnių. Siekiant nuspręsti, ar konkrečiam pacientui reikia pradėti skirti gydymą nuo tuberkuliozės, rekomenduojama pasitarti su sveikatos priežiūros specialistu, turinčiu TBC gydymo patirties. Pacientus, įskaitant tuos, kurių latentinės TBC tyrimas prieš pradedant gydymą buvo neigiamas, reikia atidžiai stebėti, ar nesivysto TBC infekcijos požymių ir simptomų.

Kartotinis virusų suaktyvėjimas

Tofacitinibo vartojusiems pacientams pastebėta virusų ir pūslelinės viruso (pvz., *herpes zoster*) kartotinio suaktyvėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Atrodo, kad juostinės pūslelinės pasireišimo rizika didesnė šiems tofacitinibu gydytiems pacientams:

- japonams arba korėjiečiams;
- pacientams, kurių ALS mažesnis kaip 1 000 ląstelių/mm³ (žr. 4.2 skyrių);
- ilgą laiką RA sergantiems pacientams, anksčiau vartojusiems du ar daugiau biologinių ligos eigą modifikuojančių vaistų (LMV).

Tofacitinibo vartojimo įtaka pakartotiniam lėtinio virusinio hepatito suaktyvėjimui nežinoma. Pacientai, kuriems atrenkamojo tyrimo dėl hepatito B arba C rezultatas buvo teigiamas, nebuvo įtraukiami į klinikinius tyrimus. Prieš skiriant gydymą tofacitinibu reikia atlikti atrenkamąjį tyrimą dėl virusinio hepatito pagal klinikinį protokolą.

Pranešta apie mažiausiai vieną patvirtintą progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejį RA sergantiems pacientams, vartojusiems tofacitinibą po pateikimo į rinką. PDL gali būti mirtina, todėl jos galimybę reikia įvertinti nustatant diferencinę diagnozę nuslopinto imuniteto pacientams, kuriems naujai pasireiškia arba sustiprėja neurologiniai simptomai.

Didieji nepageidaujami širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai (įskaitant miokardo infarktą)

Tofacitinibą vartojantiems pacientams nustatyta didžiųjų nepageidaujamų kardiovaskulinių reiškinių (DNKVR).

Atlikus atsitiktinių imčių poregistracinį saugumo tyrimą su 50 metų ir vyresniais RA sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, nustatyta, kad tofacitinibas dažniau nei TNF inhibitoriai sukelia miokardo infarktą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). 65 metų ir vyresniems pacientams, kurie yra arba buvo ilgalaikiai rūkaliai ir pacientams, turintiems aterosklerozinės kardiovaskulinės ligos anamnezę arba kuriems nustatyti kiti kardiovaskulinės rizikos veiksniai, tofacitinibą reikėtų skirti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamo alternatyvaus gydymo (žr. 5.1 skyrių).

Piktybinės ligos ir limfoproliferacinis sutrikimas

Tofacitinibas gali paveikti pacientų apsaugą nuo piktybinių darinių.

Atlikus atsitiktinių imčių poregistracinį saugumo tyrimą su 50 metų ir vyresniais RA sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, tofacitinibo grupėje nustatyta daugiau piktybinių darinių, ypač NMOV, plaučių vėžio ir limfomos, atvejų, palyginti su TNF inhibitoriais (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

NMOV, plaučių vėžio ir limfomos atvejų tofacitinibu gydomiems pacientams nustatyta ir kituose klinikiniuose tyrimuose bei po vaistinio preparato pateikimo rinkai.

Kiti piktybiniai dariniai, pasireiškę tofacitinibu gydytiems pacientams, buvo nustatyti atliekant klinikinius tyrimus ir po vaistinio preparato pateikimo rinkai, įskaitant krūties vėžį, melanomą, prostatos vėžį ir kasos vėžį, bet jais neapsiribojant.

65 metų ir vyresniems pacientams, kurie yra arba buvo ilgalaikiai rūkaliai ir pacientams, kuriems nustatyti kiti piktybinių darinių rizikos veiksniai (pvz., sergantiems piktybine liga arba anksčiau sirgusiems piktybinėmis ligomis, išskyrus sėkmingai gydytą nemelanominę odos vėžį), tofacitinibą reikėtų skirti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamo alternatyvaus gydymo (žr. 5.1 skyrių). Visiems pacientams, ypač tiems, kuriems odos vėžio rizika yra padidėjusi, rekomenduojama periodiškai tirti odą (žr. 7 lentelę 4.8 skyriuje).

Intersticinė plaučių liga

Rekomenduojama atsargiai vaistinio preparato skirti ir pacientams, anksčiau sirgusiems lėtine plaučių liga, nes jie gali būti imlesni infekcijoms. RA klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu pranešta apie tofacitinibo vartojusiems pacientams pasireiškusias intersticinės plaučių ligos atvejus (kai kurie jų baigėsi mirtimi), nors Janus kinazės (JAK) slopinimo vaidmuo šiems reiškiniams nežinomas. Žinoma, kad RA sergantiems azijiečiams kyla didesnė intersticinės plaučių ligos rizika, todėl gydyti šiuos pacientus reikia atsargiai.

Virškinimo trakto perforacijos

Atliekant klinikinius tyrimus gauta pranešimų apie virškinimo trakto perforacijas, tačiau JAK slopinimo vaidmuo šiems reiškiniams nežinomas. Tofacitinibo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems gali kilti didesnė virškinimo trakto perforacijų rizika (pvz., pacientams, sirgusiems divertikulitu; pacientams, kartu vartojantiems kortikosteroidų ir (arba) nesteroidinių vaistų nuo uždegimo). Pacientus, kuriems pasireiškia naujų su pilvo sutrikimais susijusių požymių ir simptomų, reikia nedelsiant ištirti, siekiant anksti identifikuoti virškinimo trakto perforaciją.

Lūžiai

Tofacitinibu gydytiems pacientams buvo pastebėta lūžių.

Tofacitinibą reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra žinomų lūžių rizikos veiksnių, pvz., senyviems pacientams, moterims ir kortikosteroidų vartojantiems pacientams, neatsižvelgiant į indikacijas ir dozavimą.

Kepenų fermentai

Gydymas tofacitinibu susietas su tam tikriems pacientams padidėjusiu kepenų fermentų suaktyvėjimo dažniu (žr. poskyrį „Kepenų fermentų tyrimai“ 4.8 skyriuje). Reikia atsargiai apsvarstyti gydymo tofacitinibu paskyrimą pacientams, kuriems padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas, ypač jeigu gydymas pradedamas kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais pažeisti kepenis, pvz., MTX. Pradėjus gydymą reikia reguliariai stebėti kepenų funkcijos rodiklius ir rekomenduojama nedelsiant ištirti bet kokio kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo priežastis, siekiant nustatyti galimus medikamentinės kepenų pažeidimo atvejus. Įtarus medikamentinę kepenų pažeidimą reikia sustabdyti tofacitinibo skyrimą, kol bus atmesta ši diagnozė.

Padidėjęs jautrumas

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, buvo gauta pranešimų apie padidėjusį jautrumą pacientams, vartojusiems tofacitinibą. Alerginės reakcijos pasireiškė angioneurozine edema ir dilgėline; pasireiškė

ir sunkių reakcijų. Įvykus bet kokiai sunkiai alerginei ar anafilaksinei reakcijai, tofacitinibo vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas.

Laboratorinių tyrimų rodmenys

Limfocitai

Gydymas tofacitinibu buvo susietas su padidėjusiu limfopenijos dažniu, lyginant su placebo poveikiu. Mažesnis kaip 750 ląstelių/mm³ limfocitų skaičius susietas su padidėjusia sunkių infekcijų rizika. Nerekomenduojama pradėti arba tęsti gydymo tofacitinibu pacientams, kuriems patvirtintas limfocitų skaičius yra mažesnis nei 750 ląstelių/mm³. Limfocitų skaičių reikia nustatyti prieš pradedant gydymą ir paskui stebėti kas 3 mėnesius. Apie rekomenduojamus dozės keitimus atsižvelgiant į limfocitų skaičių žr. 4.2 skyriuje.

Neutrofilai

Gydymas tofacitinibu buvo susietas su padidėjusiu neutropenijos (mažiau nei 2000 ląstelių/mm³) dažniu, lyginant su placebo poveikiu. Nerekomenduojama pradėti gydymo tofacitinibu suaugusiems pacientams, kuriems ANS mažesnis nei 1000 ląstelių/mm³, ir vaikams, kuriems ANS mažesnis nei 1200 ląstelių/mm³. ANS reikia nustatyti prieš pradedant gydymą, po 4-8 gydymo savaičių ir paskui stebėti kas 3 mėnesius. Apie rekomenduojamus dozės keitimus atsižvelgiant į ANS žr. 4.2 skyriuje.

Hemoglobinas

Gydymas tofacitinibu susietas su hemoglobino koncentracijos sumažėjimu. Nerekomenduojama pradėti gydymo tofacitinibu suaugusiems pacientams, kurių hemoglobino koncentracija mažesnė nei 9 g/dl, ir vaikams, kurių hemoglobino koncentracija mažesnė nei 10 g/dl. Hemoglobino koncentraciją reikia nustatyti prieš pradedant gydymą, po 4–8 gydymo savaičių ir paskui stebėti kas 3 mėnesius. Apie rekomenduojamus dozės keitimus atsižvelgiant į hemoglobino koncentraciją žr. 4.2 skyriuje.

Lipidų stebėjimas

Gydymas tofacitinibu buvo susietas su padidėjusiais lipidų rodmenimis, pvz., bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio ir didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio koncentracija. Didžiausias poveikis dažniausiai stebėtas per 6 savaites. Lipidų rodmenis reikia nustatyti praėjus 8 savaitėms po gydymo tofacitinibu pradžios. Pacientus reikia gydyti pagal klinikinį hiperlipidemijos valdymo protokolą. Vartojant tofacitinibo padidėjusį bendrojo ir MTL cholesterolio kiekį galima sumažinti iki prieš gydymą buvusių verčių paskyrus statinų.

Hipoglikemija pacientams, gydomiems nuo cukrinio diabeto

Buvo pranešimų apie hipoglikemiją, pradėjus vartoti tofacitinibą pacientams, vartojantiems vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto. Pasireiškus hipoglikemijai, gali prireikti koreguoti vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto dozę.

Skiepijimas

Prieš pradedant gydymą tofacitinibu visus pacientus, ypač sergančius poliartritinu JIA (pJIA) ir jPsA, patartina paskiepyti visomis vakcinomis pagal galiojantį rekomenduojamų skiepų planą. Patartina neskiepyti gyvosiomis vakcinomis tofacitinibo vartojimo metu. Sprendimą dėl skiepijimo gyvosiomis vakcinomis prieš pradedant gydymą tofacitinibu reikia priimti atsižvelgiant į konkretaus paciento turimą imunosupresiją.

Profilaktinių skiepų nuo juostinės pūslelinės reikalingumą reikia apsvarstyti atsižvelgiant į skiepijimo gaires. Ypatinę dėmesį reikia skirti ilgą laiką RA sergantiems pacientams, anksčiau vartojusiems du ar daugiau biologinių LMV. Jeigu skiriama gyvoji vakcina nuo juostinės pūslelinės, ją galima skirti tik pacientams, persirgusiems vėjaraupiais, arba tiems, kurių serologinis *varicella zoster* viruso (VZV) tyrimo rezultatas teigiamas. Jeigu abejojama arba tiksliai nežinoma, ar pacientas sirgęs vėjaraupiais, patartina atlikti antikūnų prieš VZV tyrimą.

Skiepyti gyvosiomis vakcinomis galima likus ne mažiau kaip 2 savaitėms (pageidautina – 4 savaitėms) prieš pradėdant skirti tofacitinibą arba vadovaujantis galiojančiomis skiepavimo gairėmis, susijusiomis su imunitetą moduluojančių vaistinių preparatų vartojimu. Duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą dėl skiepavimo gyvosiomis vakcinomis tofacitinibą vartojantiems pacientams nėra.

Sudėtyje esančios pagalbinės medžiagos

Propilenglikolis

Kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 2,39 mg propilenglikolio.

Propilenglikolio ekspozicijos, atsižvelgiant į didžiausias paros dozes (žr. 4.2 skyrių) pavyzdžiai pateikiami toliau:

- Nuo 10 kg iki <20 kg sveriantis vaikas, vartojantis XELJANZ 1 mg/ml geriamąjį tirpalą, kurio dozė – po 3,2 mg du kartus per parą, gaus 1,53 mg/kg propilenglikolio per parą.
- Nuo 20 kg iki <40 kg sveriantis vaikas, vartojantis XELJANZ 1 mg/ml geriamąjį tirpalą, kurio dozė – po 4 mg du kartus per parą, gaus 0,96 mg/kg propilenglikolio per parą.
- ≥ 40 kg sveriantis vaikas, vartojantis XELJANZ 1 mg/ml geriamąjį tirpalą, kurio dozė – po 5 mg du kartus per parą, gaus 0,60 mg/kg propilenglikolio per parą.

Natrio benzoatas

Kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 0,9 mg natrio benzoato.

Natris

Šio vaistinio preparato mililitre yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

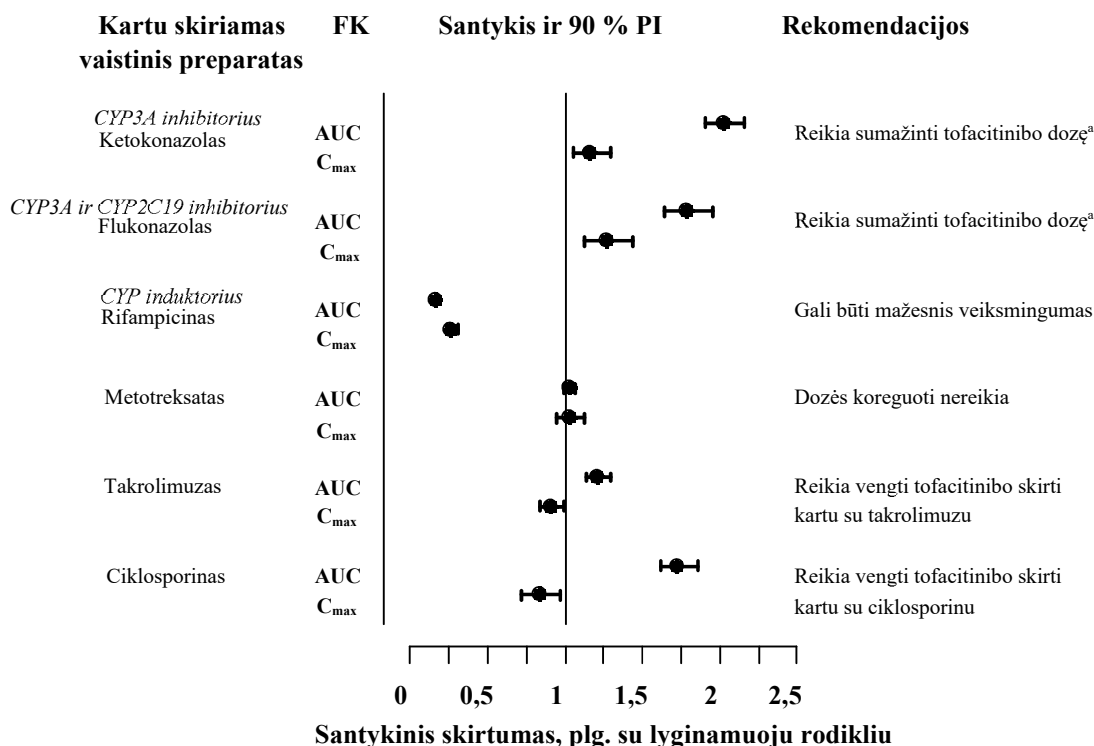
Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis tofacitinibo farmakokinetikai (FK)

Kadangi tofacitinibas metabolizuojamas veikiant CYP3A4, galima sąveika kartu vartojant vaistinius preparatus, slopinančius arba skatinančius CYP3A4. tofacitinibo ekspozicija padidėja jo skiriant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu) arba su vienu arba keliais vaistiniais preparatais, kurie, vartojami kartu, vidutiniškai slopina CYP3A4 ir stipriai slopina CYP2C19 (pvz., flukonazolu) (žr. 4.2 skyrių).

Tofacitinibo ekspozicija sumažėjo jo skiriant kartu su stipriais CYP induktoriais (pvz., rifampicinu). Mažai tikėtina, kad tofacitinibo farmakokinetiką (FK) reikšmingai veiktų vien tik CYP2C19 arba P glikoproteino inhibitoriai.

Skiriant kartu su ketokonazolu (stipriu CYP3A4 inhibitoriumi), flukonazolu (vidutiniu CYP3A4 ir stipriu CYP2C19 inhibitoriumi), takrolimuzu (silpnu CYP3A4 inhibitoriumi) ir ciklosporinu (vidutiniu CYP3A4 inhibitoriumi) padidėjo tofacitinibo AUC, o nuo rifampicino (stipraus CYP induktoriaus) tofacitinibo AUC sumažėjo. Tofacitinibo skiriant kartu su stipriais CYP induktoriais (pvz., rifampicinu) gali išnykti arba sumažėti klinikinis atsakas (žr. 1 pav.). Nerekomenduojama stiprių CYP3A4 induktorių skirti kartu su tofacitinibu. Vartojant kartu su ketokonazolu ir flukonazolu tofacitinibo $C_{\max}$ padidėjo, o vartojant kartu su takrolimuzu, ciklosporinu ir rifampicinu – tofacitinibo $C_{\max}$ sumažėjo. RA sergantiems pacientams vaistinio preparato vartojant kartu su MTX 15–25 mg doze vieną kartą per savaitę, poveikio tofacitinibo FK nenustatyta (žr. 1 pav.).

1 pav. Kitų vaistinių preparatų poveikis tofacitinibo FK



Pastaba: lyginamoji grupė yra vien tik tofacitinibo vartojimas.

a Pacientams, vartojantiems po 5 mg plėvele dengtą tabletę arba lygiavertę geriamojo tirpalo pagal kūno masę dozę du kartus per parą, tofacitinibo dozę reikia sumažinti iki 5 mg plėvele dengtos tabletės arba lygiavertės geriamojo tirpalo pagal kūno masę dozės vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

Galimas tofacitinibo poveikis kitų vaistinių preparatų FK

Sveikoms savanorėms tofacitinibo skiriant kartu su per burną vartojamais kontraceptikais levonorgestreliu ir etinilestradioliu, poveikio šių vaistinių preparatų FK nenustatyta.

RA sergantiems pacientams tofacitinibo vartojant kartu su 15–25 mg MTX doze vieną kartą per savaitę, MTX AUC sumažėjo 10 %, o C_{max} – 13 %. Dėl nedidelio MTX ekspozicijos sumažėjimo masto konkrečiam pacientui skirtos MTX dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Tinkamų ir gerai kontroliuojamų tofacitinibo vartojimo nėštumo metu tyrimų neatlikta. Nustatyta, kad tofacitinibas sukelia teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams bei neigiamai veikia vaikavimąsi ir jauniklių perinatalinį bei postnatalinį vystymąsi (žr. 5.3 skyrių).

Laikantis atsargumo priemonių tofacitinibo negalima vartoti nėštumo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo tofacitinibu metu ir ne trumpiau kaip 4 savaites po paskutinės vaistinio preparato dozės vartojimo.

Žindymas

Remiantis paskelbtais duomenimis, tofacitinibas išsiskiria į gydytų moterų pieną. Iš paskelbtų literatūros šaltinių ir duomenų, gautų po vaistinio preparato pateikimo į rinką, tofacitinibo poveikis žindomiems kūdikiams nežinomas ir informacija apsiriboja nedideliu skaičiumi atvejų, priežastiniu ryšiu nesusijusių su nepageidaujamais reiškiniais. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Laikantis atsargumo priemonių tofacitinibo draudžiama vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Formalių galimo poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta. Tyrimuose su žiurkėmis tofacitinibas neigiamai veikė patelių vaisingumą, bet neveikė patinų vaisingumo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tofacitinibas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Reumatoidinis artritas

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo sunkios infekcijos (žr. 4.4 skyrių). Atsižvelgiant į ilgalaikį saugumą visai tirtai populiacijai, dažniausios sunkios infekcijos, apie kurias pranešta vartojant tofacitinibo, buvo pneumonija (1,7 %), juostinė pūslelinė (*herpes zoster*) (0,6 %), šlapimo takų infekcija (0,4 %), celiulitas (0,4 %), divertikulitas (0,3 %) ir apendicitas (0,2 %). Pranešta apie šias oportunistines infekcijas, pasireiškusias vartojant tofacitinibo: TBC ir kitas mikobakterijų sukeltas infekcijas, kriptokokų infekcijas, histoplazmozę, stemplės kandidozę, daugiadermatomę juostinę pūslelinę, citomegalovirusų infekciją, BK virusų infekcijas ir listeriozę. Kai kurių pacientų liga buvo labiau išplitusi, ne lokalizuota. Gali pasireikšti ir kitų sunkių infekcijų, apie kurias nebuvo pranešta atliekant klinikinius tyrimus (pvz., koccidioidomikozė).

Atliekant dvigubai koduotus, placebo arba MTX kontroliuojamus klinikinius tyrimus, per pirmuosius 3 mėnesius dažniausiai pranešta apie šias nepageidaujamas reakcijas: galvos skausmą (3,9 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcijas (3,8 %), virusines viršutinių kvėpavimo takų infekcijas (3,3 %), viduriavimą (2,9 %), pykinimą (2,7 %) ir hipertenziją (2,2 %).

