

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

XELJANZ 5 mg apvalkotās tabletes
XELJANZ 10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

XELJANZ 5 mg apvalkotās tabletes

Katra 5 mg apvalkotā tablete satur tofacitiniba citrātu, kas ekvivalents 5 mg tofacitiniba (tofacitinib).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 59,44 mg laktozes.

XELJANZ 10 mg apvalkotās tabletes

Katra 10 mg apvalkotā tablete satur tofacitiniba citrātu, kas ekvivalents 10 mg tofacitiniba (tofacitinib).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 118,88 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Tofacitiniba 5 mg apvalkotās tabletes

Balta, apaļa tablete, diametrs 7,9 mm, vienā pusē iegravēts “Pfizer”, otrā pusē - “JKI 5”.

Tofacitiniba 10 mg apvalkotās tabletes

Zila, apaļa tablete, diametrs 9,5 mm, vienā pusē iegravēts “Pfizer”, otrā pusē - “JKI 10”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskā indikācija

Reimatoīdais artrīts

Tofacitinibs kombinācijā ar metotreksātu (MTX) ir paredzēts vidēji smaga līdz smaga aktīva reimatoīdā artrīta (RA) ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija vai kuriem ir nepanesība pret vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem. Tofacitinibu var nozīmēt monoterapijā pacientiem ar MTX nepanesību vai gadījumos, kad MTX lietošana nav piemērota (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Psoriātiskais artrīts

Tofacitinibs kombinācijā ar MTX ir paredzēts aktīva psoriātiskā artrīta (PsA) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija vai kuriem ir nepanesība pret iepriekš lietotiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (*disease-modifying antirheumatic drug - DMARD*) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Čūlainais kolīts

Tofacitinibs ir indicēts tādu pieaugušo pacientu ārstēšanai, kuriem ir vidēji smags līdz smags aktīvs čūlainais kolīts (ČK) un kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija, atbildes reakcija ir zudusi vai ir standarta terapijas vai bioloģiskā līdzekļa nepanesība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem speciālistiem ar pieredzi tādu slimību diagnosticēšanā un ārstēšanā, kuru gadījumā ir indicēts tofacitinibs.

Devas

Reimatoīdais artrīts un psoriātiskais artrīts

Rekomendētā deva ir 5 mg divas reizes dienā.

Devu pielāgošana

Devas pielāgošana nav nepieciešama, lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar MTX.

Čūlainais kolīts

Rekomendētā deva ir 10 mg iekšķīgi divas reizes dienā 8 nedēļas indukcijas terapijai un 5 mg divas reizes dienā uzturošai terapijai.

Pacientiem, kuriem atbilstošs terapeitiskais ieguvums netiek sasniegts līdz 8. nedēļai, indukcijas terapiju pa 10 mg divas reizes dienā var pagarināt vēl uz 8 nedēļām (kopā 16 nedēļas), pēc tam lietojot uzturošo devu 5 mg divas reizes dienā. Tofacitiniba indukcijas terapija ir jāpārtrauc visiem pacientiem, kuriem pierādījumi par terapeitisko ieguvumu nav konstatēti līdz 16. nedēļai.

Dažiem pacientiem, piemēram, pacientiem ar nesekmīgu audzēja nekrozes faktora (TNF) antagonistu terapijas rezultātu, ir jāapsver uzturošās terapijas pa 10 mg devu divas reizes dienā lietošanas turpināšana, lai saglabātu terapeitisko ieguvumu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuri saņem tofacitiniba uzturošo terapiju pa 5 mg divas reizes dienā un kuriem pavājinās atbildes reakcija, var būt noderīga devas palielināšana, lietojot tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā.

Pacientiem, kuriem tofacitiniba lietošana rada atbildes reakciju, var samazināt kortikosteroīdu devu un/vai pārtraukt to lietošanu, ievērojot standarta aprūpes prasības.

ČK atkārtota ārstēšana

Ja terapija tiek pārtraukta, var apsvērt ārstēšanas ar tofacitinibu atsākšanu. Ja tiek novērots atbildes reakcijas zudums, var apsvērt indukcijas terapijas atsākšanu ar tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā. Klīniskajos pētījumos pārtrauktas ārstēšanas periods ir ildzis maksimāli 1 gadu. Efektivitāti var atgūt 8 nedēļu laikā ar 10 mg terapiju divas reizes dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas pārtraukšana un izbeigšana

Ja pacientam rodas nopietna infekcija, ārstēšana ar tofacitinibu ir jāpārtrauc līdz brīdim, kad infekcija ir kontrolēta.

Lietošanas pārtraukšana var būt nepieciešama, lai koriģētu ar devu saistītas izmaiņas analīžu rezultātos, tajā skaitā limfopēniju, neitropēniju un anēmiju. Kā aprakstīts 1., 2. un 3. tabulā tālāk, lietošanas īslaicīgas pārtraukšanas vai ārstēšanas pilnīgas izbeigšanas ieteikumi ir izveidoti atbilstoši laboratorijas analīžu noviržu nopietnībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav ieteicams uzsākt ārstēšanu pacientiem ar absolūto limfocītu skaitu (ALS), kas mazāks par 750 šūnām/mm³.

1. tabula. Zems absolūtais limfocītu skaits

Zems absolūtais limfocītu skaits (ALS) (skatīt 4.4. apakšpunktu)	
Analīžu rādītāji (šūnas/mm³)	Rekomendācija
ALS lielāks vai vienāds ar 750	Ir jāuztur esošā deva.
ALS 500–750	Pastāvīgam (regulārās analīzēs 2 secīgas vērtības šajā diapazonā) samazinājumam šajā diapazonā deva ir jāsamazina vai lietošana ir jāpārtrauc, līdz ALS kļūst lielāks par 750. Pacientiem, kuri saņem tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā, deva jāsamazina līdz 5 mg tofacitiniba divas reizes dienā. Pacientiem, kuri saņem tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā, devas lietošana jāpārtrauc. Kad ALS ir kļuvis lielāks par 750, atsākt terapiju klīniski piemērotā veidā.
ALS mazāks par 500	Ja analīžu rezultātus apstiprina atkārtotas analīzes, kas veiktas 7 dienu laikā, lietošana ir jāpārtrauc.