Atliekant dvigubai koduotus placebo arba MTX kontroliuojamus tyrimus, per pirmuosius 3 mėnesius dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukė 3,8 % tofacitinibo vartojusių pacientų. Dažniausios per pirmuosius 3 mėnesius kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose pasireiškusios infekcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, buvo juostinė pūslelinė (0,19 %) ir pneumonija (0,15 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau esančioje lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė RA, PsA ir OK sergančių suaugusių pacientų klinikinių tyrimų metu ir išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnio kategorijas vartojant šiuos sutartinius terminus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$) arba dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Reti nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$	Labai reti $< 1/10\ 000$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija Gripas Juostinė pūslelinė (<i>herpes zoster</i>) Šlapimo takų infekcija Sinusitas Bronchitas Nazofaringitas Faringitas	Tuberkuliozė Divertikulitas Pielonefritas Celiulitas Paprastoji pūslelinė (<i>herpes simplex</i>) Virusinis gastroenteritas Virusinė infekcija	Sepsis Urosepsis Diseminuota TBC Bakteremija <i>Pneumocystis jirovecii</i> sukelta pneumonija Pneumokokų sukelta pneumonija Bakterinė pneumonija Citomegalovirusų sukelta infekcija Bakterinis artritas	Centrinės nervų sistemos tuberkuliozė Kriptokokų sukeltas meningitas Nekrozuojantis fascitas Encefalitas Stafilokokų sukelta bakteremija <i>Mycobacte-rium avium</i> komplekso sukelta infekcija Atipinių mikobakterijų sukelta infekcija	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Plaučių vėžys Nemelanominis odos vėžys	Limfoma		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfopenija Anemija	Leukopenija Neutropenija			
Imuninės sistemos sutrikimai					Padidėjęs jautrumas* Angioneurozinė edema* Dilgėlinė*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Dislipidemija Hiperlipidemija Dehidratacija			
Psichikos sutrikimai		Nemiga			
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Parestezija			
Širdies sutrikimai		Miokardo infarktas			
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija	Venų tromboembolija **			
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Dispnejė (dusulys) Nosies ančių užgulimas			
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas Vėmimas Viduriavimas Pykinimas Gastritas Dispepsija				

Organų sistemų klasė	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$	Reti nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$	Labai reti $< 1/10\,000$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Kepenų steatozė Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas Transaminazių aktyvumo padidėjimas Gama gliutamilttransfera zės aktyvumo padidėjimas	Kepenų funkcijos tyrimo rezultatų pokyčiai		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas Aknė	Eritema Niežėjimas			
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Sąnarių tinimas Tendinitas	Raumenų ir skeleto skausmas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Periferinė edema	Karščiavimas Nuovargis			
Tyrimai	Kreatino fosfokinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas Cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas Mažo tankio lipoproteinų kiekio padidėjimas Kūno svorio padidėjimas			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų kompliakcijos		Raiščių patempimas Raumenų įplyšimas			

* Savanoriškų pranešimų duomenys

** Venų trombozė ir embolija apima PE, GVT ir tinklainės venų trombozę

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Venų tromboembolija

Reumatoidinis artritas

Didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistraciniame saugumo tyrime, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, turintys bent vieną papildomą kardiovaskulinės (KV) rizikos veiksnį, VTE dažniau stebėta pacientų, gydytų tofacitinibu, grupėje (dažnis priklausė nuo dozės dydžio), palyginti su TNF inhibitorius vartojusiųjų grupe (žr. 5.1 skyrių). Dauguma šių atvejų buvo sunkūs ir kai kurie baigėsi mirtimi. Sergamumas PE (95 % PI) 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje, 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje ir TNF inhibitorių grupėje atitinkamai buvo 0,17 (0,08–0,33); 0,50 (0,32–0,74) ir 0,06 (0,01–0,17) pacientų, patyrusių reiškinių per 100 sutartinių pacientų metų. Palyginti su TNF inhibitoriais, santykinė rizika (SR) susirgti PE 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje ir 10 mg tofacitinibo du kartus per parą

grupėje atitinkamai buvo 2,93 (0,79–10,83) ir 8,26 (2,49; 27,43) (žr. 5.1 skyrių). Dauguma tofacitinibu gydytų pacientų (97 %), kuriems stebėta PE, turėjo VTE rizikos veiksnių.

Visos infekcijos

Reumatooidinis artritas

Kontroliuojamuose III fazės klinikiniuose tyrimuose per 0–3 gydymo mėnesius infekcijų rodikliai buvo tokie: vien tik tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vartojusių grupėje (iš viso 616 pacientų) infekcinėmis ligomis susirgo 16,2 % (100 pacientų), o po 10 mg du kartus per parą vartojusių grupėje (iš viso 642 pacientai) – 17,9 % (115 pacientų), palyginti su 18,9 % (23 pacientais) placebo grupėje (iš viso 122 pacientai). Kontroluojamuose III fazės klinikiniuose tyrimuose, kai buvo skiriamas ir bazinis gydymas LMV, per 0–3 gydymo mėnesius infekcijų rodikliai buvo tokie: LMVplius tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vartojusių grupėje (iš viso 973 pacientai) infekcinėmis ligomis susirgo 21,3 % (207 pacientai), o po 10 mg du kartus per parą vartojusių grupėje (iš viso 969 pacientai) – 21,8 % (211 pacientų), palyginti su 18,4 % (103 pacientais) placebo grupėje (iš viso 559 pacientai).

Dažniausiai pranešimų gauta apie viršutinių kvėpavimo takų infekcijas (3,7 %) ir nazofaringitą (3,2 %).

Vartojant tofacitinibo ilgalaikiuose saugumo tyrimuose visų ekspozicijų populiacijoje (iš viso 4 867 pacientai) bendrasis infekcijų pasireiškimo dažnis buvo 46,1 pacientų, kuriems pasireiškė reiškių, per 100 sutartinių pacientų metų (43,8 pacientų po 5 mg du kartus per parą vartojusių grupėje ir 47,2 pacientų po 10 mg du kartus per parą vartojusių grupėje). Vien tofacitinibo vartojusių pacientų (iš viso 1,750) tarpe šie rodikliai po 5 mg du kartus per parą grupėje buvo 48,9; o po 10 mg du kartus per parą grupėje – 41,9 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų. Kartu su baziniu LMVpreparatą vartojusių pacientų (iš viso 3,117) tarpe rodikliai po 5 mg du kartus per parą grupėje buvo 41,0; o po 10 mg du kartus per parą grupėje – 50,3 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų.

Sunkios infekcijos

Reumatooidinis artritas

6 mėnesių ir 24 mėnesių trukmės kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis po 5 mg du kartus per parą vien tofacitinibo vartojusių grupėje buvo 1,7 pacientų, kuriems pasireiškė reiškių, per 100 sutartinių pacientų metų. Po 10 mg du kartus per parą vien tofacitinibo vartojusių grupėje šis rodiklis buvo 1,6 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų, placebo grupėje šis rodiklis buvo 0 įvykių per 100 sutartinių pacientų metų, o MTX grupėje – 1,9 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų.

6, 12 arba 24 mėnesių trukmės tyrimuose sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis LMV plius tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vartojusių grupėje buvo 3,6; o po 10 mg du kartus per parą grupėje – 3,4 pacientų, kuriems pasireiškė reiškių, per 100 sutartinių pacientų metų, palyginti su 1,7 pacientų per 100 sutartinių pacientų metų placebo plius LMV grupėje.

Ilgalaikių saugumo tyrimų visų ekspozicijų populiacijoje bendrasis sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą vartojusių grupėje buvo 2,4; o po 10 mg du kartus per parą vartojusių grupėje – 3,0 pacientų, kuriems pasireiškė reiškių, per 100 sutartinių pacientų metų. Dažniausios sunkios infekcijos buvo pneumonija, juostinė pūslelinė (*herpes zoster*), šlapimo takų infekcija, celiulitas, gastroenteritas ir divertikulitas. Gauta pranešimų apie oportunistinių infekcijų pasireiškimo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistraciniame saugumo tyrime, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni RA sergantys pacientai, turintys bent vieną papildomą kardiovaskulinės rizikos veiksni, tofacitinibo grupėje stebėtas nuo dozės priklausomas sergamumo pavojingomis infekcijomis padidėjimas, palyginti su TNF inhibitorių grupe (žr. 4.4 skyrių).

Sergamumas (95 % PI) pavojingomis infekcijomis 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje siekė 2,86 (2,41; 3,37), 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 3,64 (3,11; 4,23), o TNF inhibitorių grupėje – 2,44 (2,02; 2,92) pacientų, patyrusių reiškinį per 100 sutartinių pacientų metų. Palyginti su TNF inhibitoriais, santykinė rizika (SR) susirgti pavojinga infekcine liga 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje buvo 1,17 (0,92; 1,50), o 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 1,48 (1,17; 1,87).

Kartotinis virusų suaktyvėjimas

Padidintą juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) pasireišimo riziką gali turėti tofacitinibo vartojantys japonai arba korėjiečiai; ilgą laiką RA sergantys pacientai, anksčiau vartoję du ar daugiau biologinių LMV, arba pacientai, kurių ALS yra mažesnis kaip 1 000 ląstelių/mm³, arba pacientai, vartoję po 10 mg du kartus per parą (žr. 4.4 skyrių).

Didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistracinio saugumo tyrimo, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni RA sergantys pacientai, kuriems nustatytas bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys, metu buvo pastebėtas juostinės pūslelinės reiškinio padidėjimas pacientams, gydytiems tofacitinibu, palyginti su gydytais TNF inhibitoriais. Juostinės pūslelinės pasireišimo dažnis (95 % PI) gydant 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, 10 mg tofacitinibo du kartus per parą ir TNF inhibitoriumi buvo atitinkamai 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) ir 1,18 (0,90; 1,52) pacientų, kuriems pasireiškė tokių reiškinį 100 pacientų metų.

Laboratoriniai tyrimai

Limfocitai

Kontroliuojamuose RA klinikiniuose tyrimuose patvirtintų ALS sumažėjimo iki vertės, mažesnės kaip 500 ląstelių/mm³, atvejų pasitaikė 0,3 % pacientų, o ALS tarp 500 ir 750 ląstelių/mm³ atvejų pasitaikė 1,9 % pacientų abeiose po 5 mg du kartus per parą ir po 10 mg du kartus per parą dozių grupėse.

Ilgalaikio saugumo RA tyrimų populiacijoje patvirtintų ALS sumažėjimo iki vertės, mažesnės kaip 500 ląstelių/mm³, atvejų pasitaikė 1,3 % pacientų, o ALS tarp 500 ir 750 ląstelių/mm³ atvejų pasitaikė 8,4 % pacientų abeiose po 5 mg du kartus per parą ir po 10 mg du kartus per parą dozių grupėse.

Patvirtinti mažesnio kaip 750 ląstelių/mm³ ALS atvejai susieti su padidėjusiu sunkių infekcijų pasireišimo dažniu (žr. 4.4 skyrių).

Neutrofilai

Kontroliuojamuose RA klinikiniuose tyrimuose patvirtintų ANS sumažėjimo iki vertės, mažesnės kaip 1 000 ląstelių/mm³, atvejų pasitaikė 0,08 % pacientų abeiose po 5 mg du kartus per parą ir po 10 mg du kartus per parą dozių grupėse. Patvirtintų ANS sumažėjimo iki vertės, mažesnės kaip 500 ląstelių/mm³, atvejų nė vienoje grupėje nenustatyta. Aiškaus ryšio tarp neutropenijos ir sunkių infekcijų išsivystymo nenustatyta.

Ilgalaikio saugumo RA tyrimų populiacijoje patvirtintų ANS sumažėjimo atvejų pobūdis ir dažnis išliko panašus kaip kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų fermentų tyrimai

RA sergantiems pacientams pasitaikė nedažnų kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo daugiau kaip 3 kartus nuo viršutinės normos ribos (3x VNR) patvirtintų atvejų. Tiems pacientams, kuriems padidėjo kepenų fermentų aktyvumas, buvo keičiamas gydymo režimas, pvz., sumažinta kartu vartojamų LMV dozė, sustabdomas tofacitinibo vartojimas arba sumažinama tofacitinibo dozė, ir dėl to kepenų fermentų aktyvumas sumažėjo arba pasiekė normą.

Kontroliuojamoje RA III fazės monoterapijos tyrimo dalyje (0–3 mėnesiai), (I tyrimas, žr. 5.1 skyrių), ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 1,65 %, 0,41 % ir 0 % pacientų, atitinkamai vartojančių placebą, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. Šiame tyrime

AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 1,65 %, 0,41 % ir 0 % pacientų, atitinkamai vartojančių placebo, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą.

RA III fazės monoterapijos tyrime (0–24 mėnesiai), (VI tyrimas, žr. 5.1 skyrių), ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 7,1 %, 3,0 % ir 3,0 % pacientų, atitinkamai vartojančių MTX, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. Šiame tyrime AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 3,3 %, 1,6 % ir 1,5 % pacientų, atitinkamai vartojančių MTX, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą.

Kontroliuojamoje RA III fazės tyrimų su baziniu gydymu LMV dalyje (0–3 mėnesiai), (II–V tyrimai, žr. 5.1 skyrių), ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 0,9 %, 1,24 % ir 1,14 % pacientų, atitinkamai vartojančių placebo, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. Šiuose tyrimuose AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 0,72 %, 0,5 % ir 0,31 % pacientų, atitinkamai vartojančių placebo, tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą.

Ilgalaikiuose tęstiniuose RA monoterapijos tyrimuose ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 1,1 % ir 1,4 % pacientų, atitinkamai vartojusių tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas <1,0 % pacientų abeiose tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą grupėse.

Ilgalaikiuose tęstiniuose RA bazinio gydymo LMV tyrimuose ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas 1,8 % ir 1,6 % pacientų, atitinkamai vartojusių tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą. AST aktyvumo padidėjimas, didesnis kaip 3x VNR, pastebėtas <1,0 % pacientų abeiose tofacitinibo po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą grupėse.

Didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistracinio saugumo tyrimo, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni RA sergantys pacientai, kuriems nustatytas bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys, ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis arba lygus 3x VNR, pastebėtas 6,01 %, 6,54 % ir 3,77 % pacientų, vartojusių atitinkamai 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, 10 mg tofacitinibo du kartus per parą ir TNF inhibitorių. AST aktyvumo padidėjimas, didesnis arba lygus 3x VNR, nustatytas atitinkamai 3,21 %, 4,57 % ir 2,38 % pacientų, vartojusių 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, tofacitinibo 10 mg du kartus per parą ir TNF inhibitorių.

Lipidai

Kontroliuojamuose dvigubai koduotuose RA klinikiniuose tyrimuose lipidų rodmenys (bendrasis cholesterolis, MTL cholesterolis, DTL cholesterolis, trigliceridai) pirmiausia buvo įvertinti praėjus 1 mėnesiui po gydymo tofacitinibu pradžios. Tuo laiku nustatytas rodmenų padidėjimas, kuris išliko stabilus ir toliau.

Lipidų rodmenų pokyčio nuo pirminio vertinimo iki tyrimo pabaigos (6–24 mėnesių) duomenų, gautų kontroliuojamuose RA tyrimuose, santrauka pateikta toliau:

- 12-ąjį mėnesį vidutinė MTL cholesterolio koncentracijos vertė padidėjo 15 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje ir 20 % – tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje, o 24-ąjį mėnesį ši vertė padidėjo 16 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje ir 19 % – tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje.
- 12-ąjį mėnesį vidutinė DTL cholesterolio vertė padidėjo 17 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje ir 18 % – tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje, o 24-ąjį mėnesį ši vertė padidėjo 19 % tofacitinibo po 5 mg du kartus per parą grupėje ir 20 % – tofacitinibo po 10 mg du kartus per parą grupėje.

Nutraukus gydymą tofacitinibu, lipidų vertės grįždavo į pirminio įvertinimo lygį.

Vidutinės MTL cholesterolio / DTL cholesterolio santykio vertės ir apolipoproteino B (ApoB) / ApoA1 santykio vertės tofacitinibu gydytiems pacientams iš esmės nepakito.

Kontroliuojamame RA klinikiniame tyrime padidėjusias MTL cholesterolio ir ApoB vertes pavyko sumažinti iki prieš gydymą buvusių verčių paskyrus gydymą statinais.

Ilgalaikio saugumo RA tyrimų populiacijose lipidų rodmenų padidėjimas išliko panašus kaip nustatytasis kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose.

Didelio (N = 4 362) atsitiktinių imčių poregistracinio saugumo tyrimo, kuriame dalyvavo 50 metų ir vyresni RA sergantys pacientai, kuriems nustatytas bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksnys, lipidų rodmenų pokyčiai nuo pirminio vertinimo iki 24 mėnesių apibendrinti toliau:

- 12-ąjį mėnesį vidutinė MTL cholesterolio koncentracijos vertė padidėjo atitinkamai 13,80 %, 17,04 % ir 5,50 % pacientams, vartojusiems 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, 10 mg tofacitinibo du kartus per parą ir TNF inhibitorių. 24-ąjį mėnesį ši vertė padidėjo atitinkamai 12,71 %, 18,14 % ir 3,64 %;
- 12-ąjį mėnesį vidutinė DTL cholesterolio vertė padidėjo atitinkamai 11,71 %, 13,63 % ir 2,82 % pacientams, vartojusiems 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, 10 mg tofacitinibo du kartus per parą ir TNF inhibitorių. 24-ąjį mėnesį ši vertė padidėjo atitinkamai 11,58 %, 13,54 % ir 1,42 %.

Miokardo infarktas

Reumatoidinis artritas

Atliekant didelį (N = 4 362) atsitiktinių imčių, poregistracinį saugumo tyrimą su 50 metų ir vyresniais RA sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, sergamumas nemirtinu miokardo infarktu (95 % PI) 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje buvo 0,37 (0,22, 0,57), 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 0,33 (0,19, 0,53), o TNF inhibitorių grupėje – 0,16 (0,07, 0,31) pacientų, patyrusių reiškinių per 100 sutartinių pacientų metų. Buvo pranešta apie kelis mirtinus miokardo infarkto atvejus, kurių dažniai buvo panašūs tofacitinibu gydytų pacientų grupėje, palyginti su TNF inhibitorių grupe (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Tyrimo metu 3 metus buvo stebima ne mažiau kaip 1 500 pacientų.

Piktybiniai dariniai, išskyrus NMOV

Reumatoidinis artritas

Atliekant didelį (N = 4 362) atsitiktinių imčių, poregistracinį saugumo tyrimą su 50 metų ir vyresniais RA sergančiais pacientais, kuriems buvo nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, sergamumas plaučių vėžiu (95 % PI) 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje buvo 0,23 (0,12, 0,40), 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 0,32 (0,18, 0,51), o TNF inhibitorių grupėje – 0,13 (0,05, 0,26) pacientų, patyrusių reiškinių per 100 sutartinių pacientų metų (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Tyrimo metu 3 metus buvo stebima ne mažiau kaip 1 500 pacientų.

Sergamumas limfoma (95 % PI) 5 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje buvo 0,07 (0,02, 0,18), 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupėje – 0,11 (0,04, 0,24), o TNF inhibitorių grupėje – 0,02 (0,00, 0,10) pacientų, patyrusių reiškinių per 100 sutartinių pacientų metų (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir jaunatvinis PsA

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios JIA sergantiems pacientams klinikinių tyrimų programos metu, pagal pobūdį ir dažnį atitiko stebėtas suaugusiems RA sergantiems pacientams, išskyrus tam tikras infekcijas (gripą, faringitą, sinusitą, virusinę infekciją) bei virškinimo trakto arba bendruosius sutrikimus (pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą, karščiavimą, galvos skausmą, kosulį), kurių dažniau pasireiškė JIA sergantiems pacientams vaikams. Dažniausiai kartu vartotas įprastinis sintetinis ligos eigą modifikuojantis vaistas (įsLMV) buvo MTX (1-ąją dieną 156 iš 157 įsLMV vartojusių pacientų

vartojimo MTX), todėl tofacitinibo saugumo savyboms įvertinti jį vartojant kartu su kitais įsLMV, nepakanka duomenų.

Infekcijos

Dvigubai koduotoje pagrindžiamojo III fazės tyrimo dalyje (tyrime JIA-I) infekcija buvo nepageidaujama reakcija, apie kurią pranešta dažniausiai (44,3 %). Infekcijos paprastai buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

Tiriant integruotą saugumo populiaciją, 7 tofacitinibą vartoję pacientai pranešimų teikimo laikotarpiu (iki 28 parų po paskutinės tiriamojo vaistinio preparato dozės vartojimo) patyrė sunkių infekcijų; tai atitinka 1,92 paciento per 100 sutartinių pacientų metų sergamumo šiomis infekcinėmis ligomis rodiklį: pneumonija, epidurinė empiema (su sinusitu ir subperiostiniu abscesu), pilonidine cista, apendicitu, ešerichiniu pielonefritu, galūnių abscesu ir ŠTI.

Tiriant integruotą saugumo populiaciją, 3 pacientai pranešimų teikimo laikotarpiu patyrė nesunkių juostinės pūslelinės (*Herpes zoster*) atvejų, jų sergamumo rodiklis buvo 0,82 paciento, kuriems pasireiškė įvykių, per 100 sutartinių pacientų metų. Dar vienas (1) pacientas patyrė sunkų HZ atvejį ne pranešimų teikimo laikotarpiu.

Kepenų veiklos sutrikimai

Reikalauta, kad JIA pagrindžiamojo tyrimo metu pacientų, tinkamų dalyvauti tyrime, AST ir ALT aktyvumas nebūtų daugiau kaip 1,5 karto didesnis nei viršutinė normos riba. Tiriant integruotą saugumo populiaciją, 2 pacientams 2 vizitų iš eilės metu nustatytas ALT aktyvumo padidėjimas ≥ 3 kartus nei VNR. Nė vienas iš atvejų neatitiko Hajo (*Hy*) dėsnio kriterijų. Abiems pacientams taikytas pagrindinis gydymas MTX ir abiem atvejais sutrikimas išnyko nutraukus MTX vartojimą ir visam laikui nutraukus gydymą tofacitinibu.

Laboratoriniai tyrimai

Laboratorinių tyrimų rodmenų pakitimai, nustatyti JIA sergantiems pacientams klinikinių tyrimų programos metu, atitiko stebėtus suaugusiems RA sergantiems pacientams. Reikalauta, kad JIA pagrindžiamojo tyrimo metu pacientų, tinkamų dalyvauti tyrime, trombocitų skaičius būtų $\geq 100\,000$ ląstelių/mm³, todėl neturima informacijos apie JIA sergančius pacientus, kurių trombocitų skaičius prieš pradedant gydymą tofacitinibu buvo $< 100\,000$ ląstelių/mm³.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Perdozavus rekomenduojama stebėti pacientą, ar nepasireiškė nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų. Specifinio priešnuodžio tofacitinibo perdozavimo atveju nėra. Reikia taikyti simptominių ir palaikomąjį gydymą.

Farmakokinetiniai duomenys skiriant vienkartinės iki 100 mg (įskaitytinai) dozes sveikiems savanoriams rodo, kad daugiau kaip 95 % suvartotos dozės turėtų išsiskirti per 24 valandas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinės grupės – imunosupresantai, Janus kinazės (JAK) inhibitoriai, ATC kodas – L04AF01

Veikimo mechanizmas

Tofacitinibas – tai stiprus selektyvusis JAK grupės kinazių inhibitorius. Atliekant imunofermentinius tyrimus nustatyta, kad tofacitinibas slopina JAK1, JAK2, JAK3 ir kiek silpniau – TyK2. Be to, tofacitinibas ypač selektyviai veikia kitų žmogaus genomo kinazių atžvilgiu. Žmogaus ląstelėse tofacitinibas daugiausia slopina heterodimerinių citokinų receptorių signalų perdavimą per JAK3 ir (arba) JAK1 ir pasižymi funkciniu selektyvumu prieš citokinų receptorius, perduodančius signalus JAK2 poromis. Slopindamas JAK1 ir JAK3 tofacitinibas silpnina interleukinų (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) ir I bei II tipo interferonų signalų perdavimo mechanizmus ir taip moduliuoja imuninį bei uždegiminį atsaką.

Farmakodinaminis poveikis

Iki 6 mėnesių trukmės gydymas tofacitinibu RA sergantiems pacientams susietas su nuo dozės priklausomu cirkuliuojančių CD16/56+ natūraliųjų kilių (NK) ląstelių skaičiaus sumažėjimu, o maksimalus sumažėjimas apskaičiuotas maždaug po 8–10 savaičių nuo gydymo pradžios. Šie pokyčiai paprastai atsistatydavo per 2–6 savaites po gydymo nutraukimo. Gydymas tofacitinibu susietas su nuo dozės priklausomu B ląstelių skaičiaus padidėjimu. Cirkuliuojančių T limfocitų skaičiaus ir T limfocitų potipių (CD3+, CD4+ ir CD8+) pokyčiai buvo maži ir nenuoseklūs.

Po ilgalaikio gydymo (gydymo tofacitinibu trukmės mediana buvo maždaug 5 metai) CD4+ ir CD8+ ląstelių skaičiaus sumažėjimo mediana buvo atitinkamai 28 % ir 27 %, palyginti su pirminiu vertinimu. Nors iš pradžių trumpai pavartojus vaistinio preparato pastebėtas CD16/56+ NK ląstelių skaičiaus sumažėjimas, vėliau šio skaičiaus padidėjimo, palyginti su pirminiu vertinimu, mediana buvo 73 %. Ilgą laiką vartojant tofacitinibo, CD19+ B ląstelių skaičius daugiau nedidėjo. Visi šie limfocitų potipių pakitimai grįžo į pirminio vertinimo lygį kuriam laikui nutraukus gydymą. Sunkių arba oportunistinių infekcijų arba juostinės pūslelinės pasireiškimo ryšio su limfocitų potipių skaičiumi įrodymų nerasta (apie absoliučiojo limfocitų skaičiaus stebėjimą žr. 4.2 skyriuje).

Bendroji IgG, IgM ir IgA koncentracija serume per 6 mėnesių trukmės tofacitinibo vartojimą RA sergantiems pacientams kito mažai ir nepriklausomai nuo dozės; panašus procesas nustatytas ir placebo grupėje, todėl tai rodo, kad vaistinis preparatas neslopina sisteminio humoralinio imuniteto.

RA sergantiems pacientams vartojant tofacitinibo nustatytas staigus C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracijos serume sumažėjimas, išlikęs visą vaistinio preparato vartojimo laikotarpį. CRB koncentracijos pokytis, sukeltas gydymo tofacitinibu, iš dalies išliko 2 savaites po gydymo nutraukimo. Tai rodo, kad farmakodinaminis vaistinio preparato veikimas išlieka ilgiau nei jo pusėjimo trukmė.

Skiepijimo tyrimai

Kontroliuojamame klinikiniame tyrime su RA sergančiais pacientais, pradedančiais vartoti po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą arba placebo, asmenų, kuriems nustatytas atsakas į gripo vakciną, skaičius abeiose grupėse buvo panašus: tofacitinibo – 57 %, o placebo – 62 %. Asmenų, kuriems nustatytas atsakas į polisacharidinę pneumokokų vakciną, skaičius buvo toks: 32 % pacientų, vartojusių tofacitinibo ir MTX; 62 % vartojusių tik tofacitinibo; 62 % vartojusių tik MTX ir 77 % vartojusių placebo. Šių radinių klinikinė reikšmė nežinoma, tačiau panašūs rezultatai gauti ir atskirame skiepijimo gripo ir polisacharidinėmis pneumokokų vakcinomis tyrime su pacientais, ilgą laiką vartojančiais po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą.

Kontroliuojamas tyrimas atliktas su RA sergančiais pacientais, baziniam gydymui vartojančiais MTX ir paskiepytais gyvų susilpnintų pūslelinės (*Herpes*) virusų vakcina 2–3 savaites prieš pradedant 12 savaičių trukmės gydymo kursą po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą arba placebo. 6-ąją savaitę humoralinio ir ląstelinio atsako į VZV įrodymų nustatyta ir tofacitinibo, ir placebo grupėse. Šis atsakas buvo panašus į stebėtąjį sveikiems 50 metų amžiaus ir vyresniems savanoriams. Vieno paciento, kuris nebuvo sirgęs VZV infekcija ir kuriam nebuvo nustatyta antikūnų prieš VZV atliekant pirminį vertinimą, organizme per 16 parų po skiepijimo išplito vakcinoje naudota VZV padermė. Tofacitinibo vartojimas buvo nutrauktas ir pacientas pasveiko po gydymo standartinėmis antivirusinių vaistinių preparatų dozėmis. Paskui tam pacientui nustatytas tvirtas, nors ir uždelstas, humoralinis ir ląstelinis atsakas į vakciną (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinis atsakas

Tofacitinibo III fazės JIA tyrimų programą sudarė vienas baigtas III fazės tyrimas (tyrimas JIA-I [A3921104]) ir vienas vykdomas ilgalaikis tęstinis (ILT) tyrimas (A3921145). Į šiuos tyrimus buvo įtraukti tokie JIA pogrupiai: sergančių RF+ arba RF– poliartritu, išplitusiu oligoartritu arba sisteminiu JIA su aktyviu artritu tuo laiku nesant sisteminių simptomų, (apibrėžtas kaip pJIA duomenų rinkinys) ir du atskiri pogrupiai pacientų, sergančių jaunatviniu PsA ir artritu susijusiu su entezitu (ASE). Tačiau tik sergantys RF+ arba RF– poliartritu arba išplitusiu oligoartritu buvo įtraukti į pJIA veiksmingumo populiaciją negalutinių rezultatų buvo nustatyta pogrupyje pacientų, sergančių aktyviu sisteminiu JIA artritu ir tuo laiku nesant sisteminių simptomų. ASE sergantys pacientai nebuvo įtraukti į veiksmingumo analizę.

Visi tinkami dalyvauti tyrimo JIA-I pacientai atviruoju būdu vartojo tofacitinibo po 5 mg plėvele dengtas tabletes du kartus per parą arba tofacitinibo geriamojo tirpalo atitikmenį pagal kūno masę du kartus per parą 18 savaičių (įžanginė fazė); pacientai, pasiekę bent JIA ACR30 atsaką atvirosios fazės pabaigoje, pateko į 26 savaičių trukmės dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą fazę ir atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti (santykiu 1:1) į veikliosios medžiagos tofacitinibo 5 mg plėvele dengtų tablečių arba tofacitinibo geriamojo tirpalo grupes arba į placebo grupę. Pacientų, atvirosios įžanginės fazės pabaigoje nepasiekusių JIA ACR30 atsako arba patyrusių bent vieną ligos paūmėjimą bet kuriuo tyrimo metu, dalyvavimas tyrime nutrauktas. Į atvirąją įžanginę fazę įtraukti iš viso 225 pacientai. 173 (76,9 %) iš šių pacientų buvo tinkami dalyvauti dvigubai koduotoje fazėje ir atsitiktinių imčių būdu paskirti vartoti veikliąją medžiagą per du kartus skiriant tofacitinibo 5 mg plėvele dengtas tabletes arba lygiavertę tofacitinibo geriamojo tirpalo dozę pagal kūno masę (n = 88), arba placebo (n = 85). Dvigubai koduotos fazės metu 58 (65,9 %) pacientai tofacitinibo grupėje ir 58 (68,2 %) pacientai placebo grupėje vartojo MTX: pagal protokolą tai buvo leidžiama, tačiau nebūtina.

133 pacientai, sirgę pJIA [RF+ arba RF– poliartritu ar išplitusiu oligoartritu], ir 15 pacientų, sirgusių jaunatviniu PsA, pateko į dvigubai koduotą fazę atsitiktinių imčių būdu suskirstant į grupes; jų duomenys įtraukti į toliau pateiktas veiksmingumo analizes.

Požymiai ir simptomai

Tyrime JIA-I reikšmingai mažesnė pJIA sergančių pacientų, vartojusių tofacitinibo 5 mg plėvele dengtas tabletes du kartus per parą arba tofacitinibo geriamojo tirpalo lygiavertę dozę pagal kūno masę, du kartus per parą, dalis patyrė ligos paūmėjimą per 44 savaites, palyginti su placebo vartojusiais pacientais. Reikšmingai didesnė pJIA sergančių pacientų, vartojusių tofacitinibo 5 mg plėvele dengtas tabletes arba tofacitinibo geriamąjį tirpalą, dalis 44-ąją savaitę pasiekė JIA ACR30, 50 ir 70 atsaką, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (8 lentelė).

Vertinant ligos paūmėjimą ir JIA ACR30/50/70 rezultatus, gydymas po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, palyginti su placebo, buvo pranašesnis gydant RF+ poliartritą, RF– poliartritą, išplitusį oligoartritą ir jPsA JIA potipius ir atitiko rezultatus, nustatytus bendrajai populiacijai.

Vertinant ligos paūmėjimą ir JIA ACR30/50/70 atsako rezultatus, gydymas po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, palyginti su placebo, buvo pranašesnis pJIA sergantiems pacientams, 1-ąją dieną

vartojusiems po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą kartu su MTX [n = 101 (76 %)] ir vartojusiems tofacitinibą vieną [n = 32 (24 %)]. Be to, vertinant ligos paūmėjimą ir JIA ACR30/50/70 atsako rezultatus, gydymas po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, palyginti su placebo, buvo taip pat pranašesnis tiems pJIA sergantiems pacientams, kurie anksčiau buvo vartoję bLMV [n = 39 (29 %)] ir kurie bLMV anksčiau vartoję nebuvo [n = 94 (71 %)].

Tyrimo JIA-I 2-ąją atvirosios įžanginės fazės savaitę JIA ACR30 atsakas nustatytas 45,03 % pJIA sergančių pacientų.

8 lentelė. Pagrindinė ir antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys pJIA sergantiems pacientams 44-ąją* tyrimo JIA-I savaitę (visos p reikšmės <0,05)

Pagrindinė vertinamoji baigtis (kontroliuojama I tipo paklaida)	Gydymo grupė	Pasireiškimo dažnis	Skirtumas (%), plg. su placebo (95 % PI)
Ligos paūmėjimo pasireiškimas	Tofacitinibas po 5 mg du kartus per parą (N = 67)	28 %	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Placebas (N = 66)	53 %	
Antrinės vertinamosios baigtys (kontroliuojama I tipo paklaida)	Gydymo grupė	Atsako rodiklis	Skirtumas (%), plg. su placebo (95 % PI)
JIA ACR30	Tofacitinibas po 5 mg du kartus per parą (N = 67)	72 %	24,7 (8,50; 40,8)
	Placebas (N = 66)	47 %	
JIA ACR50	Tofacitinibas po 5 mg du kartus per parą (N = 67)	67 %	20,2 (3,72; 36,7)
	Placebas (N = 66)	47 %	
JIA ACR70	Tofacitinibas po 5 mg du kartus per parą (N = 67)	55 %	17,4 (0,65; 34,0)
	Placebas (N = 66)	38 %	
Antrinė vertinamoji baigtis (kontroliuojama I tipo paklaida)	Gydymo grupė	MK vidurkis (SVP)	Skirtumas, plg. su placebo (95 % PI)
Pokytis nuo dvigubai koduoto pradinio vertinimo rezultato pagal CHAQ negalios klausimyną	Tofacitinibas po 5 mg du kartus per parą (N = 67; n = 46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Placebas (N = 66; n = 31)	0,00 (0,04)	

ACR = JAV Reumatologijos kolegija (angl. *American College of Rheumatology*); CHAQ = vaikų sveikatos vertinimo klausimynas (angl. *Childhood Health Assessment Questionnaire*); PI = pasikliautinis intervalas; JIA = jaunatvinis idiopatinis artritas; MK = mažiausieji kvadratai; n = pacientų, kuriems nustatytas rodmuo vizito metu, skaičius; N = bendrasis pacientų skaičius; SVP = standartinė vidurkio paklaida

* 26 savaitių trukmės dvigubai koduota fazė vyko nuo 18-osios iki 44-osios savaitės ir prasidėjo po suskirstymo atsitiktinių imčių būdu dienos.

I tipo paklaida kontroliuojamos vertinamosios baigtys testuotos šia tvarka: ligos paūmėjimas, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ negalios klausimynas.

pJIA sergantiems ir po 5 mg tofacitinibo geriamojo tirpalo du kartus per parą arba lygiaverte doze pagal kūno masę du kartus per parą gydytiems pacientams dvigubai koduotos fazės metu kiekvienas atsako komponentas pagal JIA ACR skalę 24-ąją ir 44-ąją savaitėmis buvo geresnis nei atvirosios fazės pradinio vertinimo (1-ąją dieną) rezultatai, palyginti su tiriamaisiais, tyrimo JIA-I metu vartojusiais placebo.

Fizinė funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Fizinės funkcijos pokyčiai tyrimo JIA-I metu matuoti pagal CHAQ negalios klausimyną. 44-ąją savaitę vidutinis pokytis nuo dvigubai koduotos fazės pradinio vertinimo pagal CHAQ negalios klausimyną pacientams, sergantiems pJIA, buvo reikšmingai mažesnis vartojant tofacitinibo 5 mg plėvele dengtas tabletes du kartus per parą arba lygiavertę tofacitinibo geriamojo tirpalo pagal kūno masę dozę du kartus per parą, palyginti su placebo (8 lentelė). Vertinant vidutinį pokytį nuo dvigubai koduotos fazės pradinio vertinimo pagal CHAQ negalios klausimyno rezultatus, gydymas po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą, palyginti su placebo, buvo pranašesnis gydant šiuos JIA potipius: RF+ poliartritą, RF– poliartritą, išplitusį oligoartritą ir jPsA; tai atitiko rezultatus, nustatytus bendrajai populiacijai.

Ilgalaikiai kontroliuojami saugumo duomenys

Tyrimas „ORAL Surveillance“ (A3921133) buvo didelės apimties (N = 4 362) atsitiktinių imčių, veikliąja medžiaga kontroliuojamas poregistracinis saugumo stebėjimo tyrimas su 50 metų amžiaus ir vyresniais reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, turinčiais bent vieną papildomą kardiovaskulinės rizikos veiksnį (KV rizikos veiksniai apibūdinti taip: cigarečių rūkymas tyrimo laikotarpiu; hipertenzijos diagnozė; cukrinis diabetas; šeiminė ankstyvos širdies vainikinių arterijų ligos anamnezė; vainikinių arterijų ligos anamnezė, įskaitant atliktą revaskuliarizacijos procedūrą; vainikinių arterijos šuntavimas; miokardo infarktas; širdies veiklos sustojimas; nestabili krūtinės angina; ūminis koronarinis sindromas ir su RA susijusi liga už sąnarių ribų (pvz., mazgeliai, Sjogreno (*Sjögren*) sindromas, lėtinės ligos sukelta anemija, ligos apraiškos plaučiuose)). Dauguma (daugiau kaip 90 %) tofacitinibu gydytų pacientų tuo metu rūkė arba anksčiau rūkė ilgiau kaip 10 metų, o rūkymo metų mediana atitinkamai siekė 35,0 ir 39,0 metų. Įtraukimo į tyrimą metu pacientai turėjo vartoti pastovią metotreksato dozę; tyrimo laikotarpiu buvo leidžiama koreguoti dozę.

Pacientai atsitiktinių imčių atviruoju būdu santykiu 1:1:1 paskirti vartoti po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą, po 5 mg tofacitinibo du kartus per parą arba TNF inhibitorių (kaip TNF inhibitoriaus skirta 50 mg etanercepto vieną kartą per savaitę arba 40 mg adalimumabo kas antrą savaitę). Papildomos pirminės vertinamosios baigtys buvo nepriklausomų vertintojų nustatyta piktybinė liga (išskyrus NMOV) ir nepriklausomų vertintojų nustatyti didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai (DNKVR) reiškiniai; kaupiamoji sergamumo reikšmė ir statistiniai vertinamųjų baigčių vertinimo rezultatai buvo koduoti. Šis tyrimas buvo atsižvelgiant į atvejus atliekamas tyrimas, kurį vykdant taip pat reikėjo 3 metus stebėti ne mažiau kaip 1 500 pacientų. Tyrimo gydymas po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą buvo nutrauktas ir pacientai perkelti į po 5 mg du kartus per parą vartojančiųjų grupę dėl signalo apie nuo dozės priklausomus venų tromboembolijos (VTE) reiškinius. Pacientų, kurie vartojo po 10 mg tofacitinibo du kartus per parą grupės duomenys, surinkti prieš keičiant vaistinio preparato dozę ir po to, buvo analizuojami atsitiktinių imčių metu sudarytoje gydymo grupėje.

Šis tyrimas neatitiko ne prastesnio poveikio kriterijaus, taikyto atliekant pirminį kombinuotų tofacitinibo dozių ir TNF inhibitoriaus palyginimą, nes viršutinė 95 % PI SR riba buvo didesnė už iš anksto nustatytą 1,8 ne prastesnio poveikio kriterijų nepriklausomų vertintojų nustatytiems DNKVR ir piktybinėms ligoms, išskyrus NMOV.

Nepriklausomų vertintojų nustatyti DNKVR, nepriklausomų vertintojų nustatytos piktybinės ligos, išskyrus NMOV, ir atrinkti kiti atvejai pateikiami toliau.

DNKVR (įskaitant miokardo infarktą) ir venų tromboembolija (VTE)

Tofacitinibu gydytų pacientų grupėje nustatyta daugiau mirtimi nepasibaigusio miokardo infarkto atvejų, palyginti su TNF inhibitoriais. Pacientams, gydytiems tofacitinibu, stebėtas nuo dozės priklausomas VTE atvejų skaičiaus padidėjimas, palyginti su gydymu TNF inhibitoriumi (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

9 lentelė. DNKVR, miokardo infarkto bei venų tromboembolijos dažnio rodiklis ir santykinė rizika

	Du kartus per parą vartojama 5 mg tofacitinibo dozė	Du kartus per parą vartojama 10 mg tofacitinibo dozė ^a	Visas tofacitinibas ^b	TNF inhibitorius (TNFi)
DNKVR^c				
DR (95 % PI) 100 PM	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
Mirtinas MI^c				
DR (95 % PI) 100 PM	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	0,00 (0,00, Beg)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
Nemirtinas MI^c				
DR (95 % PI) 100 PM	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
VTE^d				
DR (95 % PI) 100 PM	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
PE^d				
DR (95 % PI) 100 PM	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
GVT^d				
DR (95 % PI) 100 PM	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

^a Į du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo grupę įtraukti pacientų, kuriems dėl tyrimo pakeitimų du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo dozė buvo pakeista į du kartus per parą vartojamo 5 mg tofacitinibo dozę, duomenys.

^b Kombinuotos du kartus per parą vartojamo 5 mg ir 10 mg tofacitinibo dozės.

^c Atsižvelgiant į reiškinius, kurie pasireiškia gydymo metu arba per 60 dienų nuo gydymo nutraukimo.

^d Atsižvelgiant į reiškinius, kurie pasireiškia gydymo metu arba per 28 dienas nuo gydymo nutraukimo.

Santrumpos. DNKVR = didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai reiškiniai, MI = miokardo infarktas, VTE = venų tromboembolija, PE = plaučių embolija, GVT = giliųjų venų trombozė, TNF = tumoro nekrozės faktorius, DR = dažnio rodiklis, SR = santykinė rizika, PI = pasikliautinis intervalas, PM = paciento metai, Beg = begalybė

Naudojant daugiavariantį Cox'o modelį ir atliekant atgalinę atranką buvo nustatyti šie MI (mirtino ir nemirtino) pasireiškimo prognoziniai veiksniai: amžius ≥ 65 metai, vyriškoji lytis, rūkymas arba ankstesnis rūkymas, diabetas ir vainikinių arterijų liga (įskaitant miokardo infarktą, koronarinę širdies ligą, stabilią krūtinės anginą arba vainikinių arterijų procedūras) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Piktybiniai dariniai

Tofacitinibu gydytų pacientų grupėje nustatyta daugiau piktybinių darinių, išskyrus NMOV, ypač padažnėjo plaučių vėžio, limfomos ir NMOV atvejų, palyginti su TNF inhibitoriais.