Nav ieteicams uzsākt ārstēšanu pacientiem ar absolūto neitrofilo leukocītu skaitu (ANS), mazāku par 1000 šūnām/mm³.

2. tabula. Zems absolūtais neitrofilu skaits

Zems absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) (skatīt 4.4. apakšpunktu)	
Analīžu rādītāji (šūnas/mm³)	Rekomendācija
ANS lielāks par 1000	Ir jāuztur esošā deva.
ANS 500–1000	Pastāvīgam (regulārās analīzēs 2 secīgas vērtības šajā diapazonā) samazinājumam šajā diapazonā deva ir jāsamazina vai lietošana ir jāpārtrauc, līdz ANS kļūst lielāks par 1000. Pacientiem, kuri saņem tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā, deva jāsamazina līdz 5 mg tofacitiniba divas reizes dienā. Pacientiem, kuri saņem tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā, devas lietošana jāpārtrauc. Kad ANS ir kļuvis lielāks par 1000, atsākt terapiju klīniski piemērotā veidā.
ANS mazāks par 500	Ja analīžu rezultātus apstiprina atkārtotas analīzes, kas veiktas 7 dienu laikā, lietošana ir jāpārtrauc.

Nav ieteicams uzsākt ārstēšanu pacientiem ar hemoglobīna līmeni, kas zemāks par 9 g/dl.

3. tabula. Zems hemoglobīna rādītājs

Zems hemoglobīna rādītājs (4.4. apakšpunkts)	
Analīžu rādītāji (g/dl)	Rekomendācija
Samazinājums mazāks vai vienāds ar 2 g/dl, un rādītājs lielāks vai vienāds ar 9,0 g/dl	Ir jāuztur esošā deva.
Samazinājums lielāks par 2 g/dl vai rādītājs mazāks par 8,0 g/dl (ko apstiprina atkārtotas analīzes)	Lietošana jāpārtrauc, līdz hemoglobīna vērtība ir normas robežās.

Zāļu mijiedarbība

Tofacitiniba kopējā dienas deva jāsamazina uz pusi, kā norādīts tālāk, pacientiem, kuri saņem spēcīgus citohroma P450 (CYP) 3A4 inhibitorus (piemēram, ketokonazolu), un pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem 1 vai vairākas zāles, kas izraisa gan mērenu CYP3A4, gan spēcīgu CYP2C19 inhibīciju (piemēram, flukonazolu) (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu):

- Tofacitiniba deva jāsamazina līdz 5 mg vienu reizi dienā pacientiem, kuri saņem 5 mg devu divas reizes dienā.
- Tofacitiniba deva jāsamazina līdz 5 mg divas reizes dienā pacientiem, kuri saņem 10 mg devu divas reizes dienā.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem vecumā no 65 gadiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Par pacientiem vecumā no 75 gadiem dati ir ierobežoti.

Aknu darbības traucējumi

4. tabula. Devas pielāgošana aknu darbības traucējumu gadījumā

Aknu darbības traucējumi	Klasifikācija	Devas pielāgošana
Viegli	A klase pēc <i>Child-Pugh</i>	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Vidēji smagi	B klase pēc <i>Child-Pugh</i>	Deva jāsamazina līdz 5 mg vienu reizi dienā, ja indicētā deva normālas aknu darbības gadījumā ir 5 mg divas reizes dienā. Deva jāsamazina līdz 5 mg divas reizes dienā, ja indicētā deva normālas aknu darbības gadījumā ir 10 mg divas reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).
Smagi	C klase pēc <i>Child-Pugh</i>	Tofacitinibu nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

5. tabula. Devas pielāgošana nieru darbības traucējumu gadījumā

Nieru darbības traucējumi	Kreatinīna klīrenss	Devas pielāgošana
Viegli	50–80 ml/min	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Vidēji smagi	30–49 ml/min	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Smagi	< 30 ml/min	Deva jāsamazina līdz 5 mg vienu reizi dienā, ja indicētā deva normālas nieru darbības gadījumā ir 5 mg divas reizes dienā. Deva jāsamazina līdz 5 mg divas reizes dienā, ja indicētā deva normālas nieru darbības gadījumā ir 10 mg divas reizes dienā. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jāturpina lietot samazināta deva, pat ja ir veikta hemodialīze (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Tofacitiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīti.

Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tofacitinibs tiek lietots iekšķīgi kopā ar uzturu vai bez tā.

Pacientiem, kuriem ir grūtības norīt tableti, tofacitiniba tabletes var sasmalcināt un lietot ar ūdeni.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīva tuberkuloze (TB), smaga infekcija, piemēram, sepse vai oportūnistiskas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā ir kontrindicēts pacientiem ar vienu vai vairākiem zemāk minētajiem stāvokļiem:

- kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu vai hormonu aizstājterapijas lietošana;
- sirds mazspēja;
- iepriekš noteikta venoza trombembolija, vai nu dziļo vēnu trombembolija, vai plaušu embolija;
- iedzimti koagulācijas traucējumi;
- ļaundabīgas saslimšanas;
- pacienti, kuriem tiek veikta plaša ķirurģiska operācija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kombinācija ar citām terapijām

Tofacitinibs nav pētīts, un ir jāizvairās no tā lietošanas kombinācijā ar bioloģiskiem līdzekļiem, piemēram, TNF antagonistiem, interleikīna (IL)-1R antagonistiem, IL-6R antagonistiem, anti-CD20

monoklonālām antivielām, IL-17 antagonistiem, IL-12/IL-23 antagonistiem, antiintegrīniem, selektīviem kostimulēšanas modulatoriem un spēcīgiem imūnsupresantiem kā azatioprīns, 6-merkaptopurīns, ciklosporīns un takrolīms, jo pastāv palielināta imūnsupresijas un palielināta infekciju riska iespējamība.