10 lentelė. Piktybinių ligų^a dažnio rodiklis ir santykinė rizika

	Du kartus per parą vartojama 5 mg tofacitinibo dozė	Du kartus per parą vartojama 10 mg tofacitinibo dozė ^b	Visas tofacitinibas ^c	TNF inhibitorius (TNFi)
Piktybiniai dariniai, išskyrus NMOV				
DR (95 % PI) 100 PM	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Plaučių vėžys				
DR (95 % PI) 100 PM	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Limfoma				
DR (95 % PI) 100 PM	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
SR (95 % PI) lyginant su TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
NMOV				
DR (95 % PI) 100 PM	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

^a Piktybinės ligos, išskyrus NMOV, plaučių vėžys ir limfoma, pateiktos atsižvelgiant į reiškinius, kurie pasireiškia gydymo metu arba po gydymo nutraukimo iki tyrimo pabaigos. NMOV atvejai pateikti atsižvelgiant į reiškinius, kurie pasireiškia gydymo metu arba per 28 dienas po gydymo nutraukimo.

^b Į du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo grupę įtraukti pacientų, kuriems dėl tyrimo pakeitimų du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo dozė buvo pakeista į du kartus per parą vartojamo 5 mg tofacitinibo dozė, duomenys.

^c Kombinuotos du kartus per parą vartojamo 5 mg ir 10 mg tofacitinibo dozės.

Santrumpos. NMOV = nemelanominis odos vėžys, TNF = tumoro nekrozės faktorius, DR = dažnio rodiklis, SR = santykinė rizika, PI = pasikliautinis intervalas, PM = paciento metai

Naudojant daugiavariantį Cox'o modelį ir atliekant atgalinę atranką buvo nustatyti šie piktybinių darinių, išskyrus NMOV, pasireiškimo prognoziniai veiksniai: amžius ≥ 65 metai ir rūkymas arba ankstesnis rūkymas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Mirtingumas

Padidėjęs mirtingumas stebėtas tofacitinibu gydytiems pacientams, palyginti su gydytais TNF inhibitoriais. Dažniausia mirtingumo priežastis buvo kardiovaskuliniai reiškiniai, infekcijos ir piktybinės ligos.

11 lentelė. Mirtingumo dažnio rodiklis ir santykinė rizika^a

	5 mg tofacitinibo du kartus per parą	10 mg tofacitinibo du kartus per parą ^b	Visas tofacitinibas ^c	TNF inhibitorius (TNFi)
Mirtingumas (visos priežastys)				
DR (95 % PI) 100 PM	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Mirtinos infekcijos				
DR (95 % PI) 100 PM	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Mirtini KV reiškiniai				
DR (95 % PI) 100 PM	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)

	5 mg tofacitinibo du kartus per parą	10 mg tofacitinibo du kartus per parą ^b	Visas tofacitinibas ^c	TNF inhibitorius (TNFi)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Mirtinos piktybinės ligos				
DR (95 % PI) 100 PM	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
SR (95 % PI), plg. su TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Beg)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Atsižvelgiant į reiškinius, kurie pasireiškia gydymo metu arba per 28 paras nuo gydymo nutraukimo.

^b Į du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo grupę įtraukti pacientų, kuriems dėl tyrimo pakeitimų du kartus per parą vartojamo 10 mg tofacitinibo dozė buvo pakeista į du kartus per parą vartojamo 5 mg tofacitinibo dozę, duomenys.

^c Jungtiniai du kartus per parą vartojamo 5 mg ir 10 mg tofacitinibo dozių duomenys.

Santrumpos: TNF = tumor nekrozės faktorius, DR = dažnio rodiklis, SR = santykinė rizika, PI = pasikliautinis intervalas, PM = paciento metai, KV = kardiovaskulinis, Beg = begalybė

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tofacitinibo FK būdinga greita absorbcija (didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 0,5–1 val.), greita eliminacija (pusėjimo trukmė ~3 val.) ir dozei proporcingas sisteminės ekspozicijos didėjimas. Pusiausvyrinė apykaita nusistovi per 24–48 valandas, vartojant vaistinio preparato du kartus per parą jis praktiškai nesikaupia.

Absorbcija ir pasiskirstymas

Tofacitinibas gerai absorbuojamas, suvartoto per burną preparato biologinis prieinamumas siekia 74 %. Tofacitinibo vartojant kartu su riebiu maistu AUC nepakito, o C_{max} sumažėjo 32 %.

Klinikiniuose tyrimuose tofacitinibas buvo vartojamas neatsižvelgiant į maistą.

Suleidus į veną preparato pasiskirstymo tūris siekia 87 l. Maždaug 40 % kraujyje esančio tofacitinibo susijungia su plazmos baltymais. Daugiausia tofacitinibo jungiasi su albuminu ir, atrodo, jis nesijungia su α 1-rūgšties glikoproteinu. Tofacitinibas tolygiai pasiskirsto eritrocituose ir plazmoje.

Biotransformacija ir eliminacija

Tofacitinibo klirenso mechanizmai yra tokie: maždaug 70 % pirminio vaistinio preparato metabolizuojama kepenyse, o 30 % pasišalina per inkstus. Pagrindinis tofacitinibo metabolizmo mediatorius yra CYP3A4 ir šiek tiek prisideda CYP2C19. Žmonių tyrime su radioaktyviai žymėta medžiaga daugiau kaip 65 % viso kraujyje nustatyto radioaktyvumo priskirta nepakitusiai veikliajai medžiagai, o likę 35 % – 8 metabolitams, kurių kiekvienam priskirta mažiau kaip po 8 % viso radioaktyvumo. Visi metabolitai stebėti įvairių rūšių gyvūnų organizmuose; manoma, kad jų JAK1 / JAK3 slopinamoji geba sudaro mažiau kaip 1/10 tofacitinibo gebos. Stereocheminės konversijos įrodymų žmonių tyrimuose nenustatyta. Tofacitinibo farmakologinis veikimas priskirtinas pirminei molekulei. *In vitro*, tofacitinibas yra MDR1 substratas, bet ne krūties vėžiui atspariems proteinams (BCRP), OATP1B1/1B3 ar OCT1/2.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Asmenims, kuriems yra lengvas (kreatinino klirensas 50–80 ml/min.), vidutinis (kreatinino klirensas 30–49 ml/min.) ir sunkus (kreatinino klirensas <30 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, AUC rodiklis atitinkamai buvo 37 %, 43 % ir 123 % didesnis nei nustatytas asmenims, kurių inkstų funkcija normali (žr. 4.2 skyrių). Asmenims, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), dializė bendrąjį tofacitinibo klirensą įtakojo santykinai mažai. Po vienos 10 mg dozės vartojimo vidutinis AUC rodiklis asmenims, sergantiems GSIL, remiantis koncentracija, išmatuota dieną, kai neatliekama dializė, buvo maždaug 40 % (90 % pasikliautinis intervalas: 1,5–95 %) didesnis palyginti su šiuo rodikliu asmenims, kurių inkstų funkcija normali. Klinikinių tyrimų metu tofacitinibo poveikis nebuvo vertintas pacientams, kuriems pirminio vertinimo kreatinino klirenso vertės (apskaičiuotos pagal Kokcrofto ir Golto (*Cockcroft-Gault*) lygtį) buvo mažesnės kaip 40 ml/min. (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Asmenims, kuriems yra lengvas (*Child Pugh A*) ir vidutinis (*Child Pugh B*) kepenų funkcijos sutrikimas, AUC rodiklis atitinkamai buvo 3 % ir 65 % didesnis nei nustatytas asmenims, kurių kepenų funkcija normali. Klinikinių tyrimų metu nebuvo tirtas tofacitinibo poveikis asmenims, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child Pugh C*) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius), arba pacientams, kuriems atlikus atrenkamąjį vertinimą nustatytas teigiamas hepatito B arba C tyrimo rezultatas.

Sąveika

Tofacitinibas neslopina ir nesužadina CYP fermentų (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4) bei neslopina UGT fermentų (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ir UGT2B7). Tofacitinibas esant kliniškai reikšmingai koncentracijai neslopina MDR1, OATP1B1 / 1B3, OCT2, OAT1/3 arba MRP.

Farmakokinetika vaikams ir paaugliams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio artritu

Populiacijos FK analizė, pagrįsta tofacitinibo tiek 5 mg plėvele dengtų tablečių, vartojamų du kartus per parą, tiek ir lygiavertės pagal kūno masę tofacitinibo geriamojo tirpalo dozės du kartus per parą vartojimo rezultatais, parodė, kad tofacitinibo klirensas ir pasiskirstymo tūris sumažėjo mažėjant JIA sergančių pacientų kūno masei. Turimi duomenys parodė, kad kliniškai reikšmingų tofacitinibo ekspozicijos (pagal AUC) skirtumų, atsižvelgiant į amžių, rasę, lytį, paciento tipą arba ligos sunkumą pradinio vertinimo metu, nėra. Apskaičiuotasis kintamumas lyginant atskirų asmenų tofacitinibo AUC (kintamumo koeficientas, %) siekia maždaug 24 %.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu pastebėtas poveikis imuninei ir kraujodaros sistemoms buvo susietas su tofacitinibo farmakologinėmis savybėmis (JAK slopinimu). Antrinis poveikis dėl imuniteto slopinimo, pvz., bakterinės ir virusinės infekcijos bei limfoma, pastebėtas skiriant tokias dozes, kurios atitiko žmonėms skiriamas kliniškes dozes. Limfoma išsivystė 3 iš 8 suaugusių beždžionių skiriant 6 arba 3 kartus didesnes už klinikinę tofacitinibo ekspoziciją atitinkančias dozes (atsižvelgiant į nesusijungusios medžiagos AUC rodiklį žmonėms, vartojantiems po 5 mg arba po 10 mg dozę du kartus per parą) ir 0 iš 14 beždžionių jauniklių skiriant 5 arba 2,5 kartų didesnes už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant po 5 mg arba po 10 mg dozę du kartus per parą. Ekspozicija beždžionėms, atitinkanti pastebimo nepageidaujamo poveikio nesukeliančią koncentraciją (PNPNK) limfomų atžvilgiu, buvo maždaug 1 ar 0.5 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant po 5 mg arba po 10 mg dozę du kartus per parą. Kiti radiniai, kai dozė buvo didesnė už ekspoziciją žmogui, buvo susiję su poveikiu kepenų ir virškinimo trakto sistemoms.

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* genų mutacijos ir chromosominių aberacijų bandymų serijos rezultatais, tofacitinibas mutageninio arba genotoksinio poveikio neturi.

Kancerogeninis tofacitinibo poveikis vertintas 6 mėnesių trukmės rasH2 transgeninių pelių kancerogeniškumo ir 2 metų trukmės žiurkių kancerogeniškumo tyrimuose. Tofacitinibas neturėjo kancerogeninio poveikio pelėms, kai ekspozicija buvo iki 38 arba 19 kartų didesnė už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant po 5 mg arba po 10 mg dozę du kartus per parą. Žiurkėms nustatyta sėklidžių intersticinių (Leidigo (*Leydig*)) ląstelių gerybinių navikų. Žiurkėms išsivystę Leidigo ląstelių gerybiniai navikai nesusiję su Leidigo ląstelių navikų atsiradimo rizika žmonėms. Žiurkių patelėms nustatyta hibernomų (rudojo riebalinio audinio supiktybėjimo atvejų), kai ekspozicija buvo lygiai 83 arba 41 kartą arba daugiau didesnė už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant po 5 mg arba po 10 mg dozę du kartus per parą. Gerybinių timomų žiurkių patelėms nustatyta, kai ekspozicija buvo 187 arba 94 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją, kuri būna vartojant po 5 mg arba po 10 mg dozę du kartus per parą.

Teratogeninis tofacitinibo poveikis nustatytas žiurkėms ir triušiams, taip pat nustatytas poveikis žiurkių patelių vaisingumui (sumažėjęs vaikingumo dažnis; sumažėjęs geltonkūnių, įsitvirtinimo vietų ir gyvybingų vaisių skaičius bei padažnėję ankstyvosios rezorbcijos atvejai), vaikavimuisi ir perinataliniam bei postnataliniam vystymuisi. Tofacitinibas neturėjo poveikio patinų vaisingumui, spermijų judrumui arba spermijų koncentracijai. Per 1–8 valandas po dozės suvartojimo į laktuojančių žiurkių pieną išsiskyrė maždaug 2 kartus didesnė tofacitinibo koncentracija nei nustatytoji serume. Su žiurkių ir beždžionių jaunikliais atliktų tyrimų metu tofacitinibo poveikis kaulų vystymuisi nei patinams, nei patelėms nenustatytas, kai ekspozicija buvo panaši į tą, kuri gaunama vartojant patvirtintas dozes žmonėms.

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais metu negauta naujų su tofacitinibu susijusių duomenų, rodančių didesnę vaikų populiacijos jautrumą, palyginti su suaugusiais. Tyrimais su žiurkių jaunikliais toksinio poveikio vystymuisi įrodymų negauta, poveikio lytiniam brendimui nenustatyta ir toksinio poveikio reprodukcijai (poravimuisi ir vislumui) įrodymų po lytinės brandos nestebėta. Tyrimais su 1 mėnesio žiurkių jaunikliais ir 39 savaičių beždžionių jaunikliais stebėtas su tofacitinibu susijęs JAK1/3 ir JAK2 slopinimą atitinkantis poveikis imuniniams ir hematologiniams rodikliams. Šis poveikis buvo grįžtamas ir atitiko taip pat stebėtą poveikį suaugusiems gyvūnams esant panašiai ekspozicijai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vynuogių skonio medžiaga [sudėtyje yra propilenglikolio (E1520), glicerino (E422) ir natūralių skonio medžiagų]

Vandenilio chlorido rūgštis

Pieno rūgštis (E270)

Išgrynintas vanduo

Natrio benzoatas (E211)

Sukralozė (E955)

Ksilitolis (E967)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Tinkamumo laikas pirmą kartą atidarius

Išmesti po pirmojo atidarymo praėjus 60 dienų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo buteliuke ir pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Balti DTPE 250 ml talpos buteliukai, kuriuose yra 240 ml geriamojo tirpalo, uždaryti vaikų sunkiai atidaromu polipropileno dangteliu su PP įdėklui, sandariai uždengtu karštuoju indukcijos būdu

uždaromu aliuminio folijos sandarikliu, ir 5 ml dozavimo geriamasis švirkštas su 3,2 ml, 4 ml ir 5 ml padalomis.

Talpyklės uždorio sistema taip pat apima mažo tankio polietileno (MTPE) išspaudžiamą buteliuko adapterį (iBA).

Pakuotės dydis: kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, vienas išspaudžiamas buteliuko adapteris ir vienas dozavimo geriamasis švirkštas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1178/015

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. kovo 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. kovo 04 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vokietija

arba

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas [žr. I priedo preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių].

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pateikdamas XELJANZ į kiekvienos valstybės narės rinką, registruotojas su nacionaline kompetentinga institucija turi suderinti mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus. Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienos šalies narės, kurioje platinamas XELJANZ, sveikatos priežiūros specialistai, kurie galbūt skirs XELJANZ, gautų mokomosios medžiagos paketą.

Pagrindinis programos tikslas yra didinti žinomumą apie vaistinio preparato keliamą pavojų, ypač susijusį su sunkiomis infekcinėmis ligomis, venų tromboembolija (giliųjų venų tromboze [GVT] ir plaučių embolija [PE]), širdies ir kraujagyslių ligų rizika (išskyrus miokardo infarktą [MI]), MI, juostine pūsleline, tuberkulioze (TBC) ir kitomis oportunistinėmis infekcijomis, piktybiniais navikais (įskaitant limfomą ir plaučių vėžį), virškinimo trakto perforacijomis, intersticine plaučių liga ir laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiais.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienos valstybės narės, kurioje tiekiamas XELJANZ, visi sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai (arba jų globėjai), kurie, tikėtina, skirs arba vartos XELJANZ, turėtų prieigą prie šios mokomosios medžiagos arba būtų ja aprūpinti:

- Gydytojui skirta mokomąja medžiaga
- Paciento informavimo rinkiniu
- **Gydytojui skirtoje mokomojoje medžiagoje** turi būti pateikta:
 - Preparato charakteristikų santrauka
 - Vadovas sveikatos priežiūros specialistams
 - Gydytojams skirtas kontrolinis sąrašas
 - Paciento įspėjamoji kortelė
 - Nuoroda į internetinę svetainę, kurioje skelbiama mokomoji medžiaga ir paciento įspėjamoji kortelė.
- **Vadove sveikatos priežiūros specialistams** turi būti pateikta tokia svarbiausia informacija:
 - Papildomose rizikos mažinimo priemonėse (pRMP) minima su saugumo problemomis susijusi informacija (pvz., sunkumas, ūmumas, dažnis, laikas iki atsiradimo, nepageidaujamo poveikio grįžtamumas, jeigu taikytina)
 - Išsami informacija apie pRMP minimą populiaciją, kuriai yra padidėjusi saugumo problemų atsiradimo rizika (pvz., kontraindikacijos, rizikos veiksniai, rizikos padidėjimas dėl sąveikos su konkrečiu vaistiniu preparatu)
 - Išsami informacija apie populiacijas, kurioms yra didesnė VTE, širdies ir kraujagyslių ligų, įskaitant MI, ir piktybinių navikų (įskaitant limfomą ir plaučių vėžį) rizika
 - Išsami informacija apie XELJANZ vartojimą 65 metų ir vyresniems pacientams, įskaitant informaciją apie specifinę šios populiacijos riziką (pvz., sunkias infekcijas, miokardo infarktą, piktybinius navikus, mirštamumą dėl visų priežasčių) ir išsamią informaciją apie tai, kaip sumažinti tofacitinibo riziką 65 metų ir vyresniems pacientams klinikinėje praktikoje, t.y. rekomendacija, kad tofacitinibą 65 metų ir vyresniems pacientams galima vartoti tik tuo atveju, jei nėra tinkamo alternatyvaus gydymo
 - Išsami informacija kaip mažinti pRMP minimą saugumo problemos riziką tinkamai stebint ir gydant pacientą (t. y., kurie gali gauti vaistinį preparatą, ką daryti, ko nedaryti, kas yra labiausiai pažeidžiami vertinant įvairius scenarijus, pvz., kada riboti arba nutraukti vaistinio preparato išrašymą ir (arba) vartojimą, kaip vartoti vaistinį preparatą, kada, remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis, požymiais ar simptomais, padidinti ir (arba) sumažinti dozę)
 - Išsami informacija apie tai, kaip klinikinėje praktikoje sumažinti VTE, širdies ir kraujagyslių ligų, įskaitant MI, ir piktybinių navikų (įskaitant limfomą, plaučių vėžį ir NMOV) riziką, t.y.:
 - VTE: pacientams, kuriems yra žinomi VTE rizikos veiksniai, tofacitinibą reikia vartoti atsargiai.
 - DNKVR ir MI: 65 metų ir vyresniems pacientams, kurie yra arba buvo ilgalaikiai rūkaliai ir pacientams, turintiems aterosklerozinės kardiovaskulinės ligos anamnezę arba kuriems yra kitų širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių, tofacitinibą reikėtų skirti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamo alternatyvaus gydymo
 - piktybiniai navikai: 65 metų ir vyresniems pacientams, kurie yra arba buvo ilgalaikiai rūkaliai ir pacientams, kuriems nustatyti kiti piktybinių darinių rizikos veiksniai (pvz., sergantiems piktybine liga arba anksčiau sirgusiems piktybinėmis ligomis, išskyrus sėkmingai gydytą nemelanominį odos vėžį), tofacitinibą reikėtų skirti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamo alternatyvaus gydymo

- dozavimas vartojant OK palaikomajam gydymui: palaikomojo gydymo 10 mg tofacitinibo du kartu per parą nerekomenduojama skirti palaikomajam gydymui OK sergantiems pacientams, turintiems žinomų VTE, DNKVR ir piktybinių ligų rizikos veiksnių, išskyrus atvejus, kai nėra tinkamo alternatyvaus gydymo
- Svarbiausia informacija, kurią reikia perduoti pacientams juos konsultuojant
- Nurodymai, kaip elgtis pasireiškus tikėtinam nepageidaujamam poveikiui
- Informacija apie BSRBR, ARTIS, RABBIT, BIODABASER, OK registrus bei poliartritinio jaunatvinio idiopatinio poliartrito (pJIA) ir jaunatvinio psoriazinio artrito registrus informacijos įvedimo į juos svarbą
- Vakcinacijos kursas turi būti užbaigtas prieš gydymą, nes rekomenduojama neskiepyti gyvosiomis vakcinomis tofacitinibo vartojimo metu
- **Gydytojams skirtame kontroliniame sąrašė** turi būti pateikta tokia svarbiausia informacija:
 - Tyrimų sąrašas, kuriuos reikia atlikti pirminio paciento patikrinimo ir palaikomojo gydymo metu
 - Informacija apie skiepavimo kursą, kuris turi būti baigtas prieš gydymo pradžią
 - Speciali nuoroda, kad pacientė informuota ir suprato, jog tofacitinibą vartoti nėštumo ir žindymo laikotarpiu draudžiama ir kad vaisingo amžiaus moterys privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymosi tofacitinibu metu ir ne trumpiau kaip 4 savaites po paskutinės dozės vartojimo
 - Informacija, kad tofacitinibo naudą ir riziką reikia aptarti su pacientu ir jam perduoti paciento įspėjamąją kortelę ir aptarti ją su pacientu
 - Svarbios gretutinės ligos, kurioms esant XELJANZ reikia skirti atsargiai, ir būklės, kurioms esant XELJANZ skirti negalima
 - Rekomendacijos, kaip sumažinti širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, įskaitant MI ir piktybinių navikų (įskaitant limfomą, plaučių vėžį ir NMOV), riziką, t.y.:
 - DNKVR ir MI: 65 metų ir vyresniems pacientams, pacientams, kurie yra arba buvo ilgalaikiai rūkaliai, ir pacientams, turintiems aterosklerozinės kardiovaskulinės ligos anamnezę arba kitų širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksnių, tofacitinibą galima vartoti tik tuo atveju, jei nėra tinkamo alternatyvaus gydymo
 - Piktybiniai navikai: Tofacitinibą galima vartoti 65 metų ir vyresniems pacientams, pacientams kurie yra arba buvo ilgalaikiai rūkaliai, ir pacientams, turintiems kitų piktybinių navikų rizikos veiksnių (pvz., esamas piktybinis navikas ar piktybinis navikas, išskyrus sėkmingai gydytą nemelanomos odos vėžį) tik jei nėra tinkamo alternatyvaus gydymo
 - Rekomendacijos, kad 65 metų ir vyresniems pacientams tofacitinibą galima vartoti tik tuo atveju, jei nėra tinkamo alternatyvaus gydymo
 - Su XELJANZ vartojimu nesuderinamų vaistinių preparatų sąrašas, kurie negali būti paskirti kartu
 - Informacija apie būtinybę su pacientais aptarti su XELJANZ vartojimu susijusią riziką, ypač mirštamumo dėl visų priežasčių, infekcijų, venų tromboembolijos (giliųjų venų trombozės [GVT] ir plaučių embolijos [PE]), širdies ir kraujagyslių ligų (išskyrus MI), MI, juostinės pūslelinės, tuberkuliozės (TBC) ir kitokių oportunistinių infekcijų, piktybinių navikų, (įskaitant limfomą ir plaučių vėžį), virškinimo trakto perforacijų, intersticinės plaučių ligos ir laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių atsiradimo riziką
 - Informacija apie anksčiau paminėtų rizikų požymių ir simptomų bei laboratorinių tyrimų pakitimų stebėjimo svarbą, siekiant jas kuo anksčiau identifikuoti
- **Paciento įspėjamojoje kortelėje** turi būti pateikta tokia svarbiausia informacija:
 - Įspėjamasis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams, bet kuriuo metu gydantiems pacientą, įskaitant kritinius atvejus, apie tai, kad pacientas gydomas XELJANZ
 - Informacija, kad gydymas XELJANZ gali padidinti infekcinių ligų, piktybinių navikų (įskaitant plaučių vėžį, limfomą) ir nemelanominio odos vėžio pavojų