Nevēlamās blakusparādības biežāk tika novērotas, lietojot tofacitinibu kopā ar MTX, salīdzinājumā ar tofacitiniba monoterapiju RA klīniskajos pētījumos.

Tofacitiniba lietošana vienlaicīgi ar fosfodiesterāzes 4 inhibitoriem tofacitiniba klīniskajos pētījumos nav pētīta.

Smagas infekcijas

Smagas un dažreiz letālas infekcijas bakteriālu, mikobakteriālu, invazīvu sēnīšu, vīrusu vai citu oportūnistisku patogēnu dēļ ir ziņotas pacientiem, kuri saņēma tofacitinibu. Oportūnistisku infekciju risks ir lielāks Āzijas reģionos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar reimatoīdo artrītu, kuri lieto kortikosteroīdus, var būt nosliecie uz infekciju.

Tofacitinibu nedrīkst uzsākt lietot pacientiem ar aktīvu infekciju, tajā skaitā lokalizētām infekcijām.

Pirms tofacitiniba lietošanas uzsākšanas ir jāizvērtē ārstēšanas riski un ieguvumi pacientiem:

- ar recidivējošām infekcijām,
- kuriem ir smagas vai oportūnistiskas infekcijas anamnēzē,
- kuri ir dzīvojuši vai ceļojuši reģionos ar endēmiskām mikozeņ,
- kuriem ir iepriekšējas slimības, kas var veicināt uzņēmību pret infekciju.

Pacienti tofacitiniba lietošanas laikā un pēc tās ir rūpīgi jānovēro, vai neparādās infekcijas pazīmes un simptomi. Ja pacientam rodas smaga infekcija, oportūnistiska infekcija vai sepse, ārstēšana ir jāpārtrauc. Pacientam, kuram tofacitiniba lietošanas laikā rodas jauna infekcija, jāveic tūlītēja un pilna diagnostiskā testēšana, kas ir piemērota imūnkompromitētam pacientam, jāuzsāk atbilstoša pretmikrobu terapija un pacients ir rūpīgi jānovēro.

Tā kā gados vecākiem cilvēkiem un diabēta pacientiem vispār ir augstāka infekciju sastopamība, ārstējot gados vecākus cilvēkus un diabēta pacientus, ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Infekcijas risks var būt augstāks, pieaugot limfopēnijas pakāpei, un izvērtējot individuālā pacienta infekcijas risku, ir jāņem vērā limfocītu skaits. Zāļu pārtraukšanas un novērošanas kritēriji limfopēnijas gadījumā ir aprakstīti 4.2. apakšpunktā.

Tuberkuloze

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar tofacitinibu ir jāizvērtē ārstēšanas riski un ieguvumi pacientiem:

- kuri ir nonākuši saskarsmē ar TB slimnieku,
- kuri ir dzīvojuši vai ceļojuši reģionos ar endēmisku TB.

Pirms tofacitiniba nozīmēšanas un tā lietošanas laikā, saskaņā ar piemērojamām vadlīnijām, ir jāizvērtē un jāpārbauda, vai pacientiem nav latentas vai aktīvas infekcijas.

Pacienti ar latentu TB un pozitīvu testa rezultātu pirms tofacitiniba nozīmēšanas ir jāārstē ar standarta pretmikobakteriālu terapiju.

Pirms tofacitiniba nozīmēšanas ir jāapsver prettuberkulozes terapija tiem pacientiem, kuriem ir negatīvs TB testa rezultāts, bet kuriem ir latentā vai aktīvā TB anamnēzē un kuriem nevar apstiprināt piemērota ārstniecības kursa veikšanu, vai pacientiem ar negatīvu testa rezultātu, bet kuriem ir TB infekcijas riska faktori. Ir ieteikts konsultēties ar veselības aprūpes speciālistu, kuram ir zināšanas TB ārstēšanā, lai palīdzētu pieņemt lēmumu, vai prettuberkulozes terapijas uzsākšana ir piemērota individuālam pacientam. Pacienti rūpīgi jānovēro, vai neparādās TB pazīmes un simptomi, ieskaitot pacientus, kuriem pirms terapijas uzsākšanas testa rezultāti uz latentu TB infekciju bija negatīvi.

Vīrusu reaktivācija

Klīniskajos pētījumos ar tofacitinibu novēroja vīrusu reaktivāciju un herpes vīrusa reaktivācijas gadījumus (piemēram, *herpes zoster*). Pacientiem, kuri tika ārstēti ar tofacitinibu, ir novērots, ka *herpes zoster* risks ir augstāks:

- japāņu vai korejiešu izcelsmes pacientiem;
- pacientiem, kuriem ALS ir mazāks par 1000 šūnām/mm³ (skatīt 4.2. apakšpunktu);
- pacientiem ar ilgstošu RA, kuri iepriekš ir lietojuši divus vai vairāk bioloģiskos slimību modificējošos pretreimatisma līdzekļus (DMARD);
- pacientiem, kuri ārstēti ar 10 mg devu divas reizes dienā.

Tofacitiniba ietekme uz hroniska vīrusa hepatīta reaktivāciju nav zināma. Pacienti, kuriem pārbaudē bija pozitīvs B vai C hepatīts, tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Pirms tofacitiniba lietošanas uzsākšanas ir jāveic skrīnings vīrusu hepatīta noteikšanai, saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām.

Ļaundabīgas saslīmšanas un limfoproliferatīvi traucējumi

Pacientiem ar pašreizēju vai anamnēzē esošu ļaundabīgu saslīmšanu, izņemot veiksmīgi izārstētu nemelanomas ādas vēzi (NMĀV), vai pirms tofacitiniba terapijas uzsākšanas vai apsverot tofacitiniba terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem rodas ļaundabīga saslīmšana, ir jāizvērtē tofacitiniba terapijas riski un ieguvumi. Iespējams, ka tofacitinibs ietekmē organisma aizsargspējas pret ļaundabīgām saslīmšanām.

Pacientiem, kuri ārstēti ar tofacitinibu, ir novērotas limfomas. Pacientiem ar RA, it īpaši ar ļoti aktīvu slimību, var būt augstāks limfomas attīstības risks (līdz pat vairākām reizēm) nekā populācijai kopumā. Tofacitiniba iedarbība limfomas attīstībā nav skaidra.

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā tika novērotas vēl citas ļaundabīgas saslīmšanas, ieskaitot, bet ne tikai, plaušu vēzi, krūts vēzi, melanomu, prostatas vēzi un aizkuņģa dziedzera vēzi.

Tofacitiniba iedarbība ļaundabīgo slimību attīstībā un gaitā nav zināma.

Nemelanomas ādas vēzis

Pacientiem, kuri ārstēti ar tofacitinibu, ir ziņots par NMĀV. Pacientiem, kuri ārstēti ar tofacitiniba 10 mg devu divas reizes dienā, NMĀV risks ir lielāks nekā pacientiem, kuri ārstēti ar 5 mg devu divas reizes dienā. Pacientiem ar paaugstinātu ādas vēža risku ir ieteiktas periodiskas ādas pārbaudes (skatīt 6. tabulu 4.8. apakšpunktā).

Plaušu embolija

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas ziņojumos ir novērota plaušu embolija (PE) pacientiem, kuri lieto tofacitinibu. Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir augsts plaušu embolijas risks (skatīt arī 4.3. apakšpunktu). Papildu riska faktori, kas jāņem vērā, nosakot pacienta PE risku, ir vecums, liekais svars, smēķēšana un imobilizācija.

Intersticiāla plaušu slimība

Piesardzība ir ieteikta arī pacientiem ar hronisku plaušu slimību anamnēzē, jo viņiem var būt ievērojamāka nosliece uz infekcijām. Par pacientiem, kuri RA klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ārstēti ar tofacitinibu, ir ziņots par intersticiālas plaušu slimības gadījumiem (kas dažos gadījumos bija ar letālu iznākumu), lai gan *Janus* kināzes (JAK) inhibīcijas loma šajos notikumos nav zināma. Ir zināms, ka RA aziātu izcelsmes pacientiem ir augstāks intersticiālās plaušu slimības risks, tāpēc, ārstējot šos pacientus, ir jāievēro piesardzība.

Kuņģa-zarnu trakta perforācijas

Klīniskajos pētījumos ir ziņots par kuņģa-zarnu trakta perforācijas gadījumiem, lai gan JAK inhibīcijas loma šajos gadījumos nav zināma. Tofacitinibs ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem var būt paaugstināts kuņģa-zarnu trakta perforāciju risks (piemēram, pacienti ar divertikulītu anamnēzē, pacienti, kuri vienlaicīgi lieto kortikosteroīdus un/vai nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus). Pacienti, kuriem izpaužas jaunas ar vēdera dobumu saistītas pazīmes un simptomi, ir steidzami jāizmeklē, lai agrīni identificētu kuņģa-zarnu perforāciju.

Kardiovaskulārais risks

RA un PsA pacientiem ir paaugstināts kardiovaskulāro traucējumu risks. Pacientiem, kuri ārstēti ar tofacitinibu, riska faktori (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija) ir jākontrolē parastās standarta aprūpes ietvaros.

Aknu enzīmi

Tofacitiniba lietošana bija saistīta ar biežākiem paaugstinātu aknu enzīmu gadījumiem dažiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktā aknu enzīmu testus). Apsverot tofacitiniba terapijas uzsākšanu pacientiem ar paaugstinātu alanīnaminotransferāzi (ALAT) vai aspartātaaminotransferāzi (ASAT), ir jāievēro piesardzība, it īpaši, ja terapija tiek uzsākta, vienlaicīgi lietojot potenciāli hepatotoksiskas zāles, piemēram, MTX. Pēc terapijas uzsākšanas ir ieteikts regulāri novērot aknu darbības rādītājus un laicīgi izmeklēt novēroto aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, lai noteiktu iespējamās zāļu izraisīto aknu bojājumu gadījumus. Ja ir aizdomas par zāļu izraisītu aknu bojājumu, tofacitiniba lietošana ir jāpārtrauc līdz diagnozes izslēgšanai.

Paaugstināta jutība

Pēcreģistrācijas pieredzē ir ziņots par zāļu izraisītas paaugstinātas jutības gadījumiem saistībā ar tofacitiniba lietošanu. Alerģiskās reakcijas ietvēra angioedēmu un nātreni; ziņots par nopietnām reakcijām. Ja rodas nopietna alerģiska vai anafilaktiska reakcija, nekavējoties jāpārtrauc tofacitiniba lietošana.