- Informacija, kad pacientai privalo informuoti sveikatos priežiūros specialistus, jeigu jie planuoja skiepytis bet kokiais vakcinomis arba planuoja pastoti
 - Turi būti pateikti toliau išvardyti su vaistinio preparato saugumu susiję požymiai ir simptomai ir (arba) tai, kada reikia kreiptis pagalbos į sveikatos priežiūros specialistą: infekcinės ligos, venų tromboembolija (giliųjų venų trombozė [GVT] ir plaučių embolija [PE]), miokardo infarktas (MI), juostinės pūslelinės viruso kartotinis suaktyvėjimas, piktybiniai navikai (įskaitant plaučių vėžį, limfomą), nemelanominis odos vėžys, transaminazių aktyvumo padidėjimas ir vaistinio preparato sukeltos kepenų pažeidimo rizika, virškinimo trakto perforacijos, intersticinė plaučių liga, sustiprėjęs imuninės sistemos slopinimas, kai kartu vartojama biologinių vaistų ir imunosupresantų, įskaitant B limfocitų kiekį mažinančius vaistinius preparatus, padidėjusi nepageidaujamų reiškinių rizika, kai XELJANZ vartojama kartu su metotreksatu, poveikis nėštumo eigai ir vaisiui, vartojimas žindymo laikotarpiu, poveikis vakcinavimo veiksmingumui ir gyvųjų/susilpnintųjų vakcinų vartojimas
 - Išrašiusio asmens kontaktinė informacija
- **Interneto svetainės** ištekliuose turi būti pateikta:
 - Mokomoji medžiaga skaitmeniniu formatu
 - Paciento įspėjamoji kortelė skaitmeniniu formatu
- **Paciento informavimo rinkinyje** turi būti pateikta:
 - Pakuotės lapelis pacientui
 - Paciento įspėjamoji kortelė
 - Vartojimo instrukcija

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

5 MG LIZDINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 5 mg plėvele dengtos tabletės
tofacitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinėse medžiagose yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės
112 plėvele dengtų tablečių
182 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1178/003 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/17/1178/004 182 plėvele dengtos tabletės
EU/1/17/1178/014 112 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

XELJANZ 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

5 MG TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 5 mg tabletės
tofacitinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P, A, T, K, Pn, Š, S

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

5 MG BUTELIUKO VIDINĖS PAKUOTĖS ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 5 mg plėvele dengtos tabletės
tofacitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinėse medžiagose yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių
180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenurykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1178/001 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1178/002 180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

XELJANZ 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

10 MG LIZDINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 10 mg plėvele dengtos tabletės
tofacitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinėse medžiagose yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės
112 plėvele dengtų tablečių
182 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1178/007 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/17/1178/008 112 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1178/009 182 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

XELJANZ 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

10 MG TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 10 mg tabletės
tofacitinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (Registruotojo logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

P, A, T, K, Pn, Š, S

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**10 MG BUTELIUKO VIDINĖS PAKUOTĖS ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

XELJANZ 10 mg plėvele dengtos tabletės
tofacitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinėse medžiagose yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių
180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenurykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1178/ 005 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1178/ 006 180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

XELJANZ 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

11 MG LIZDINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
tofacitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 11 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinėse medžiagose yra sorbitolio (E420). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 pailginto atpalaidavimo tabletės
91 pailginto atpalaidavimo tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Negalima trinti, dalyti arba kramtyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vieną kartą per parą

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1178/012 28 pailginto atpalaidavimo tabletės
EU/1/17/1178/013 91 pailginto atpalaidavimo tabletė

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

XELJANZ 11 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

11 MG TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
tofacitinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (registruotojo logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P, A, T, K, Pn, Š, S

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

11 MG BUTELIUKO VIDINĖS PAKUOTĖS ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
tofacitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 11 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinėse medžiagose yra sorbitolio (E420). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo tablečių
90 pailginto atpalaidavimo tablečių
2 silikagelio sausikliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Negalima trinti, dalyti arba kramtyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vieną kartą per parą
Nenurykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1178/010 30 pailginto atpalaidavimo tablečių
EU/1/17/1178/011 90 pailginto atpalaidavimo tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

XELJANZ 11 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 1 mg/ml geriamasis tirpalas
tofacitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra 1 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra propilenglikolio (E1520), natrio benzoato (E211). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

240 ml Geriamasis tirpalas

Vienas geriamojo tirpalo buteliukas, vienas įspaudžiamas buteliuko adapteris ir vienas dozavimo geriamasis švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Išmesti po pirmojo atidarymo praėjus 60 dienų

Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke ir pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1178/015

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

XELJANZ 1 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

XELJANZ 1 mg/ml geriamasis tirpalas
tofacitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamojo tirpalo ml yra 1 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra propilenglikolio (E1520), natrio benzoato (E211). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

240 ml Geriamasis tirpalas

Vienas geriamojo tirpalo buteliukas, vienas įspaudžiamas buteliuko adapteris ir vienas dozavimo geriamasis švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Išmesti po pirmojo atidarymo praėjus 60 dienų

Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke ir pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/17/1178/015

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui
XELJANZ 5 mg plėvele dengtos tabletės
XELJANZ 10 mg plėvele dengtos tabletės

tofacitinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Kartu su šiuo lapeliu gydytojas duos Jums „Paciento įspėjamąją kortelę“ su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš XELJANZ skyrimą ir XELJANZ vartojimo metu. Turėkite šią „Paciento įspėjamąją kortelę“ su savimi.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra XELJANZ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant XELJANZ
3. Kaip vartoti XELJANZ
4. Galimas šalutinis poveikis
1. Kaip laikyti XELJANZ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra XELJANZ ir kam jis vartojamas

XELJANZ – tai vaistas, kuriame yra veikliosios medžiagos tofacitinibo.

XELJANZ skiriamas šioms uždegiminėms ligoms gydyti:

- reumatoidiniam artritui;
- psoriaziniam artritui;
- opiniam kolitui;
- ankiloziniam spondilitui;
- jaunatviniam idiopatiniam poliartritui ir jaunatviniam psoriaziniam artritui.

Reumatoidinis artritas

XELJANZ skiriamas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio aktyvumo ir labai aktyviu reumatoidiniu artritu – ilgai trunkančia liga, dažniausiai sukeliančia sąnarių skausmą ir tinimą.

XELJANZ skiriamas kartu su metotreksatu, kai ankstesnis reumatoidinio artrito gydymas buvo nepakankamas ar blogai toleruojamas. Taip pat jį galima vartoti vieną, kai gydymas metotreksatu netoleruojamas arba skirti gydymą metotreksatu nepatartina.

Nustatyta, kad XELJANZ, vartojamas vienas arba kartu su metotreksatu, sumažina sąnarių skausmą ir tinimą bei pagerina gebėjimą užsiimti kasdiene veikla.

Psoriazinis artritas

XELJANZ skiriamas ligos, vadinamos psoriazinio artritu, gydymui suaugusiems pacientams. Ši liga – tai sąnarių uždegiminė liga, dažnai pasireiškianti kartu su žvyneline (psoriaze). Jeigu sergate aktyviu psoriazinio artritu, pirmiausia Jums skirs kito vaisto psoriaziniam artritui gydyti. Jeigu gydymas bus nepakankamai veiksmingas arba to vaisto netoleruosite, aktyvaus psoriazinio artrito požymiams ir simptomams slopinti bei gebėjimui užsiimti kasdiene veikla pagerinti Jums gali skirti XELJANZ.

Suaugę pacientai, sergantys aktyviu psoriaziniu artritu, XELJANZ turi vartoti kartu su metotreksatu.

Ankilozinis spondilitas

XELJANZ vartojamas būklei, vadinamai ankiloziniu spondilitu, gydyti. Ši būklė yra uždegiminė stuburo liga.

Jeigu sergate ankiloziniu spondilitu, pirmiausia Jums skirs kito vaisto. Jei gydymas bus nepakankamai veiksmingas, jums skirs XELJANZ. XELJANZ gali padėti sumažinti nugaros skausmą ir pagerinti fizinę funkciją. Tai gali palengvinti Jūsų įprastą kasdienę veiklą ir taip pagerinti Jūsų gyvenimo kokybę.

Opinis kolitas

Opinis kolitas – tai storosios žarnos uždegiminė liga. XELJANZ yra vartojamas opinio kolito požymiams ir simptomams suaugusiems pacientams silpninti, jeigu Jūsų atsakas į ankstesnį opinio kolito gydymą buvo nepakankamas arba jeigu anksčiau taikyto gydymo netoleravote.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir jaunatvinis psoriazinis artritas

XELJANZ skiriamas gydyti 2 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, sergantiems aktyviu jaunatviniu idiopatininiu poliartritu – ilgai trunkančia liga, dažniausiai sukeliančia sąnarių skausmą ir tinimą.

XELJANZ taip pat skiriamas gydyti 2 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, sergantiems jaunatviniu psoriaziniu artritu – tai sutrikimas, sukeliamas sąnarių uždegimo, dažnai pasireiškiančio kartu su psoriaze (žvyneline).

XELJANZ galima vartoti kartu su metotreksatu, jeigu ankstesnis jaunatvinio idiopatinio poliartrito ar jaunatvinio psoriazinio artrito gydymas buvo nepakankamas arba pacientas jį blogai toleravo. Vien tik XELJANZ taip pat galima vartoti tais atvejais, kai gydymas metotreksatu netoleruojamas arba kai skirti gydymą metotreksatu nepatartina.

2. Kas žinotina prieš vartojant XELJANZ

XELJANZ vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija tofacitinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate sunkia infekcine liga, pvz., kraujo užkrėtimu (sepsiu) ar aktyvios formos tuberkulioze (džiova);
- jeigu Jums buvo pasakyta, kad sergate sunkia kepenų liga, įskaitant cirozę (kepenų randėjimą);
- jei esate nėščia arba žindote kūdikį.

Jeigu nesate tikri dėl bet kurios pirmiau pateiktos informacijos, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti XELJANZ:

- jeigu manote, kad susirgote infekcine liga arba jaučiate **infekcijos požymius**, pvz., karščiavimą, prakaitavimą, šiuropulį, raumenų skausmus, kosulį, dusulį, atsirado skreplių arba jie pakito, mažėja kūno svoris, ant kūno atsirado šiltų, paraudusių ar skausmingų odos sričių arba žaizdų, pasireiškė sunkumas arba skausmas ryjant, viduriavimas arba pilvo skausmas, deginimo pojūtis šlapinantis arba šlapinimasis padažnėja, jaučiate didelį nuovargį;
- esant **aplinkybių, dėl kurių kyla didesnė infekcijų rizika** (pvz., sergate diabetu, esate užsikrėtę ŽIV / sergate AIDS arba turite silpną imuninę sistemą);
- jeigu sergate **bet kokia infekcija**, esate gydomi nuo kokios nors infekcijos arba sergate infekcija, kuri vis atsikartoja. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu prastai jaučiatės. Vartojant XELJANZ gali sumažėti organizmo gebėjimas atsispirti infekcijoms, gali pasunkėti turimų infekcijų eiga ir padidėti tikimybė užsikrėsti nauja infekcija;

- jeigu sergate arba esate sirgę **tuberkulioze** arba turėjote artimą kontaktą su sergančiu tuberkulioze asmeniu. Gydytojas Jus ištirs dėl tuberkuliozės prieš skirdamas gydymą XELJANZ ir galbūt pakartos tyrimą gydymo metu;
- jeigu sergate bet kokia **lėtine plaučių liga**;
- jeigu turite **kepenų sutrikimų**;
- jeigu sergate arba sirgote **hepatitu B arba C** (tai virusinės ligos, pažeidžiančios kepenis). Vartojant XELJANZ virusai gali vėl suaktyvėti. Gydytojas galbūt atliks kraujo tyrimus dėl hepatito prieš skirdamas gydymą XELJANZ ir gydymo XELJANZ metu.
- jeigu esate **65 metų ir vyresni**, jeigu esate sirgę **bet kurios rūšies vėžiu**, taip pat **jeigu rūkote arba anksčiau rūkėte**. XELJANZ gali padidinti tam tikrų rūšių vėžio atsiradimo riziką. Gauta pranešimų apie baltųjų kraujo ląstelių vėžį, plaučių vėžį ir kitų rūšių vėžį (kaip antai krūties vėžys, odos, prostatos ir kasos vėžys), išsivysčiusių pacientams, vartojantiems XELJANZ. Jeigu vartojant XELJANZ Jums išsivystys vėžys, gydytojas apsvarstys, ar nutraukti gydymą XELJANZ;
- jeigu žinoma, kad Jums yra **kaulų lūžių rizika**, pvz., esate 65 metų ir vyresni, esate moteris arba vartojate kortikosteroidų (pvz., prednizoną);
- pacientams, vartojantiems XELJANZ, stebėta **nemelanominio odos vėžio** atvejų. Gydytojas gali rekomenduoti Jums reguliariai tikrintis odą XELJANZ vartojimo metu. Jeigu gydymo metu arba po jo atsiranda naujų odos pažeidimų arba pakinta turimų pažeidimų išvaizda, pasakykite gydytojui;
- jeigu esate sirgę **divertikulitu** (tam tikru storosios žarnos uždegimu) arba **skrandžio ar žarnyno opalige** (žr. 4 skyrių);
- jeigu turite **inkstų sutrikimų**;
- jeigu **ketinate skiepytis**, pasakykite apie tai gydytojui. Vartojant XELJANZ negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis. Prieš pradėdami gydytis XELJANZ turite pasirūpinti, kad Jums būtų paskirti visi rekomenduojami skiepai. Gydytojas nuspręs, ar turite pasiskiepyti vakcina nuo juostinės pūslelinės (*Herpes zoster*);
- jeigu turite **širdies sutrikimų, padidėjusį kraujospūdį, per didelę cholesterolio koncentraciją, taip pat jeigu rūkote arba anksčiau rūkėte**.

Gauta pranešimų apie XELJANZ gydytus pacientus, kuriems atsirado **kraujo krešulių** plaučiuose arba venose. Gydytojas įvertins Jūsų kraujo krešulių susidarymo plaučiuose arba venose riziką ir nustatys, ar XELJANZ Jums tinka. Jeigu jau esate turėję kraujo krešulių plaučiuose ir venose arba Jums kyla didesnė tokių sutrikimų išsivystymo rizika (pavyzdžiui, jeigu turite didelį antsvorį, sergate vėžiu, turite širdies ligą, cukriniu diabetu, esate patyrę širdies smūgį (per pastaruosius 3 mėnesius), Jums neseniai atlikta sudėtinga chirurginė operacija, vartojate hormoninių kontraceptikų arba Jums taikoma pakeičiamoji hormonų terapija, jeigu Jums arba artimam giminiui nustatyta kraujo krešumo sutrikimų), esate senyvo amžiaus, dabar rūkote arba anksčiau rūkėte, gydytojas gali nuspręsti, kad XELJANZ Jums netinka.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- jeigu XELJANZ vartojimo metu **staigiai ima gniaužti kvapą arba tampa sunku kvėpuoti, jaučiate skausmą krūtinės ląstoje arba viršutinėje nugaros dalyje, tinsta koja arba ranka, skauda arba tapo jautri koja, paraudo koja arba ranka arba pakito jos (jų) spalva**, nes tai gali būti krešulio plaučiuose arba venose požymis;
- jeigu pajutote **ūminių regėjimo pokyčių** (neryškų matymą, dalinį ar visišką regėjimo praradimą), nes tai gali būti kraujo krešulių atsiradimo akyse požymis;
- jeigu Jums pasireiškia **širdies smūgio požymių ir simptomų**, įskaitant stiprų krūtinės skausmą arba spaudimą (kuris gali išplisti į rankas, žandikaulį, kaklą, nugarą), dusulį, šaltą prakaitą, svaigulį arba staigų galvos svaigimą. Gauta pranešimų apie XELJANZ gydytus pacientus, kuriems pasireiškė širdies veiklos sutrikimų, įskaitant širdies smūgį. Gydytojas įvertins Jūsų susirgimo širdies liga riziką ir nustatys, ar XELJANZ Jums tinka;
- jeigu Jūs, Jūsų partneris ar Jus prižiūrintis asmuo pastebės naujai atsiradusių ar pasunkėjusių neurologinių simptomų, įskaitant bendrą raumenų silpnumą, regėjimo sutrikimą, mąstymo, atminties ir orientacijos pokyčius, dėl kurių atsiranda sumišimas ir asmenybės pokyčiai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti labai retos, sunkios smegenų infekcijos, vadinamos progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), simptomai.

Papildomi stebėjimo tyrimai

Prieš skirdamas XELJANZ, po 4–8 savaitių nuo gydymo pradžios ir paskui kas 3 mėnesius gydytojas turi atlikti kraujo tyrimus ir nustatyti, ar nesumažėjo baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų arba limfocitų) skaičius arba raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (ar nepasireiškė anemija).

Jeigu baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų arba limfocitų) skaičius arba raudonųjų kraujo ląstelių skaičius per mažas, XELJANZ vartoti negalima. Gydytojas, prireikus, gali nurodyti kurį laiką nevartoti XELJANZ, kad sumažintų infekcijos (dėl baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo) ar anemijos (dėl raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo) pasireiškimo riziką.

Gydytojas taip pat gali atlikti kitus tyrimus, pvz., patikrinti cholesterolio koncentraciją kraujyje ar stebėti kepenų veiklos rodiklius. Gydytojas turi ištirti cholesterolio koncentraciją praėjus 8 savaitėms nuo gydymo XELJANZ pradžios. Gydytojas turi periodiškai atlikti kepenų tyrimus.

Senyvi asmenys

65 metų ir vyresniems pacientams kyla didesnė rizika susirgti infekcinėmis ligomis; kai kurios iš jų gali būti sunkios. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote bet kokių infekcijos požymių ir simptomų.

65 metų ir vyresniems pacientams gali padidėti infekcijų, širdies smūgio ir kai kurių rūšių vėžio rizika. Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad XELJANZ Jums netinka.

Azijos kilmės pacientai

Japonams ir korėjiečiams dažniau pasireiškė juostinės pūslelinės atvejų. Pasakykite gydytojui, jeigu ant odos atsirado skausmingų pūslelių.

Jums taip pat gali būti padidėjusi ir tam tikrų plaučių sutrikimų rizika. Jeigu pastebėjote bet kokių kvėpavimo sutrikimų, pasakykite gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

XELJANZ saugumas ir vartojimo nauda jaunesniems kaip 2 metų amžiaus pacientams dar neištirti.

Kiti vaistai ir XELJANZ

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui, jeigu sergate **cukriniu diabetu** arba **vartojate vaistų cukriniam diabetui gydyti**. Gydytojas gali nuspręsti, ar vartojant tofacitinibą reikės mažiau vaistų nuo cukrinio diabeto.

Tam tikrų vaistų **su XELJANZ vartoti negalima**. Juos vartojant su XELJANZ gali pasikeisti XELJANZ koncentracija Jūsų organizme ir gali reikėti keisti XELJANZ dozę. Turite pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kuriuose yra bet kurios iš šių veikliųjų medžiagų:

- antibiotikų, pvz., rifampicino, skirtų bakterinėms infekcijoms gydyti;
- flukonazolo, ketokonazolo, skirtų grybelinėms infekcijoms gydyti.

XELJANZ nerekomenduojama vartoti su vaistais, slopinančiais imuninę sistemą, įskaitant vadinamosios tikslinės biologinės (antikūnų) terapijos preparatus, pvz., slopinančius tumorą nekrozės faktorių, interleukinu 17, interleukinu 12 / interleukinu 23, antiintegriniais ir stipriais cheminiais imunosupresantais, įskaitant azatiopriną, merkaptopuriną, ciklosporiną ir takrolimužą. XELJANZ vartojant kartu su šiais vaistais gali padidėti šalutinio poveikio, įskaitant infekcijas, rizika.

Sunkiomis infekcinėmis ligomis dažniau suserga žmonės, kartu vartojantys kortikosteroidų (pvz., prednizoną), tokiems žmonėms dažniau lūžta kaulai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, turite naudoti veiksmingą apsisaugojimo nuo pastojimo metodą

gydymo XELJANZ metu ir ne trumpiau kaip 4 savaites po paskutinės vaisto dozės vartojimo.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. XELJANZ nėštumo metu vartoti draudžiama. Nedelsdama pasakykite gydytojui, jeigu pastojote XELJANZ vartojimo metu.