Laboratoriskie rādītāji

Limfocīti

Tofacitiniba lietošana, salīdzinājumā ar placebo, tika saistīta ar paaugstinātu limfopēnijas biežumu. Limfocītu skaits, kas mazāks par 750 šūnām/mm^3 , bija saistīts ar palielinātu smagu infekciju biežumu. Ir ieteikts neuzsākt un neturpināt ārstēšanu ar tofacitinibu pacientiem ar apstiprinātu limfocītu skaitu, kas mazāks par 750 šūnām/mm^3 . Limfocīti jānosaka sākumstāvoklī un pēc tam ik pēc 3 mēnešiem. Ieteiktās izmaiņas, balstoties uz limfocītu skaitu, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Neitrofilie leikocīti

Tofacitiniba lietošana, salīdzinājumā ar placebo, tika saistīta ar paaugstinātu neitropēnijas (mazāk nekā 2000 šūnas/mm^3) biežumu. Ir ieteikts neuzsākt ārstēšanu ar tofacitinibu pacientiem ar ANS skaitu, kas mazāks par 1000 šūnām/mm^3 . ANS ir jānosaka sākumstāvoklī un pēc 4–8 nedēļām pēc terapijas uzsākšanas, un pēc tam ik pēc 3 mēnešiem. Ieteiktās izmaiņas, balstoties uz ANS, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Hemoglobīns

Tofacitiniba lietošana tiek saistīta ar hemoglobīna līmeņa samazināšanos. Ir ieteikts neuzsākt ārstēšanu ar tofacitinibu pacientiem ar hemoglobīna vērtību, kas mazāka par 9 g/dl . Hemoglobīns ir jānosaka sākumstāvoklī un pēc 4–8 nedēļām pēc terapijas uzsākšanas, un pēc tam ik pēc 3 mēnešiem. Ieteiktās izmaiņas, balstoties uz hemoglobīna līmeni, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Lipīdu novērošana

Tofacitiniba lietošana tika saistīta ar tādiem palielinātiem lipīdu rādītājiem kā kopējais holesterīns, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) holesterīns un augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) holesterīns. Maksimālā ietekme parasti tika novērota 6 nedēļu laikā. Lipīdu rādītāju novērtēšana ir jāveic pēc 8 nedēļām pēc tofacitiniba terapijas uzsākšanas. Pacienti ir jāaprūpē atbilstoši klīniskajām vadlīnijām hiperlipidēmijas kontrolei. Kopējā un ZBL holesterīna līmeņa paaugstināšanos, kas saistīta ar tofacitiniba lietošanu, var samazināt līdz pirmsterapijas līmenim ar statīnu terapiju.

Vakcinācija

Pirms tofacitiniba lietošanas uzsākšanas ir ieteikts, ka visi pacienti saņem nepieciešamo imunizāciju, atbilstoši pašreizējām imunizācijas vadlīnijām. Ir ieteikts, ka dzīvās vakcīnas netiek dotas vienlaicīgi ar tofacitinibu. Pieņemot lēmumu lietot dzīvās vakcīnas pirms tofacitiniba terapijas uzsākšanas, ir jāņem vērā, vai konkrētajam pacientam ir iepriekš diagnosticēta imūnsupresija.

Atbilstoši vakcinācijas vadlīnijām jāapsver profilaktiska *zoster* vakcīna. Īpaši tas jāapsver pacientiem ar ilgstošu RA, kuri iepriekš ir lietojuši divus vai vairāk bioloģiskos DMARD. Ja tiek ievadīta dzīva *zoster* vakcīna, to drīkst ievadīt tikai pacientiem ar zināmām vējbakām anamnēzē vai pacientiem, kuri ir seropozitīvi uz *varicella zoster* vīrusu (VZV). Ja informācija par vējbakām anamnēzē ir apšaubāma vai nav uzticama, ieteicams pārbaudīt, vai pacientam nav antivielu pret VZV.

Vakcinācijai ar dzīvām vakcīnām ir jānotiek vismaz 2 nedēļas, bet vēlams 4 nedēļas pirms tofacitiniba terapijas uzsākšanas vai atbilstoši pašreizējām vakcinācijas vadlīnijām attiecībā uz imūnmodulējošām zālēm. Nav pieejami dati par sekundāro infekciju pārvešanu ar dzīvajām vakcīnām pacientiem, kuri saņem tofacitinibu.

Laktoze

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

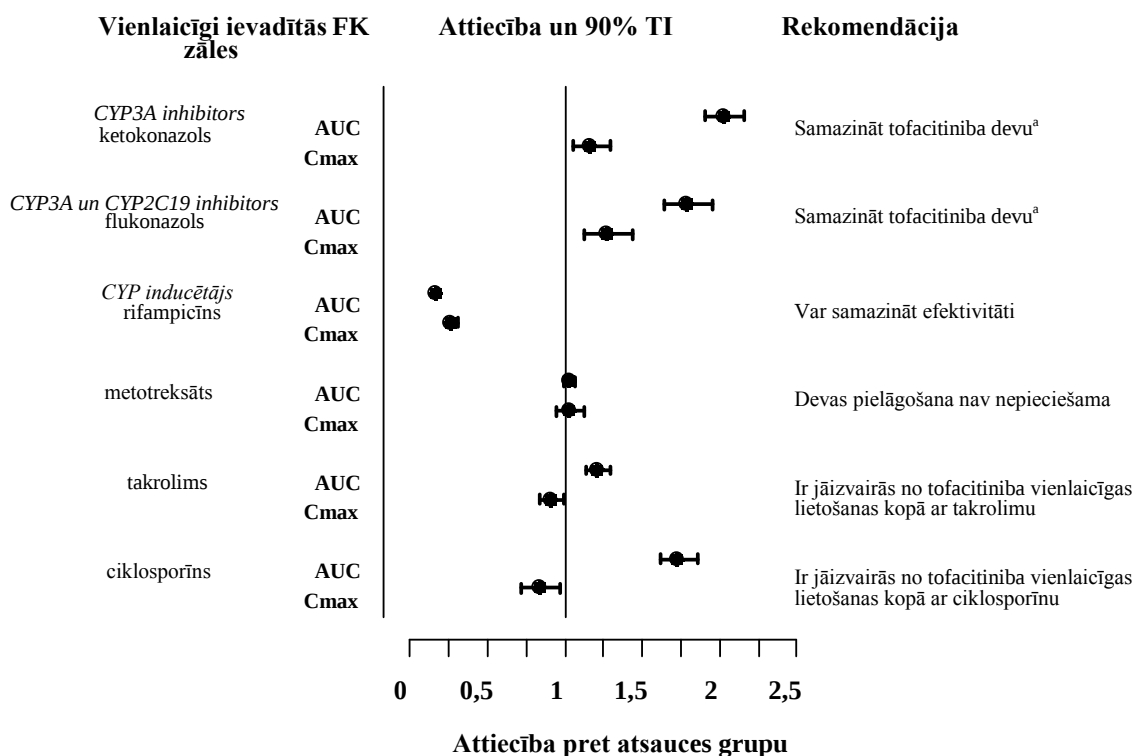
Citu zāļu spēja ietekmēt tofacitiniba farmakokinētiku (FK)