Jeigu vartojate XELJANZ ir žindote kūdikį, turite nutraukti žindymą, kol nepasikalbėsite su gydytoju apie gydymo XELJANZ sustabdymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

XELJANZ gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

XELJANZ sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

XELJANZ sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti XELJANZ

Šį vaistą Jums skyrė ir jo vartojimą prižiūri gydytojas specialistas, žinantis, kaip gydyti ligą.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, neviršydami rekomenduojamos dozės. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Reumatoidinis artritas

- Rekomenduojama dozė yra po 5 mg du kartus per parą.

Psoriazinis artritas

- Rekomenduojama dozė yra po 5 mg du kartus per parą.

Jeigu sergate reumatoidiniu artritu arba psoriazininiu artritu, gydytojas gali keisti gydymą XELJANZ 5 mg plėvele dengtomis tabletėmis, vartojamomis du kartus per parą, gydymu XELJANZ 11 mg pailginto atpalaidavimo tablete, vartojama vieną kartą per parą, arba atvirkščiai. Galite pradėti vartoti XELJANZ pailginto atpalaidavimo tabletę vieną kartą per parą arba XELJANZ plėvele dengtas tabletes du kartus per parą kitą dieną po paskutinės bet kurios tabletės dozės suvartojimo. Savarankiškai keisti gydymo XELJANZ plėvele dengtomis tabletėmis ir XELJANZ pailginto atpalaidavimo tabletėmis negalima – darykite tai, tik jeigu taip nurodė gydytojas.

Ankilozinis spondilitas

- Rekomenduojama dozė yra 5 mg du kartus per parą.
- Gydytojas gali nuspręsti nutraukti XELJANZ vartojimą, jei XELJANZ Jums nepadeda per 16 savaitių.

Opinis kolitas

- Rekomenduojamoji dozė – po 10 mg du kartus per parą 8 savaites, toliau gydymas tęsiamas vartojant po 5 mg dozę du kartus per parą.
- Gydytojas gali pratęsti įvadinį gydymą po 10 mg du kartus per parą doze dar 8 savaitėms (iš viso – 16 savaitių). Paskui vartojama po 5 mg du kartus per parą dozė.
- Gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą XELJANZ, jeigu per 16 savaitių nenustatys XELJANZ veiksmingumo.
- Jeigu pacientai anksčiau vartojo biologinių vaistų opiniam kolitui gydyti (pvz., preparatų, blokuojančių tumoro nekrozės faktoriaus aktyvumą organizme) ir šie vaistai neveikė, gydytojas gali nuspręsti padidinti XELJANZ dozę iki po 10 mg du kartus per parą, jeigu nepakankamai reaguojama į gydymą po 5 mg dozė du kartus per parą. Gydytojas atsižvelgs

į galimą riziką (įskaitant kraujo krešulių išsivystymo plaučiuose arba venose riziką), ir tikėtiną gydymo naudą Jums. Gydytojas pasakys, ar tai taikoma Jums.

- Jeigu gydymas buvo nutrauktas, gydytojas gali nuspręsti jį pradėti iš naujo.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas ir jaunatvinis psoriazinis artritas

- Rekomenduojama dozė ≥ 40 kg sveriantiems pacientams yra po 5 mg du kartus per parą.

Stenkitės suvartoti tabletę kasdien tuo pačiu metu (vieną tabletę ryte ir vieną tabletę vakare).

Tofacitinibo tabletes galima sutrinti ir nuryti užgeriant vandeniu.

Jeigu Jums yra kepenų ar inkstų sutrikimų arba turite vartoti tam tikrų kitų vaistų, gydytojas gali sumažinti šio vaisto dozę. Gydytojas taip pat gali laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti gydymą, jeigu kraujo tyrimais nustatytas sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių arba raudonųjų kraujo ląstelių skaičius.

XELJANZ skirtas vartoti per burną. XELJANZ galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Ką daryti pavartojus per didelę XELJANZ dozę

Jeigu suvartojote daugiau tablečių nei reikia, **nedelsdami** pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pamiršus pavartoti XELJANZ

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę. Kitą tabletę vartokite įprastu laiku ir tęskite gydymą kaip anksčiau.

Nustojus vartoti XELJANZ

Nenutraukite XELJANZ vartojimo nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Tam tikrais atvejais šalutinis poveikis gali būti sunkus ir gali reikėti medikų pagalbos.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs jaunatviniu idiopatiniu poliartritu ir jaunatviniu psoriaziniu artritu sergantiems pacientams, atitiko stebėtą suaugusiems reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, išskyrus tam tikras infekcijas (gripą, faringitą, sinusitą, virusinę infekciją) bei virškinimo trakto arba bendruosius sutrikimus (pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą, karščiavimą, galvos skausmą, kosulį), kurių dažniau pasireiškė jaunatviniu idiopatiniu artritu sergantiems pacientams vaikams.

Galimas sunkus šalutinis poveikis

Retais atvejais infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Taip pat pranešta apie plaučių vėžį, baltųjų kraujo ląstelių vėžį ir širdies smūgį.

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau nurodytą sunkų šalutinį poveikį, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Sunkioms infekcijoms (jos dažnos) būdingi šie požymiai

- karščiavimas ir šaltkrėtis,
- kosulys,
- pūslelės ant odos,

- pilvo skausmas,
- nuolatinis galvos skausmas.

Skrandžio opoms arba prakiurimui (perforacijoms) (jie nedažni) būdingi šie požymiai

- karščiavimas,
- skrandžio arba pilvo skausmas,
- kraujingos išmatos,
- nepaaiškinami tuštinimosi pokyčiai.

Skrandis arba žarnos dažniausiai prakiūra žmonėms, kurie dar vartoja nesteroidinių vaistų nuo uždegimo arba kortikosteroidų (pvz., prednizoną).

Alerginėms reakcijoms (jų dažnis nežinomas) būdingi šie požymiai

- veržimo pojūtis krūtinėje,
- švokštimas,
- stiprus svaigulys arba galvos sukimosi pojūtis,
- lūpų, liežuvio arba gerklės patinimas,
- pūkšlės (niežėjimas arba odos išbėrimas).

Krešuliams plaučiuose arba venose ar akyse (jie nedažni: venų embolija ir trombozė) būdingi požymiai

- staigus kvapo gniaužimas arba kvėpavimo sutrikimas;
- skausmas krūtinės ląstoje arba viršutinės nugaros dalies skausmas;
- kojos arba rankos tinimas;
- kojos skausmas arba jautrumas;
- kojos arba rankos paraudimas arba spalvos pasikeitimas;
- ūminiai regėjimo pokyčiai.

Širdies smūgio (nedažnas) požymiai:

- stiprus krūtinės skausmas arba spaudimas (galintis plisti į rankas, žandikaulį, kaklą, nugarą);
- dusulys;
- šaltas prakaitas;
- svaigulys arba staigus galvos svaigimas.

Kiti nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę vartojant XELJANZ, išvardyti toliau.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų): plaučių infekcija (plaučių uždegimas (pneumonija) ir bronchitas), juostinė pūslelinė (lot. *herpes zoster*), nosies, gerklės ir trachėjos infekcijos (nazofaringitas), gripas, prienosinių ančių uždegimas (sinusitas), šlapimo pūslės infekcija (cistitas), gerklės skausmas (faringitas), raumenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje (rodantis raumenų sutrikimus), skrandžio (pilvo) skausmas (galintis atsirasti dėl skrandžio gleivinės uždegimo), vėmimas, viduriavimas, šleikštulys (pykinimas), virškinimo sutrikimas, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija), kojų ir rankų tinimas, galvos skausmas, padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija), kosulys, išbėrimas, aknė.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų): plaučių vėžys, tuberkuliozė (džiova), inkstų infekcija, odos infekcija, burnos paprastoji pūslelinė (lot. *herpes simplex*), padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (gali rodyti inkstų sutrikimus), padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje (įskaitant MTL kiekio padidėjimą), karščiavimas, nuovargis, kūno masės padidėjimas, vandens praradimas (dehidratacija), raumenų patempimas, sausgyslių uždegimas (tendinitas), sąnarių tinimas, sąnario patempimas, neįprasti pojūčiai, prastas miegas, prienosinių ančių užgulimas, dusulys arba kvėpavimo sutrikimas, odos paraudimas, niežėjimas, kepenų suriebėjimas, skausmingas nedidelių žarnų gleivinės maišelių uždegimas (divertikulitas), virusinės infekcijos, žarnų virusinės infekcijos, tam tikrų tipų odos vėžys (nemelanominis).

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų): limfoma (baltųjų kraujo ląstelių vėžys), kraujo užkrėtimas (sepsis), išplitusi tuberkuliozė, apimanti, kaulus ir kitus organus, kitos neįprastos infekcijos, sąnario infekcijos, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje (rodantis kepenų sutrikimus), raumenų ir sąnarių skausmas.

Labai reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10000 asmenų): tuberkuliozė, apėmusi galvos smegenis ir nugaros smegenis, smegenų dangalų uždegimas, minkštųjų audinių ir fascijų infekcija.

Iš esmės, vartojant XELJANZ reumatoidiniam artritui gydyti pastebėta mažiau šalutinio poveikio reiškinių, kai šis vaistas vartojamas vienas nei kartu su metotreksatu.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti XELJANZ

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės pakuotės, buteliuko arba dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pastebėjus matomų tablečių pažeidimo požymių (pvz., jeigu jos sutrupėjusios arba pakeitusios spalvą) šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

XELJANZ sudėtis

XELJANZ 5 mg plėvele dengta tabletė

- Veiklioji medžiaga yra tofacitinibas
- Kiekvienoje 5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių „XELJANZ sudėtyje yra laktozės“), kroskarmeliozės natrio druska (žr. 2 skyrių „XELJANZ sudėtyje yra natrio“), magnio stearatas, hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), makrogolis ir triacetinas.

-

XELJANZ 10 mg plėvele dengta tabletė

- Veiklioji medžiaga yra tofacitinibas.
- Kiekvienoje 10 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių „XELJANZ sudėtyje yra laktozės“), kroskarmeliozės natrio druska (žr. 2 skyrių „XELJANZ sudėtyje yra natrio“), magnio stearatas, hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), makrogolis, triacetinas, indigokarmino aliuminio dažalas „FD&C Blue No. 2“ (E132) ir briliantinio mėlynojo FCF aliuminio dažalas „FD&C Blue No. 1“ (E133).

XELJANZ išvaizda ir kiekis pakuotėje

XELJANZ 5 mg plėvele dengtos tabletės

XELJANZ 5 mg plėvele dengta tabletė yra balta ir apvali.

Tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 14 tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 56, 112 ar 182 tabletės, ir kiekviename buteliuke yra 60 arba 180 tablečių.

XELJANZ 10 mg plėvele dengtos tabletės

XELJANZ 10 mg plėvele dengta tabletė yra mėlyna ir apvali.

Tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 14 tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 56, 112 ar 182 tabletės, ir kiekviename buteliuke yra 60 arba 180 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België /Belgique / Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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 Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui
XELJANZ 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
tofacitinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Kartu su šiuo lapeliu gydytojas duos Jums „Paciento išspėjamąją kortelę“ su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš XELJANZ skyrimą ir XELJANZ vartojimo metu. Turėkite šią „Paciento išspėjamąją kortelę“ su savimi.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra XELJANZ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant XELJANZ
3. Kaip vartoti XELJANZ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti XELJANZ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra XELJANZ ir kam jis vartojamas

XELJANZ – tai vaistas, kuriame yra veikliosios medžiagos tofacitinibo.

XELJANZ skiriamas šioms uždegiminėms ligoms gydyti:

- reumatoidiniam artritui;
- psoriaziniam artritui;
- ankiloziniam spondilitui.

Reumatoidinis artritas

XELJANZ skiriamas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio aktyvumo ir labai aktyviu reumatoidiniu artritu – ilgai trunkančia liga, dažniausiai sukeliančia sąnarių skausmą ir tinimą.

XELJANZ skiriamas kartu su metotreksatu, kai ankstesnis reumatoidinio artrito gydymas buvo nepakankamas ar blogai toleruojamas. XELJANZ taip pat galima vartoti vieno, kai gydymas metotreksatu netoleruojamas arba skirti gydymą metotreksatu nepatartina.

Nustatyta, kad XELJANZ vartojamas vienas arba kartu su metotreksatu, sumažina sąnarių skausmą ir tinimą bei pagerina gebėjimą užsiimti kasdiene veikla.

Psoriazinis artritas

XELJANZ skiriamas ligos, vadinamos psoriaziniu artritu, gydymui suaugusiems pacientams. Ši liga – tai sąnarių uždegiminė liga, dažnai pasireiškianti kartu su žvyneline (psoriaze). Jeigu sergate aktyviu psoriaziniu artritu, pirmiausia Jums skirs kito vaisto psoriaziniam artritui gydyti. Jeigu gydymas bus nepakankamai veiksmingas arba to vaisto netoleruosite, aktyvaus psoriazinio artrito požymiams ir simptomams slopinti bei gebėjimui užsiimti kasdiene veikla pagerinti Jums gali skirti XELJANZ.

Suaugę pacientai, sergantys aktyviu psoriaziniu artritu, XELJANZ turi vartoti kartu su metotreksatu.

Ankilozinis spondilitas

XELJANZ vartojamas būklei, vadinamai ankiloziniu spondilitu, gydyti. Ši būklė yra uždegiminė stuburo liga.

Jeigu sergate ankiloziniu spondilitu, pirmiausia Jums skirs kito vaisto. Jei gydymas bus nepakankamai veiksmingas, jums skirs XELJANZ. XELJANZ gali padėti sumažinti nugaros skausmą ir pagerinti fizinę funkciją. Tai gali palengvinti Jūsų įprastą kasdienę veiklą ir taip pagerinti Jūsų gyvenimo kokybę.

2. Kas žinotina prieš vartojant XELJANZ

XELJANZ vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija tofacitinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate sunkia infekcine liga, pvz., kraujo užkrėtimu (sepsiu) ar aktyvios formos tuberkulioze (džiova);
- jeigu Jums buvo pasakyta, kad sergate sunkia kepenų liga, įskaitant cirozę (kepenų randėjimą);
- jei esate nėščia arba žindote kūdikį.

Jeigu nesate tikri dėl bet kurios pirmiau pateiktos informacijos, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti XELJANZ:

- jeigu manote, kad susirgote infekcine liga arba jaučiate **infekcijos požymius**, pvz., karščiavimą, prakaitavimą, šiuropulį, raumenų skausmus, kosulį, dusulį, atsirado skreplių arba jie pakito, mažėja kūno svoris, ant kūno atsirado šiltų, paraudusių ar skausmingų odos sričių arba žaizdų, pasireiškė sunkumas arba skausmas ryjant, viduriavimas arba pilvo skausmas, deginimo pojūtis šlapinantis arba šlapinimasis padažnėja, jaučiate didelį nuovargį;
- esant **aplinkybių, dėl kurių kyla didesnė infekcijų rizika** (pvz., sergate diabetu, esate užsikrėtę ŽIV / sergate AIDS arba turite silpną imuninę sistemą);
- jeigu sergate **bet kokia infekcija**, esate gydomi nuo kokios nors infekcijos arba sergate infekcija, kuri vis atsikartoja. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu prastai jaučiatės. Vartojant XELJANZ gali sumažėti organizmo gebėjimas atsispirti infekcijoms, gali pasunkėti turimų infekcijų eiga ir padidėti tikimybė užsikrėsti nauja infekcija;
- jeigu sergate arba esate sirgę **tuberkulioze** arba turėjote artimą kontaktą su sergančiu tuberkulioze asmeniu. Gydytojas Jus ištirs dėl tuberkuliozės prieš skirdamas gydymą XELJANZ ir galbūt pakartos tyrimą gydymo metu;
- jeigu sergate bet kokia **lėtine plaučių liga**;
- jeigu turite **kepenų sutrikimų**;
- jeigu sergate arba sirgote **hepatitu B arba C** (tai virusinės ligos, pažeidžiančios kepenis). Vartojant XELJANZ virusai gali vėl suaktyvėti. Gydytojas galbūt atliks kraujo tyrimus dėl hepatito prieš skirdamas gydymą XELJANZ ir gydymo XELJANZ metu.
- jeigu esate **65 metų ir vyresni**, jeigu esate sirgę **bet kurios rūšies vėžiu**, taip pat jeigu **rūkote arba anksčiau rūkėte**. XELJANZ gali padidinti tam tikrų rūšių vėžio atsiradimo riziką. Gauta pranešimų apie baltųjų kraujo ląstelių vėžį, plaučių vėžį ir kitų rūšių vėžį (kaip antai krūties vėžys, odos, prostatos ir kasos vėžys), išsivysčiusių pacientams, vartojantiems XELJANZ. Jeigu vartojant XELJANZ Jums išsivystys vėžys, gydytojas apsvarstys, ar nutraukti gydymą XELJANZ;
- jeigu **žinoma, kad Jums yra kaulų lūžių rizika**, pvz., esate 65 metų ir vyresni, esate moteris arba vartojate kortikosteroidų (pvz., prednizoną);
- pacientams, vartojantiems XELJANZ, stebėta **nemelanominio odos vėžio** atvejų. Gydytojas gali rekomenduoti Jums reguliariai tikrintis odą XELJANZ vartojimo metu. Jeigu gydymo metu arba po jo atsiranda naujų odos pažeidimų arba pakinta turimų pažeidimų išvaizda, pasakykite gydytojui;
- jeigu esate sirgę **divertikulitu** (tam tikru storosios žarnos uždegimu) arba **skrandžio ar žarnyno opalige** (žr. 4 skyrių);

- jeigu turite **inkstų sutrikimų**;
- jeigu **ketinate skiepytis**, pasakykite apie tai gydytojui. Vartojant XELJANZ negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis. Prieš pradėdami gydytis XELJANZ turite pasirūpinti, kad Jums būtų paskirti visi rekomenduojami skiepai. Gydytojas nuspręs, ar turite pasiskiepyti vakcina nuo juostinės pūslelinės (*Herpes zoster*);
- jeigu turite **širdies sutrikimų, padidėjusį kraujospūdį, per didelę cholesterolio koncentraciją, taip pat jeigu rūkote arba anksčiau rūkėte**;
- jeigu Jums nustatyta susiaurėjimų virškinimo trakte, pasakykite gydytojui, nes gauta pranešimų apie retai pasitaikančias virškinimo trakto blokadą (užsikimšimus) pacientams, vartojant kitus panašios pailginto atpalaidavimo tablečių farmacinės formos vaistus;
- vartodami XELJANZ 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletes, išmatose galite matyti panašių į tabletes darinių. Tai tuščias pailginto atpalaidavimo tabletės apvalkalas, pašalintas organizmui absorbavus vaistą. Tai tikėtinas reiškinys, dėl jo nerimauti nereikia.

Gauta pranešimų apie XELJANZ gydytus pacientus, kuriems atsirado **kraujo krešulių** plaučiuose arba venose. Gydytojas įvertins Jūsų kraujo krešulių susidarymo plaučiuose arba venose riziką ir nustatys, ar XELJANZ Jums tinka. Jeigu jau esate turėję kraujo krešulių plaučiuose ir venose arba Jums kyla didesnė tokių sutrikimų išsivystymo rizika (pavyzdžiui, jeigu rūkote, turite didelį atsvorį, esate senyvo amžiaus, sergate cukriniu diabetu, širdies liga, esate patyrę širdies smūgį (per pastaruosius 3 mėnesius), sergate vėžiu, Jums neseniai atlikta sudėtinga chirurginė operacija, vartojate hormoninių kontraceptikų arba Jums taikoma pakeičiamoji hormonų terapija, jeigu Jums arba artimam giminaičiui nustatyta kraujo krešumo sutrikimų), esate senyvo amžiaus, dabar rūkote arba anksčiau rūkėte, gydytojas gali nuspręsti, kad XELJANZ Jums netinka.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- jeigu XELJANZ vartojimo metu **staigiai ima gniaužti kvapą arba tampa sunku kvėpuoti, jaučiate skausmą krūtinės ląstoje arba viršutinėje nugaros dalyje, tinsta koja arba ranka, skauda arba tapo jautri koja, paraudo koja arba ranka arba pakito jos (jų) spalva**, nes tai gali būti krešulio plaučiuose arba venose požymis;
- jeigu pajutote **ūminių regėjimo pokyčių** (neryškų matymą, dalinį ar visišką regėjimo praradimą), nes tai gali būti kraujo krešulių atsiradimo akyse požymis;
- jeigu Jums pasireiškia **širdies smūgio požymių ir simptomų**, įskaitant stiprų krūtinės skausmą arba spaudimą (kuris gali išplisti į rankas, žandikaulį, kaklą, nugarą), dusulį, šaltą prakaitą, svaigulį arba staigų galvos svaigimą. Gauta pranešimų apie XELJANZ gydytus pacientus, kuriems pasireiškė širdies veiklos sutrikimų, įskaitant širdies smūgį. Gydytojas įvertins Jūsų susirgimo širdies liga riziką ir nustatys, ar XELJANZ Jums tinka;
- jeigu Jūs, Jūsų partneris ar Jus prižiūrintis asmuo pastebės naujai atsiradusių ar pasunkėjusių neurologinių simptomų, įskaitant bendrą raumenų silpnumą, regėjimo sutrikimą, mąstymo, atminties ir orientacijos pokyčius, dėl kurių atsiranda sumišimas ir asmenybės pokyčiai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti labai retos, sunkios smegenų infekcijos, vadinamos progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), simptomai.

Papildomi stebėjimo tyrimai

Prieš skirdamas XELJANZ, po 4–8 savaičių nuo gydymo pradžios ir paskui kas 3 mėnesius gydytojas turi atlikti kraujo tyrimus ir nustatyti, ar nesumažėjo baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų arba limfocitų) skaičius arba raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (ar nepasireiškė anemija).