Tā kā tofacitinibs metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību, ir iespējama mijiedarbība ar citām zālēm, kas inhibē vai inducē CYP3A4. Tofacitiniba iedarbība ir paaugstināta, ja to ievada kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu) vai ja to ievada kopā ar vienu vai vairākām zālēm, kuru kopējā ietekme ir vidēja CYP3A4 inhibīcija un spēcīga CYP2C19 inhibīcija (piemēram, flukonazols) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tofacitiniba iedarbība ir samazināta, to lietojot kopā ar spēcīgiem CYP inducētājiem (piemēram, rifampicīnu). Maz ticams, ka viena paša CYP2C19 vai P-glikoproteīna inhibitoru lietošana nozīmīgi ietekmētu tofacitiniba farmakokinētiku.

Vienlaicīga lietošana kopā ar ketokonazolu (spēcīgu CYP3A4 inhibitoru), flukonazolu (vidēju CYP3A4 un spēcīgu CYP2C19 inhibitoru), takrolimu (vāju CYP3A4 inhibitoru) vai ciklosporīnu (vidēju CYP3A4 inhibitoru) palielināja tofacitiniba AUC, savukārt rifampicīns (spēcīgs CYP inducētājs) samazināja tofacitiniba AUC. Tofacitiniba vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP inducētājiem (piemēram, rifampicīnu) var izraisīt klīniskās atbildes reakcijas zudumu vai samazināšanos (skatīt 1. attēlu). Spēcīgu CYP3A4 inducētāju vienlaicīga lietošana ar tofacitinibu netiek ieteikta. Vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu vai flukonazolu palielināja tofacitiniba C_{max} , savukārt takrolims, ciklosporīns un rifampicīns samazināja tofacitiniba C_{max} . Vienlaicīgai lietošanai ar MTX 15–25 mg vienu reizi nedēļā nebija ietekmes uz tofacitiniba farmakokinētiku RA pacientiem (skatīt 1. attēlu).

1. attēls. Citu zāļu ietekme uz tofacitiniba FK



Piezīme: Atsauces grupai tiek ievadīts tofacitinibs viens pats.

^a Tofacitiniba deva jāsamazina līdz 5 mg divas reizes dienā pacientiem, kuri saņem 10 mg devu divas reizes dienā. Tofacitiniba deva jāsamazina līdz 5 mg vienu reizi dienā pacientiem, kuri saņem 5 mg devu divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tofacitiniba spēja ietekmēt citu zāļu FK

Tofacitiniba vienlaicīga ievadīšana neietekmēja perorālo kontraceptīvo līdzekļu - levonorgestrela un etinilestradiola - farmakokinētiku veselām brīvprātīgām sievietēm.

RA pacientiem tofacitiniba ievadīšana vienlaicīgi ar MTX 15–25 mg vienu reizi nedēļā samazināja MTX AUC un C_{max} attiecīgi par 10% un 13%. Šīs MTX iedarbības samazināšanās dēļ nav nepieciešams veikt individuālo MTX devu izmaiņas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu un nav veikti labi kontrolēti pētījumi par tofacitiniba lietošanu grūtniecības laikā. Ir pierādīts, ka tofacitinibam ir teratogēna iedarbība žurkām un trušiem, un tas ietekmē atnešanos un peri/postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos tofacitiniba lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā tofacitiniba lietošanas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc pēdējās devas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tofacitinibs izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Tofacitinibs izdalījās žurku pienā laktācijas laikā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos tofacitiniba lietošana ir kontrindicēta bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Nav veikti formāli pētījumi, lai noteiktu potenciālo ietekmi uz cilvēku fertilitāti. Tofacitinibs ietekmēja žurku mātīšu fertilitāti, bet neietekmēja tēviņu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tofacitinibs neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Reimatoīdais artrīts

Visbiežākās smagās nevēlamās blakusparādības bija smagas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visbiežākās smagās infekcijas, par kurām ziņots saistībā ar tofacitiniba lietošanu, bija pneimonija, celulīts, *herpes zoster*, urīnceļu infekcija, divertikulīts un apendicīts. Saistībā ar tofacitiniba lietošanu tika ziņots arī par tādām oportūnistiskām infekcijām kā TB un citām mikobaktēriju infekcijām, kriptokoku infekciju, histoplazmozi, ezofageālo kandidozi, multidermatomu *herpes zoster*, citomegalovīrusu, BK vīrusa infekciju un listeriozi. Dažiem pacientiem izpaudās izklīdēta, nevis lokalizēta slimība. Ir iespējamās arī citas smagas infekcijas, par kurām netika ziņots klīniskajos pētījumos (piemēram, kokcidioidomikoze).

Visbiežākās ziņotās nevēlamās blakusparādības pirmo 3 mēnešu laikā kontrolētos klīniskajos pētījumos bija galvassāpes, augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, caureja, slikta dūša un hipertensija (skatīt 6. tabulu "Nevēlamās blakusparādības" par visiem pētījumiem kopā).

Pacientu daļa, kas dubultmaskētos, placebo vai MTX kontrolētos pētījumos pārtrauca terapiju nevēlamo blakusparādību dēļ pirmo 3 mēnešu laikā, bija 3,8% no pacientiem, kuri lietoja tofacitinibu. Visbiežākās infekcijas, kuru dēļ terapija tika pārtraukta, bija *herpes zoster* un pneimonija.

Psoriātiskais artrīts

Kopumā pacientiem ar aktīvu PsA, kuri ārstēti ar tofacitinibu, novērotais drošuma profils atbilda ar tofacitinibu ārstētu RA pacientu drošuma profilam.

Čūlainais kolīts

Pacientiem, kuri saņēma tofacitiniba 10 mg devu divas reizes dienā indukcijas terapijas pētījumos, visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes, nazofaringīts, slikta dūša un artralģija.

Indukcijas un uzturošās terapijas pētījumos visās tofacitiniba un placebo terapijas grupās visbiežāk novēroto nopietnu nevēlamo blakusparādību kategorijas bija kuņģa-zarnu trakta traucējumi un infekcijas, bet visbiežāk novērotās nopietnas nevēlamās blakusparādības bija ČK stāvokļa pasliktināšanās.

Kopumā ar tofacitinibu ārstēto pacientu ar ČK drošuma profils atbilda RA ārstēšanai indicēta tofacitiniba drošuma profilam.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Šajā tabulā uzskaitītās nevēlamās blakusparādības konstatētas klīniskajos pētījumos pacientiem ar RA, PsA un ČK, un tās ir sakārtotas pēc orgānu sistēmas klases (OSK) un biežuma kategorijām, kas definētas šādā veidā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas smaguma samazināšanās secībā.

6. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmas klase	Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$	Reti $\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$	Ļoti reti $< 1/10000$	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija Gripa <i>Herpes zoster</i> Urīnceļu infekcija Sinusīts Bronhīts Nazofaringīts Faringīts	Tuberkuloze Divertikulīts Pielonefrīts Celulīts <i>Herpes simplex</i> Vīrusu gastroenterīts Vīrusu infekcija	Sepse Urosepse Izklīdētā tuberkuloze Nekrotizējošs fasciīts Bakterēmija Stafilokoku bakterēmija <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneimonija Pneimokoku pneimonija Bakteriāla pneimonija Encefalīts Atipiska mikobakteriāla infekcija Citomegalovīrusa infekcija Bakteriāls artrīts	Centrālās nervu sistēmas tuberkuloze Kriptokoku meningīts <i>Mycobacterium avium</i> kompleksa infekcija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Nemelanomas ādas vēzis			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija	Leikopēnija Limfopēnija Neitropēnija			
Imūnās sistēmas traucējumi					Zāļu izraisīta paaugstinātā jutība* Angioedēma* Nātrene*
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Dislipidēmija Hiperlipidēmija Dehidratācija			

Orgānu sistēmas klase	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000	Ļoti reti < 1/10000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs			
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Parestēzija			
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija				
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus	Aizdusa Deguna blakusdobumu gļotādas tūska			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā Vemšana Caureja Slikta dūša Gastrīts Dispepsija				
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Aknu steatoze			
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	Eritēma Nieze			
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Skeleta-muskuļu sāpes Locītavu pietūkums Tendinīts			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis Perifēra tūska Nogurums				

Orgānu sistēmas klase	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000	Ļoti reti < 1/10000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Izmeklējumi	Paaustināts kreatinīna fosfokināzes līmenis	Paaugstināti aknu enzīmu līmeņi Paaugstināti transamināžu līmeņi Novirzes aknu funkciju testos Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs Paaugstināts zema blīvuma lipoproteīna līmenis Ķermeņa masas pieaugums			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Cīpslu sastiepums Muskuļu sastiepums			

*Dati no spontānajiem ziņojumiem

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Vispārīgās infekcijas

Reimatoīdais artrīts

3.fāzes kontrolētos klīniskajos pētījumos infekciju biežums 0.–3. mēneša periodā tofacitiniba monoterapijas grupās, kas saņēma 5 mg divas reizes dienā (pavisam 616 pacienti) un 10 mg divas reizes dienā (pavisam 642 pacienti), bija attiecīgi 16,2% (100 pacienti) un 17,9% (115 pacienti), salīdzinot ar 18,9% (23 pacienti) placebo grupā (pavisam 122 pacienti). 3. fāzes kontrolētos klīniskajos pētījumos ar DMARD pamatterapiju infekciju biežums 0.–3. terapijas mēnesī grupā, kas saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā (pavisam 973 pacienti) un 10 mg divas reizes dienā (pavisam 969 pacienti) kopā ar DMARD, bija attiecīgi 21,3% (207 pacienti) un 21,8% (211 pacienti), salīdzinot ar 18,4% (103 pacienti) grupā, kas saņēma placebo kopā ar DMARD (pavisam 559 pacienti).

Visbiežāk ziņotās infekcijas bija augšējo elpceļu infekcijas un nazofaringīts (attiecīgi 3,7% un 3,2%).

Kopējais infekciju gadījumu biežums, lietojot tofacitinibu, ilgtermiņa drošuma pētījumā visā populācijā (pavisam 4867 pacienti) bija 46,1 pacients ar notikumiem uz 100 pacientgadiem (attiecīgi 43,8 un 47,2 pacienti ar notikumiem grupās, kas saņēma 5 mg un 10 mg divas reizes dienā). Pacienti (pavisam 1750) monoterapijā biežums bija 48,9 un 41,9 pacienti ar notikumiem uz 100 pacientgadiem attiecīgi grupām, kas saņēma 5 mg un 10 mg divas reizes dienā. Pacienti (pavisam

3117) ar DMARD pamatterapiju biežums bija attiecīgi 41,0 un 50,3 pacienti ar notikumiem uz 100 pacientgadiem grupām 5 mg divas reizes dienā un 10 mg divas reizes dienā.