Jeigu baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų arba limfocitų) skaičius arba raudonųjų kraujo ląstelių skaičius per mažas, XELJANZ vartoti negalima. Gydytojas, prireikus, gali nurodyti kurį laiką nevartoti XELJANZ, kad sumažintų infekcijos (dėl baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo) ar anemijos (dėl raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo) pasireiškimo riziką.

Gydytojas taip pat gali atlikti kitus tyrimus, pvz., patikrinti cholesterolio koncentraciją kraujyje ar stebėti kepenų veiklos rodiklius. Gydytojas turi ištirti cholesterolio koncentraciją praėjus 8 savaitėms nuo gydymo XELJANZ pradžios. Gydytojas turi periodiškai atlikti kepenų tyrimus.

Senyvi asmenys

65 metų ir vyresniems pacientams kyla didesnė rizika susirgti infekcinėmis ligomis; kai kurios iš jų gali būti sunkios. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote bet kokių infekcijos požymių ir simptomų.

65 metų ir vyresniems pacientams gali padidėti infekcijų, širdies smūgio ir kai kurių rūšių vėžio rizika. Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad XELJANZ Jums netinka.

Azijos kilmės pacientai

Japonams ir korėjiečiams dažniau pasireiškė juostinės pūslelinės atvejų. Pasakykite gydytojui, jeigu ant odos atsirado skausmingų pūslelių.

Jums taip pat gali būti padidėjusi ir tam tikrų plaučių sutrikimų rizika. Jeigu pastebėjote bet kokių kvėpavimo sutrikimų, pasakykite gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

XELJANZ nerekomenduojama vartoti vaikams arba jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. XELJANZ saugumas ir vartojimo nauda vaikams arba paaugliams dar neištirti.

Kiti vaistai ir XELJANZ

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui, jeigu sergate **cukriniu diabetu** arba **vartojate vaistų cukriniam diabetui gydyti**. Gydytojas gali nuspręsti, ar vartojant tofacitinibą reikės mažiau vaistų nuo cukrinio diabeto.

Tam tikrų vaistų **su XELJANZ vartoti negalima**. Juos vartojant su XELJANZ gali pasikeisti XELJANZ koncentracija Jūsų organizme ir gali reikėti keisti XELJANZ dozę. Turite pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kuriuose yra bet kurios iš šių veikliųjų medžiagų:

- antibiotikų, pvz., rifampicino, skirtų bakterinėms infekcijoms gydyti;
- flukonazolo, ketokonazolo, skirtų grybelinėms infekcijoms gydyti.

XELJANZ nerekomenduojama vartoti su vaistais, slopinančiais imuninę sistemą, įskaitant vadinamosios tikslinės biologinės (antikūnų) terapijos preparatus, pvz., slopinančius tumoro nekrozės faktorių, interleukinu 17, interleukinu 12 / interleukinu 23, antiintegriniais ir stipriais cheminiais imunosupresantais, įskaitant azatiopriną, merkaptopuriną, ciklosporiną ir takrolimuzą. XELJANZ vartojant kartu su šiais vaistais gali padidėti šalutinio poveikio, įskaitant infekcijas, rizika.

Sunkiomis infekcinėmis ligomis dažniau suserga žmonės, kartu vartojantys kortikosteroidų (pvz., prednizoną), tokiems žmonėms dažniau lūžta kaulai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, turite naudoti veiksmingą apsisaugojimo nuo pastojimo metodą gydymo XELJANZ metu ir ne trumpiau kaip 4 savaites po paskutinės vaisto dozės vartojimo.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. XELJANZ nėštumo metu vartoti draudžiama. Nedelsdama pasakykite gydytojui, jeigu pastojote XELJANZ vartojimo metu.

Jeigu vartojate XELJANZ ir žindote kūdikį, turite nutraukti žindymą, kol nepasikalbėsite su gydytoju apie gydymo XELJANZ sustabdymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

XELJANZ gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

XELJANZ 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletės sudėtyje yra sorbitolio

Kiekvienoje šio vaisto pailginto atpalaidavimo tabletėje yra maždaug 152 mg sorbitolio.

3. Kaip vartoti XELJANZ

Šį vaistą Jums skyrė ir jo vartojimą prižiūri gydytojas specialistas, žinantis, kaip gydyti ligą.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, neviršykite rekomenduojamos dozės. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ankilozinis spondilitas

Rekomenduojama dozė yra viena 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletė, vartojama vieną kartą per parą.

Stenkitės suvartoti tabletę (vieną 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletę) kasdien tuo pačiu metu, pvz., ryte arba vakare.

Nurykite XELJANZ 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletes visas, kad užtikrintumėte, jog tinkamai suvartosite visą dozę. Negalima trinti, dalyti arba kramtyti

Jeigu Jums yra kepenų arba inkstų sutrikimų arba turite vartoti tam tikrų kitų vaistų, gydytojas gali sumažinti šio vaisto dozę. Gydytojas taip pat gali laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti gydymą, jeigu kraujo tyrimais nustatytas sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių arba raudonųjų kraujo ląstelių skaičius.

Jeigu sergate reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu arba ankiloziniu spondilitu, gydytojas gali keisti gydymą XELJANZ 5 mg plėvele dengtomis tabletėmis, vartojamomis du kartus per parą, gydymu XELJANZ 11 mg pailginto atpalaidavimo tablete, vartojama vieną kartą per parą arba atvirkščiai. Galite pradėti vartoti XELJANZ 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletę vieną kartą per parą arba XELJANZ plėvele dengtas tabletes du kartus per parą kitą dieną po paskutinės bet kurios tabletės dozės suvartojimo. Savarankiškai keisti gydymo XELJANZ plėvele dengtomis tabletėmis ir XELJANZ pailginto atpalaidavimo tabletėmis negalima, darykite tai, tik jeigu taip nurodė gydytojas.

XELJANZ skirtas vartoti per burną. XELJANZ galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Ankilozinis spondilitas

- Gydytojas gali nuspręsti nutraukti XELJANZ vartojimą, jei XELJANZ Jums nepadeda per 16 savaičių.

Ką daryti pavartojus per didelę XELJANZ dozę

Jeigu suvartojote daugiau pailginto atpalaidavimo tablečių nei reikia, **nedelsdami** pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pamiršus pavartoti XELJANZ

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletę. Kitą pailginto atpalaidavimo tabletę vartokite įprastu laiku ir tęskite gydymą kaip anksčiau.

Nustojus vartoti XELJANZ

Nenutraukite XELJANZ vartojimo nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Tam tikrais atvejais šalutinis poveikis gali būti sunkus ir gali reikėti medikų pagalbos.

Galimas sunkus šalutinis poveikis

Retais atvejais infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Taip pat pranešta apie plaučių vėžį, baltųjų kraujo ląstelių vėžį ir širdies smūgį.

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau nurodytą sunkų šalutinį poveikį, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Sunkioms infekcijoms (jos dažnos) būdingi šie požymiai

- karščiavimas ir šaltkrėtis,
- kosulys,
- pūslelės ant odos,
- pilvo skausmas,
- nuolatinis galvos skausmas.

Skrandžio opoms arba prakiurimui (perforacijoms) (jie nedažni) būdingi požymiai

- karščiavimas,
- skrandžio arba pilvo skausmas,
- kraujingos išmatos,
- nepaaiškinami tuštinimosi pokyčiai.

Skrandis arba žarnos dažniausiai prakiūra žmonėms, kurie dar vartoja nesteroidinių vaistų nuo uždegimo arba kortikosteroidų (pvz., prednizoną).

Alerginėms reakcijoms (jų dažnis nežinomas) būdingi šie požymiai

- veržimo pojūtis krūtinėje,
- švokštimas,
- stiprus svaigulys arba galvos sukimosi pojūtis,
- lūpų, liežuvio arba gerklės patinimas,
- pūklės (niežėjimas arba odos išbėrimas).

Krešuliams plaučiuose arba venose ar akyse (jie nedažni: venų embolija ir trombozė) būdingi požymiai

- staigus kvapo gniaužimas arba kvėpavimo sutrikimas;
- skausmas krūtinės ląstoje arba viršutinės nugaros dalies skausmas;
- kojos arba rankos tinimas;
- kojos skausmas arba jautrumas;
- kojos arba rankos paraudimas arba spalvos pasikeitimas;
- ūminiai regėjimo pokyčiai.

Širdies smūgio (nedažnas) požymiai:

- stiprus krūtinės skausmas arba spaudimas (galintis plisti į rankas, žandikaulį, kaklą, nugarą);
- dusulys;
- šaltas prakaitas;
- svaigulys arba staigus galvos svaigimas.

Kiti nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę vartojant XELJANZ, išvardyti toliau.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų): plaučių vėžys, plaučių infekcija (plaučių uždegimas (pneumonija) ir bronchitas), juostinė pūslelinė (lot. *herpes zoster*), nosies, gerklės ir trachėjos infekcijos (nazofaringitas), gripas, prienosinių ančių uždegimas (sinusitas), šlapimo pūslės infekcija (cistitas), gerklės skausmas (faringitas), raumenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje (rodantis raumenų sutrikimus), skrandžio (pilvo) skausmas (galintis atsirasti dėl skrandžio gleivinės uždegimo), vėmimas, viduriavimas, šleikštulys (pykinimas), virškinimo sutrikimas, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija), kojų ir rankų tinimas, galvos skausmas, padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija), kosulys, išbėrimas, aknė.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų): limfoma (baltųjų kraujo ląstelių vėžys), tuberkuliozė (džiova), inkstų infekcija, odos infekcija, burnos paprastoji pūslelinė (lot. *herpes simplex*), padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (gali rodyti inkstų sutrikimus), padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje (įskaitant MTL kiekio padidėjimą), karščiavimas, nuovargis, kūno masės padidėjimas, vandens praradimas (dehidratacija), raumenų patempimas, sausgyslių uždegimas (tendinitas), sąnarių tinimas, sąnario patempimas, neįprasti pojūčiai, prastas miegas, prienosinių ančių užgulimas, dusulys arba kvėpavimo sutrikimas, odos paraudimas, niežėjimas, kepenų suriebėjimas, skausmingas nedidelių žarnų gleivinės maišelių uždegimas (divertikulitas), virusinės infekcijos, žarnų virusinės infekcijos, tam tikrų tipų odos vėžys (nemelanominis).

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų): kraujo užkrėtimas (sepsis), išplitusi tuberkuliozė, apimanti, kaulus ir kitus organus, kitos neįprastos infekcijos, sąnario infekcijos, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje (rodantis kepenų sutrikimus), raumenų ir sąnarių skausmas.

Labai reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų): tuberkuliozė, apėmusi galvos smegenis ir nugaros smegenis, smegenų dangalų uždegimas, minkštųjų audinių ir fascijų infekcija.

Iš esmės, vartojant XELJANZ reumatoidiniam artritui gydyti pastebėta mažiau šalutinio poveikio reiškinių, kai šis vaistas vartojamas vienas nei kartu su metotreksatu.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti XELJANZ

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės pakuotės, buteliuko arba dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pastebėjus matomų tablečių pažeidimo požymių (pvz., jeigu jos sutrupėjusios arba pakeitusios spalvą) šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

XELJANZ sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tofacitinibas.
- Kiekvienoje 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 11 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra sorbitolis (E420) (žr. 2 skyrių „XELJANZ 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletėje yra sorbitolio“), hidroksietilceliuliozė, kopovidonas, magnio stearatas, celiuliozės acetatas, hidroksipropilceliuliozė (E463), hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), triacetinas, raudonasis geležies oksidas (E172), šelakas (E904), amonio hidroksidas (E527), propilenglikolis (E1520) ir juodasis geležies oksidas (E172).

XELJANZ išvaizda ir kiekis pakuotėje

- XELJANZ 11 mg pailginto atpalaidavimo tabletė yra rožinė ir pailga.
- Tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse, kuriose yra po 7 tabletes. Vienoje pakuotėje yra 28 arba 91 tabletė.
- Tabletės taip pat tiekiamos buteliukuose su silikagelio sausikliu po 30 arba 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België /Belgique / Belgien Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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 Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

XELJANZ 1 mg/ml geriamasis tirpalas tofacitinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Kartu su šiuo lapeliu gydytojas duos Jums „Paciento išpėjamąją kortelę“ su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš XELJANZ skyrimą ir XELJANZ vartojimo metu. Turėkite šią „Paciento išpėjamąją kortelę“ su savimi.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra XELJANZ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant XELJANZ
3. Kaip vartoti XELJANZ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti XELJANZ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. XELJANZ geriamojo tirpalo vartojimo instrukcija

1. Kas yra XELJANZ ir kam jis vartojamas

XELJANZ 1 mg/ml geriamasis tirpalas – tai vaistas, kuriame yra veikliosios medžiagos tofacitinibo.

XELJANZ 1 mg/ml geriamasis tirpalas skiriamas gydyti 2 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, sergantiems aktyviu jaunatviniu idiopatinio poliartritu – ilgai trunkančia liga, dažniausiai sukeliančia sąnarių skausmą ir tinimą.

XELJANZ 1 mg/ml geriamasis tirpalas taip pat skiriamas gydyti 2 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, sergantiems jaunatviniu psoriazinio artrito – tai sutrikimas, sukeliamas sąnarių uždegimo, dažnai pasireiškiančio kartu su psoriaze (žvyneline).

XELJANZ 1 mg/ml geriamąjį tirpalą galima vartoti kartu su metotreksatu, jeigu ankstesnis jaunatvinio idiopatinio poliartrito ar jaunatvinio psoriazinio artrito gydymas buvo nepakankamas arba pacientas jį blogai toleravo. Vien tik XELJANZ 1 mg/ml geriamąjį tirpalą taip pat galima vartoti tais atvejais, kai gydymas metotreksatu netoleruojamas arba kai skirti gydymą metotreksatu nepatartina.

2. Kas žinotina prieš vartojant XELJANZ

XELJANZ vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija tofacitinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate sunkia infekcine liga, pvz., kraujo užkrėtimu (sepsiu) ar aktyvios formos tuberkulioze (džiova);
- jeigu Jums buvo pasakyta, kad sergate sunkia kepenų liga, įskaitant cirozę (kepenų randėjimą);
- jei esate nėščia arba žindote kūdikį.

Jeigu nesate tikri dėl bet kurios pirmiau pateiktos informacijos, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti XELJANZ:

- jeigu manote, kad susirgote infekcine liga arba jaučiate **infekcijos požymius**, pvz., karščiavimą, prakaitavimą, šiuropulį, raumenų skausmus, kosulį, dusulį, atsirado skreplių arba jie pakito, mažėja kūno svoris, ant kūno atsirado šiltų, paraudusių ar skausmingų odos sričių arba žaizdų, pasireiškė sunkumas arba skausmas ryjant, viduriavimas arba pilvo skausmas, deginimo pojūtis šlapinantis arba šlapinimasis padažnėja, jaučiate didelį nuovargį;
- esant **aplinkybių, dėl kurių kyla didesnė infekcijų rizika** (pvz., sergate diabetu, esate užsikrėtę ŽIV / sergate AIDS arba turite silpną imuninę sistemą);
- jeigu sergate **bet kokia infekcija**, esate gydomi nuo kokios nors infekcijos arba sergate infekcija, kuri vis atsikartoja. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu prastai jaučiatės. Vartojant XELJANZ gali sumažėti organizmo gebėjimas atsispirti infekcijoms, gali pasunkėti turimų infekcijų eiga ir padidėti tikimybė užsikrėsti nauja infekcija;
- jeigu sergate arba esate sirgę **tuberkulioze** arba turėjote artimą kontaktą su sergančiu tuberkulioze asmeniu. Gydytojas Jus ištirs dėl tuberkuliozės prieš skirdamas gydymą XELJANZ ir galbūt pakartos tyrimą gydymo metu;
- jeigu sergate bet kokia **lėtine plaučių liga**;
- jeigu turite **kepenų sutrikimų**;
- jeigu sergate arba sirgote **hepatitu B arba C** (tai virusinės ligos, pažeidžiančios kepenis). Vartojant XELJANZ virusai gali vėl suaktyvėti. Gydytojas galbūt atliks kraujo tyrimus dėl hepatito prieš skirdamas gydymą XELJANZ ir gydymo XELJANZ metu.
- jeigu esate sirgę **bet kurios rūšies vėžiu**, taip pat jeigu **rūkote arba anksčiau rūkėte**. XELJANZ gali padidinti tam tikrų rūšių vėžio atsiradimo riziką. Gauta pranešimų apie baltųjų kraujo ląstelių vėžį, plaučių vėžį ir kitų rūšių vėžį (kaip antai krūties vėžys, odos, prostatos ir kasos vėžys), išsivysčiusį pacientams, vartojantiems XELJANZ. Jeigu vartojant XELJANZ Jums išsivystys vėžys, gydytojas apsvaistys, ar nutraukti gydymą XELJANZ;
- jeigu **žinoma, kad Jums yra kaulų lūžių rizika**, pvz., esate 65 metų ir vyresni, esate moteris arba vartojate kortikosteroidų (pvz., prednizoną);
- pacientams, vartojantiems XELJANZ, stebėta **nemelanominio odos vėžio** atvejų. Gydytojas gali rekomenduoti Jums reguliariai tikrintis odą XELJANZ vartojimo metu. Jeigu gydymo metu arba po jo atsiranda naujų odos pažaidų arba pakinta turimų pažaidų išvaizda, pasakykite gydytojui;
- jeigu esate sirgę **divertikulitu** (tam tikru storosios žarnos uždegimu) arba **skrandžio ar žarnyno opalige** (žr. 4 skyrių);
- jeigu turite **inkstų sutrikimų**;
- jeigu **ketinate skiepytis**, pasakykite apie tai gydytojui. Vartojant XELJANZ negalima skiepytis tam tikromis vakcinomis. Prieš pradėdami gydytis XELJANZ turite pasirūpinti, kad Jums būtų paskirti visi rekomenduojami skiepai. Gydytojas nuspręs, ar turite pasiskiepyti vakcina nuo juostinės pūslelinės (*Herpes zoster*);
- jeigu turite **širdies sutrikimų, padidėjusį kraujospūdį, per didelę cholesterolio koncentraciją, taip pat jeigu rūkote arba anksčiau rūkėte**.

Gauta pranešimų apie XELJANZ gydytus pacientus, kuriems atsirado **kraujo krešulių** plaučiuose arba venose. Gydytojas įvertins Jūsų kraujo krešulių susidarymo plaučiuose arba venose riziką ir nustatys, ar XELJANZ Jums tinka. Jeigu jau esate turėję kraujo krešulių plaučiuose ir venose arba Jums kyla didesnė tokių sutrikimų išsivystymo rizika (pavyzdžiui, jeigu turite didelį antsvorį, sergate vėžiu, turite širdies ligą, cukriniu diabetu, esate patyrę širdies smūgį (per pastaruosius 3 mėnesius), Jums neseniai atlikta sudėtinga chirurginė operacija, vartojate hormoninių kontraceptikų arba Jums taikoma pakeičiamoji hormonų terapija, jeigu Jums arba artimam giminei tinka nustatyta kraujo krešumo sutrikimų), dabar rūkote arba anksčiau rūkėte, gydytojas gali nuspręsti, kad XELJANZ Jums netinka.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- jeigu XELJANZ vartojimo metu **staigiai ima gniaužti kvapą arba tampa sunku kvėpuoti, jaučiate skausmą krūtinės ląstoje arba viršutinėje nugaros dalyje, tinsta koja arba ranka,**

- skauda arba tapo jautri koja, paraudo koja arba ranka arba pakito jos (jų) spalva**, nes tai gali būti krešulio plaučiuose arba venose požymis;
- jeigu pajutote **ūminių regėjimo pokyčių** (neryškų matymą, dalinį ar visišką regėjimo praradimą), nes tai gali būti kraujo krešulių atsiradimo akyse požymis;
 - jeigu Jums pasireiškia **širdies smūgio požymių ir simptomų**, įskaitant stiprų krūtinės skausmą arba spaudimą (kuris gali išplisti į rankas, žandikaulį, kaklą, nugarą), dusulį, šaltą prakaitą, svaigulį arba staigų galvos svaigimą. Gauta pranešimų apie XELJANZ gydytus pacientus, kuriems pasireiškė širdies veiklos sutrikimų, įskaitant širdies smūgį. Gydytojas įvertins Jūsų susirgimo širdies liga riziką ir nustatys, ar XELJANZ Jums tinka;
 - jeigu Jūs, Jūsų partneris ar Jus prižiūrintis asmuo pastebės naujai atsiradusių ar pasunkėjusių neurologinių simptomų, įskaitant bendrą raumenų silpnumą, regėjimo sutrikimą, mąstymo, atminties ir orientacijos pokyčius, dėl kurių atsiranda sumišimas ir asmenybės pokyčiai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti labai retos, sunkios smegenų infekcijos, vadinamos progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), simptomai.

Papildomi stebėjimo tyrimai

Prieš skirdamas XELJANZ, po 4–8 savaičių nuo gydymo pradžios ir paskui kas 3 mėnesius gydytojas turi atlikti kraujo tyrimus ir nustatyti, ar nesumažėjo baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų arba limfocitų) skaičius arba raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (ar nepasireiškė anemija).

Jeigu baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų arba limfocitų) skaičius arba raudonųjų kraujo ląstelių skaičius per mažas, XELJANZ vartoti negalima. Gydytojas, prireikus, gali nurodyti kurį laiką nevartoti XELJANZ, kad sumažintų infekcijos (dėl baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo) ar anemijos (dėl raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo) pasireiškimo riziką.

Gydytojas taip pat gali atlikti kitus tyrimus, pvz., patikrinti cholesterolio koncentraciją kraujyje ar stebėti kepenų veiklos rodiklius. Gydytojas turi iširti cholesterolio koncentraciją praėjus 8 savaitėms nuo gydymo XELJANZ pradžios. Gydytojas turi periodiškai atlikti kepenų tyrimus.

Senyvi asmenys

Tofacitinibo 1 mg/ml geriamojo tirpalo saugumas ir veiksmingumas senyviems pacientams neištirti.

Azijos kilmės pacientai

Japonams ir korėjiečiams dažniau pasireiškė juostinės pūslelinės atvejų. Pasakykite gydytojui, jeigu ant odos atsirado skausmingų pūslelių.

Jums taip pat gali būti padidėjusi ir tam tikrų plaučių sutrikimų rizika. Jeigu pastebėjote bet kokių kvėpavimo sutrikimų, pasakykite gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti jaunesniems kaip 2 metų amžiaus pacientams.

Šio vaisto sudėtyje yra propilenglikolio ir jį 2 metų amžiaus bei vyresniems pacientams reikia skirti atsargiai ir tik tuomet, jeigu nurodė gydytojas (žr. „XELJANZ sudėtyje yra propilenglikolio“).

Kiti vaistai ir XELJANZ

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui, jeigu sergate **cukriniu diabetu** arba **vartojate vaistų cukriniam diabetui gydyti**. Gydytojas gali nuspręsti, ar vartojant tofacitinibą reikės mažiau vaistų nuo cukrinio diabeto.

Tam tikrų vaistų **su XELJANZ vartoti negalima**. Juos vartojant su XELJANZ gali pasikeisti XELJANZ koncentracija Jūsų organizme ir gali reikėti keisti XELJANZ dozę. Turite pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kuriuose yra bet kurios iš šių veikliųjų medžiagų:

- antibiotikų, pvz., rifampicino, skirtų bakterinėms infekcijoms gydyti;
- flukonazolo, ketokonazolo, skirtų grybelinėms infekcijoms gydyti.

XELJANZ nerekomenduojama vartoti su vaistais, slopinančiais imuninę sistemą, įskaitant vadinamosios tikslinės biologinės (antikūnų) terapijos preparatus, pvz., slopinančius tumorų nekrozės faktorių, interleukinu 17, interleukinu 12 / interleukinu 23, antiintegriniais ir stipriais cheminiais imunosupresantais, įskaitant azatiopriną, merkaptopuriną, ciklosporiną ir takrolimužą. XELJANZ vartojant kartu su šiais vaistais gali padidėti šalutinio poveikio, įskaitant infekcijas, rizika.

Sunkiomis infekcinėmis ligomis dažniau suserga žmonės, kartu vartojantys kortikosteroidų (pvz., prednizoną), tikiems žmonėms dažniau lūžta kaulai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, turite naudoti veiksmingą apsisaugojimo nuo pastojimo metodą gydymo XELJANZ metu ir ne trumpiau kaip 4 savaites po paskutinės vaisto dozės vartojimo.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. XELJANZ nėštumo metu vartoti draudžiama. Nedelsdama pasakykite gydytojui, jeigu pastojote XELJANZ vartojimo metu.

Jeigu vartojate XELJANZ ir žindote kūdikį, turite nutraukti žindymą, kol nepasikalbėsite su gydytoju apie gydymo XELJANZ sustabdymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

XELJANZ gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

XELJANZ sudėtyje yra propilenglikolio

Viename geriamojo tirpalo mililitre yra 2,39 mg propilenglikolio.

XELJANZ sudėtyje yra natrio benzoato

Viename geriamojo tirpalo mililitre yra 0,9 mg natrio benzoato.

XELJANZ sudėtyje yra natrio

Šio vaisto mililitre yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti XELJANZ

Šį vaistą Jums skyrė ir jo vartojimą prižiūri gydytojas specialistas, žinantis, kaip gydyti ligą.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, neviršydami rekomenduojamos dozės. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė 2 metų amžiaus ir vyresniems pacientams nustatoma pagal toliau nurodytas kūno masės kategorijas (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. XELJANZ dozė dvejų metų amžiaus ir vyresniems pacientams, sergantiems jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir jaunatviniu PsA

Kūno masė (kg)	Dozių režimas
10 – <20	Po 3,2 mg (3,2 ml geriamojo tirpalo) du kartus per parą
20 – <40	Po 4 mg (4 ml geriamojo tirpalo) du kartus per parą
≥40	Po 5 mg (5 ml geriamojo tirpalo arba 5 mg plėvele dengta tabletė) du kartus per parą

Jeigu Jums yra kepenų ar inkstų sutrikimų arba turite vartoti tam tikrų kitų vaistų, gydytojas gali sumažinti šio vaisto dozę. Gydytojas taip pat gali laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti gydymą, jeigu kraujo tyrimais nustatytas sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių arba raudonųjų kraujo ląstelių skaičius.

Jeigu sergate jaunatviniu idiopatinio poliartritu arba jaunatviniu psoriazinio artritu, gydytojas gali pakeisti gydymą XELJANZ 5 mg geriamuoju tirpalu, vartojamu du kartus per parą, gydymu XELJANZ 5 mg plėvele dengtomis tabletėmis, vartojamomis du kartus per parą.

XELJANZ skirtas vartoti per burną. XELJANZ galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Stenkitės vartoti XELJANZ kasdien tuo pačiu laiku (vieną kartą ryte ir vieną kartą vakare).

Ką daryti pavartojus per didelę XELJANZ dozę

Jeigu suvartojote daugiau XELJANZ 1 mg/ml geriamojo tirpalo nei reikia, **nedelsdami** pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pamiršus pavartoti XELJANZ

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę vartokite įprastu laiku ir tęskite gydymą kaip anksčiau.

Nustojus vartoti XELJANZ

Nenutraukite XELJANZ vartojimo nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Tam tikrais atvejais šalutinis poveikis gali būti sunkus ir gali reikėti medikų pagalbos.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs jaunatviniu idiopatinio poliartritu ir jaunatviniu psoriazinio artritu sergantiems pacientams, atitiko stebėtą suaugusiems reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, išskyrus tam tikras infekcijas (gripą, faringitą, sinusitą, virusinę infekciją) bei virškinimo trakto arba bendruosius sutrikimus (pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą, karščiavimą, galvos skausmą, kosulį), kurių dažniau pasireiškė jaunatviniu idiopatinio artritu sergantiems pacientams vaikams.

Galimas sunkus šalutinis poveikis

Retais atvejais infekcijos gali būti pavojingos gyvybei. Taip pat pranešta apie plaučių vėžį, baltųjų kraujo ląstelių vėžį ir širdies smūgį.

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau nurodytą sunkų šalutinį poveikį, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Sunkioms infekcijoms (jos dažnos) būdingi šie požymiai

- karščiavimas ir šaltkrėtis,
- kosulys,
- pūslelės ant odos,
- pilvo skausmas,
- nuolatinis galvos skausmas.

Skrandžio opoms arba prakiurimui (perforacijoms) (jie nedažni) būdingi šie požymiai

- karščiavimas,
- skrandžio arba pilvo skausmas,
- kraujingos išmatos,
- nepaaiškinami tuštinimosi pokyčiai.

Skrandis arba žarnos dažniausiai prakiūra žmonėms, kurie dar vartoja nesteroidinių vaistų nuo uždegimo arba kortikosteroidų (pvz., prednizoną).

Alerginėms reakcijoms (jų dažnis nežinomas) būdingi šie požymiai

- veržimo pojūtis krūtinėje,
- švokštimas,
- stiprus svaigulys arba galvos sukimosi pojūtis,
- lūpų, liežuvio arba gerklės patinimas,
- pūkšlės (niežėjimas arba odos išbėrimas).

Krešuliams plaučiuose arba venose ar akyse (jie nedažni: venų embolija ir trombozė) būdingi požymiai

- staigus kvapo gniaužimas arba kvėpavimo sutrikimas;
- skausmas krūtinės ląstoje arba viršutinės nugaros dalies skausmas;
- kojos arba rankos tinimas;
- kojos skausmas arba jautrumas;
- kojos arba rankos paraudimas arba spalvos pasikeitimas;
- ūminiai regėjimo pokyčiai.

Širdies smūgio (nedažnas) požymiai:

- stiprus krūtinės skausmas arba spaudimas (galintis plisti į rankas, žandikaulį, kaklą, nugarą);
- dusulys;
- šaltas prakaitas;
- svaigulys arba staigus galvos svaigimas.

Kiti nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę vartojant XELJANZ, išvardyti toliau.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų): plaučių infekcija (plaučių uždegimas (pneumonija) ir bronchitas), juostinė pūslelinė (lot. *herpes zoster*), nosies, gerklės ir trachėjos infekcijos (nazofaringitas), gripas, prienosinių ančių uždegimas (sinusitas), šlapimo pūslės infekcija (cistitas), gerklės skausmas (faringitas), raumenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje (rodantis raumenų sutrikimus), skrandžio (pilvo) skausmas (galintis atsirasti dėl skrandžio gleivinės uždegimo), vėmimas, viduriavimas, šleikštulys (pykinimas), virškinimo sutrikimas, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija), kojų ir rankų tinimas, galvos skausmas, padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija), kosulys, išbėrimas, aknė.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų): plaučių vėžys, tuberkuliozė (džiova), inkstų infekcija, odos infekcija, burnos paprastoji pūslelinė (lot. *herpes simplex*), padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (gali rodyti inkstų sutrikimus), padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje (įskaitant MTL kiekio padidėjimą), karščiavimas, nuovargis, kūno masės padidėjimas, vandens praradimas (dehidratacija), raumenų patempimas, sausgyslių uždegimas (tendinitas), sąnarių tinimas, sąnario patempimas, neįprasti pojūčiai, prastas miegas, prienosinių ančių užgulimas, dusulys arba kvėpavimo sutrikimas, odos paraudimas, niežėjimas, kepenų suriebėjimas, skausmingas nedidelių žarnų gleivinės maišelių uždegimas (divertikulitas), virusinės infekcijos, žarnų virusinės infekcijos, tam tikrų tipų odos vėžys (nemelanominis).

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų): kraujo užkrėtimas (sepsis), limfoma (baltųjų kraujo ląstelių vėžys), išplitusi tuberkuliozė, apimanti, kaulus ir kitus organus, kitos neįprastos infekcijos, sąnario infekcijos, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje (rodantis kepenų sutrikimus), raumenų ir sąnarių skausmas.

Labai reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų): tuberkuliozė, apėmusi galvos smegenis ir nugaros smegenis, smegenų dangalų uždegimas, minkštųjų audinių ir fascijų infekcija.

Iš esmės, vartojant XELJANZ reumatoidiniam artritui gydyti pastebėta mažiau šalutinio poveikio reiškinių, kai šis vaistas vartojamas vienas nei kartu su metotreksatu.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti XELJANZ

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės arba buteliuko nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo buteliuke ir pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išmeskite po pirmojo atidarymo praėjus 60 dienų.

Pastebėjus matomų tirpalo pažeidimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

XELJANZ sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tofacitinibas.
- Kiekviename 1 ml yra 1 mg tofacitinibo (tofacitinibo citrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra vynuogių gardiklis [sudėtyje yra propilenglikolio (E1520) (žr. 2 skyrių „XELJANZ sudėtyje yra propilenglikolio“), glicerino (E422) ir natūralių gardiklių], vandenilio chlorido rūgštis, pieno rūgštis (E270), išgrynintas vanduo, natrio benzoatas (E211) (žr. 2 skyrių „XELJANZ sudėtyje yra natrio benzoato“ ir „XELJANZ sudėtyje yra natrio“), sukralozė (E955) ir ksilitolis (E967).

XELJANZ išvaizda ir kiekis pakuotėje

XELJANZ 1 mg/ml geriamasis tirpalas yra skaidrus bespalvis tirpalas.

1 mg/ml geriamasis tirpalas tiekiamas baltame DTPE 250 ml talpos buteliuke, kuriame yra 240 ml tirpalo. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas DTPE buteliukas, vienas įspaudžiamas buteliuko adapteris ir vienas dozavimo geriamasis švirkštas su 3,2 ml, 4 ml ir 5 ml padalomis.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10

1930 Zaventem
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België /Belgique / Belgien
Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer 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

Laboratórios Pfizer, 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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

XELJANZ geriamojo tirpalo vartojimo instrukciją žr. 7 skyriuje.

7. XELJANZ geriamojo tirpalo vartojimo instrukcija

Prieš pradėdami vartoti XELJANZ geriamąjį tirpalą, perskaitykite šią vartojimo instrukciją. Joje gali būti naujos informacijos.

Svarbi informacija, kaip matuoti XELJANZ geriamąjį tirpalą

XELJANZ geriamajam tirpalui matuoti ir skirtai dozei vartoti visada naudokite kartu su juo tiekiamą dozavimo geriamąjį švirkštą. Jei abejojate, paprašykite sveikatos priežiūros specialist arba vaistininko, kad parodytų, kaip išmatuoti Jums skirtą dozę.

Kaip laikyti XELJANZ?

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

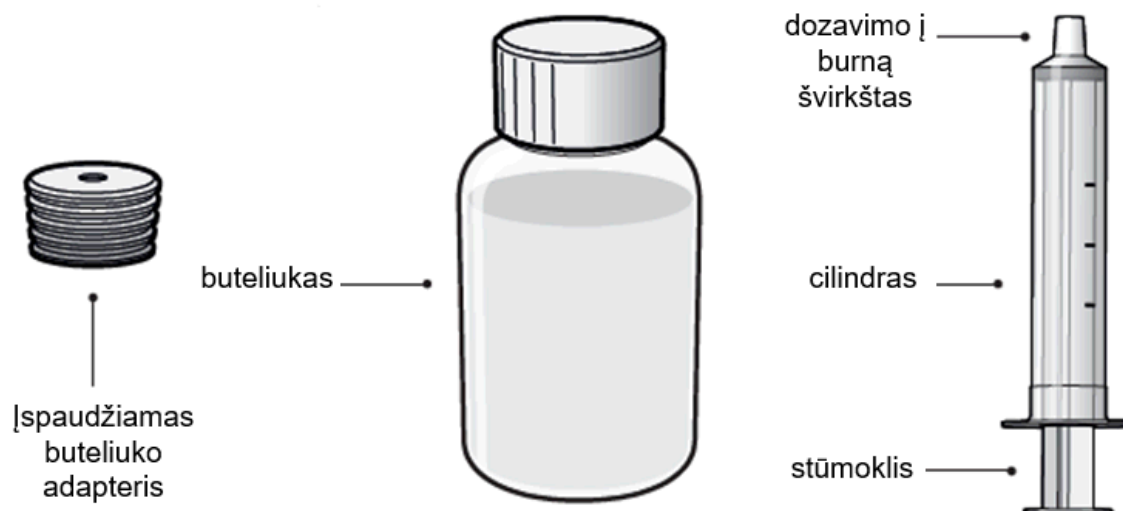
Išmeskite likusį XELJANZ geriamąjį tirpalą po 60 dienų.

Kad būtų lengviau prisiminti, kada reikia išmesti XELJANZ buteliuką, galite užsirašyti pirmojo pavartojimo datą ant dėžutės ir čia, toliau:

Pirmojo pavartojimo data: ____ / ____ / ____.

Kiekvienoje XELJANZ geriamojo tirpalo kartoninėje dėžutėje yra

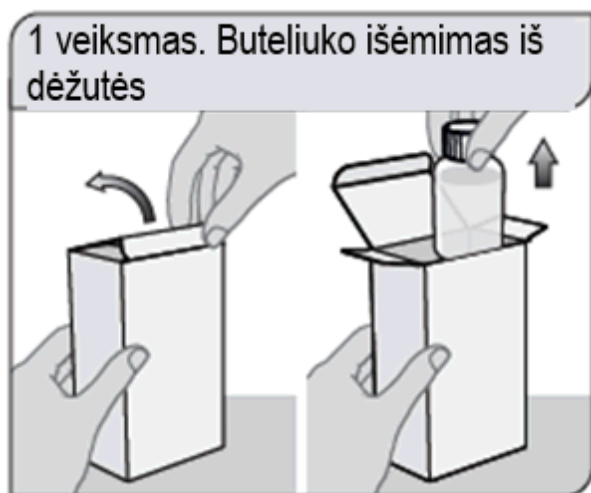
- 1 įspaudžiamas buteliuko adapteris;
- 1 XELJANZ geriamojo tirpalo buteliukas;
- 1 dozavimo geriamasis švirkštas



Kaskart prieš naudojant:

Nusiplaukite rankas vandeniu su muilu ir padėkite reikmenis iš kartoninės dėžutės ant švaraus lygaus paviršiaus.

1 veiksmas. Buteliuko išėmimas iš dėžutės



Išimkite XELJANZ geriamojo tirpalo buteliuką iš kartoninės dėžutės.

2 veiksmas. Buteliuko atidarymas



Atidarykite buteliuką. Nuo buteliuko viršaus nuimkite sandariklį (tik pirmą kartą).

Neišmeskite vaikų sunkiai atidaromo dangtelio.

Pastaba. Prieš vartojimą buteliuko suplakiti **neriekia**.

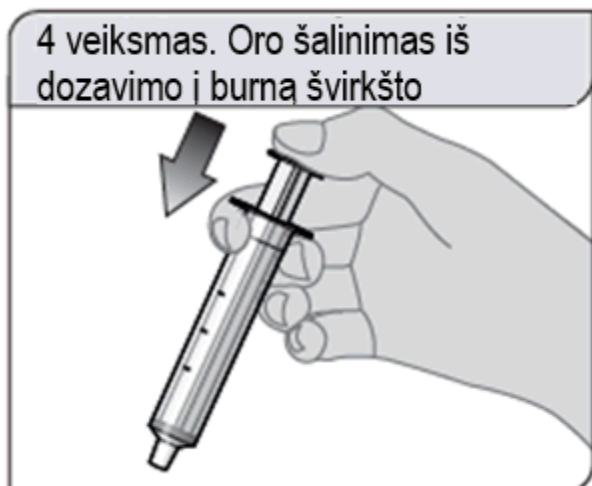
3 veiksmas. Įspaudžiamo buteliuko adapterio įstatymas



Išimkite įspaudžiamą buteliuko adapterį ir dozavimo geriamąjį švirkštą iš plastikinio maišelio. Pastatę buteliuką ant lygaus paviršiaus, iki galo įsprauskite gofruotą įspaudžiamo buteliuko adapterio galą nykščiais į buteliuko kaklelį, tvirtai prilaikydami buteliuką.

Pastaba. Neišiminkite įspaudžiamo buteliuko adapterio iš buteliuko, kai jis jau įstatytas.

4 veiksmas. Oro šalinimas iš dozavimo geriamojo švirkšto



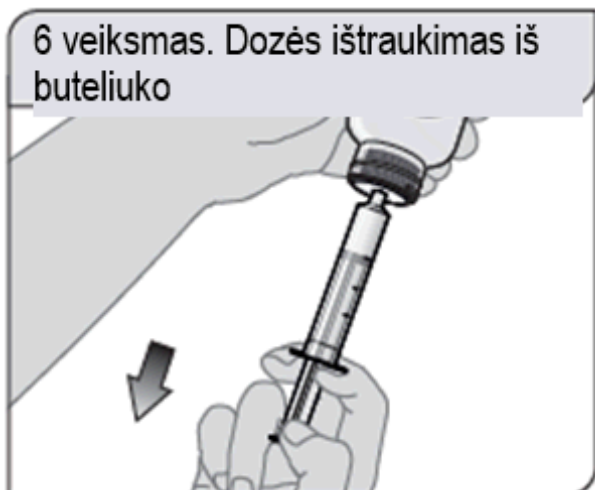
Ištumkite dozavimo geriamojo švirkšto stūmoklį iki švirkšto cilindro galo, kad pasišalintų oro perteklius.

5 veiksmas. Dozavimo geriamojo švirkšto įvedimas



Įveskite dozavimo geriamąjį švirkštą į stačią pastatytą buteliuką per įspaudžiamo buteliuko adapterio kiaurymę, kol tvirtai įsistatys.

6 veiksmas. Dozės ištraukimas iš buteliuko



Kai dozavimo geriamasis švirkštas įstatytas, apverskite buteliuką dugnu aukštyn. Traukite stūmoklį.

Jeigu dozavimo geriamajame švirkšte matote oro burbuliukų, visiškai įstumkite stūmoklį, kad geriamasis tirpalas vėl subėgtų į buteliuką. Tada ištraukite Jums skirtą geriamojo tirpalo dozę.

7 veiksmas. Dozavimo geriamojo švirkšto ištraukimas



Atverskite buteliuką dugnu žemyn ir pastatykite jį ant lygaus paviršiaus. Ištraukite dozavimo geriamąjį švirkštą iš buteliuko adapterio ir buteliuko, traukdami tiesiai aukštyn už dozavimo geriamojo švirkšto cilindro.

8 veiksmas. Ištrauktos dozės patikrinimas



Patikrinkite, ar į dozavimo geriamąjį švirkštą pritraukėte tinkamą dozę.

Jeigu dozė netinkama, tvirtai įstatykite dozavimo geriamojo švirkšto viršugalį į buteliuko adapterį. Iki galo įspauskite stūmoklį, kad geriamasis tirpalas subėgtų atgal į buteliuką. Pakartokite 6 ir 7 veiksmus.

9 veiksmas. XELJANZ dozės vartojimas



Įveskite dozavimo geriamojo švirkšto viršugalį į paciento burną prie žando.

Lėtai stumkite stūmoklį iki galo, kad subėgtų visas dozavimo geriamajame švirkšte esantis vaistas. Duokite pacientui laiko vaistui nuryti.

10 veiksmas. Buteliuko uždarymas



Tvirtai uždarykite buteliuką, sukdami vaikų sunkiai atidaromą dangtelį pagal laikrodžio rodyklę; įspaudžiamą buteliuko adapterį palikite, kur yra.

Įdėkite buteliuką atgal į kartoninę dėžutę ir ją uždarykite, kad XELJANZ geriamasis tirpalas būtų apsaugotas nuo šviesos.

11 veiksmas. Dozavimo geriamojo švirkšto valymas



Ištraukite stūmoklį iš cilindro, traukdami stūmoklį ir cilindrą į priešingas puses.

Po kiekvieno naudojimo praskalaukite abi šias dalis vandeniu.

Palikite išdžiūti ore; tada įdėkite dozavimo geriamąjį švirkštą į kartoninę dėžutę kartu su geriamuoju tirpalu.

Dozavimo geriamąjį švirkštą laikykite kartu su XELJANZ geriamuoju tirpalu.

Neišmeskite dozavimo geriamojo švirkšto.