Čūlainais kolīts

Randomizētos 8 nedēļu ilgos 2. un 3. fāzes indukcijas terapijas pētījumos pacientu ar infekcijām īpatsvars bija 21,1% (198 pacienti) grupā, kurā lietoja tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā, salīdzinot ar 15,2% (43 pacientiem) placebo grupā. Randomizētā 52 nedēļu ilgā 3. fāzes uzturošās terapijas pētījumā pacientu ar infekcijām īpatsvars bija 35,9% (71 pacients) grupā, kurā lietoja 5 mg divas reizes dienā, un 39,8% (78 pacienti) grupā, kurā lietoja tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā, salīdzinot ar 24,2% (48 pacientiem) placebo grupā.

Visas tofacitiniba terapijas laikā visbiežāk ziņotā infekcija bija nazofaringīts, kas radās 18,2% pacientu (211 pacientiem).

Visas tofacitiniba terapijas laikā kopējais infekcijas gadījumu skaits 100 pacientgados bija 60,3 (kas ietvēra 49,4% pacientu; kopumā 572 pacientu).

Smagas infekcijas

Reimatoīdais artrīts

6 mēnešu un 24 mēnešu ilgos kontrolētos klīniskajos pētījumos smagu infekciju biežums tofacitiniba monoterapijas grupā, kas saņēma 5 mg divas reizes dienā, bija 1,7 pacienti ar notikumiem uz 100 pacientgadiem. Tofacitiniba monoterapijas grupā, kas saņēma 10 mg divas reizes dienā, biežums bija 1,6 pacienti ar notikumiem uz 100 pacientgadiem, biežums placebo grupā bija 0 notikumi uz 100 pacientgadiem, un biežums MTX grupā bija 1,9 pacienti ar notikumiem uz 100 pacientgadiem.

6, 12 un 24 mēnešu ilgos pētījumos smagu infekciju biežums grupās, kas saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā un 10 mg divas reizes dienā kopā ar DMARD, bija attiecīgi 3,6 un 3,4 pacienti ar notikumiem uz 100 pacientgadiem, salīdzinājumā ar 1,7 pacientiem ar notikumiem uz 100 pacientgadiem grupai, kas saņēma placebo kopā ar DMARD.

Ilgtermiņa drošuma pētījumā visu iedarbību populācijā kopējais smagu infekciju biežums bija attiecīgi 2,4 un 3,0 pacienti ar notikumiem uz 100 pacientgadiem tofacitiniba grupās, kas saņēma 5 mg un 10 mg divas reizes dienā. Visbiežākās smagas infekcijas iekļāva pneimoniju, *herpes zoster*, urīnceļu infekciju, celulītu, gastroenterītu un divertikulītu. Tika ziņots par oportūnistisku infekciju gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Čūlainais kolīts

ČK klīniskajos pētījumos smagu infekciju rašanās biežums un veids kopumā bija līdzīgs rādītājiem, kas tika ziņoti RA klīniskajos pētījumos ar tofacitiniba monoterapijas ārstēšanas grupām.

Smagas infekcijas gados vecākiem cilvēkiem

No 4271 pacientiem, kuri tika iekļauti RA pētījumos I-VI (skatīt 5.1. apakšpunktu), pavisam 608 RA pacienti bija 65 gadus veci un vecāki, ieskaitot 85 pacientus, kuri bija 75 gadus veci un vecāki. Smagu infekciju biežums pacientiem, kuri bija 65 gadus veci un vecāki un tika ārstēti ar tofacitinibu, bija lielāks nekā tiem, kuri bija jaunāki par 65 gadiem (attiecīgi 4,8 uz 100 pacientgadiem salīdzinājumā ar 2,4 uz 100 pacientgadiem).

Tā kā gados vecāku cilvēku populācijā bija lielāka infekciju sastopamība, ārstējot gados vecākus cilvēkus, ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vīrusu reaktivācija

Ar tofacitinibu ārstētiem japāņu vai korejiešu izcelsmes pacientiem vai pacientiem ar ilgstošu RA, kuri iepriekš ir lietojuši divus vai vairāk bioloģiskos DMARD, vai pacientiem ar ALS, mazāku par 1000 šūnām/mm³, vai pacientiem, kuri tika ārstēti ar 10 mg divas reizes dienā, var būt palielināts *herpes zoster* risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratoriskie testi

Limfocīti

Kontrolētos RA klīniskajos pētījumos apvienotajā grupā, kas saņēma 5 mg divas reizes dienā un 10 mg divas reizes dienā, apstiprināta ALS samazināšanās zemāk par 500 šūnām/mm³ bija 0,3% pacientu un ALS no 500 līdz 750 šūnām/mm³ novērota 1,9% pacientu.

RA ilgtermiņa drošuma populācijā apvienotajā grupā, kas saņēma 5 mg divas reizes dienā un 10 mg divas reizes dienā, apstiprināta limfocītu skaita samazināšanās zemāk par 500 šūnām/mm³ bija 1,3% pacientu un ALS no 500 līdz 750 šūnām/mm³ novērota 8,4% pacientu.

Apstiprinātais ALS, kas mazāks par 750 šūnām/mm³, bija saistīts ar palielinātu smagu infekciju sastopamību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

ČK klīniskajos pētījumos ārstēšanā ar tofacitinibu novērotās ALS izmaiņas bija līdzīgas RA klīniskajos pētījumos novērotajām izmaiņām.

Neitrofilie leukocīti

Kontrolētos RA klīniskajos pētījumos apvienotajā grupā, kas saņēma 5 mg divas reizes dienā un 10 mg divas reizes dienā, apstiprināta ANS samazināšanās zemāk par 1000 šūnām/mm³ bija 0,08% pacientu. Nevienā terapijas grupā netika novērota ANS samazināšanās zemāk par 500 šūnām/mm³. Starp neitropēniju un smagu infekciju gadījumiem nav skaidras sakarības.

RA ilgtermiņa drošuma populācijā apstiprināto ANS samazināšanās gadījumu struktūra un sastopamība bija atbilstoša tai, kāda tika novērota kontrolētos klīniskajos pētījumos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

ČK klīniskajos pētījumos ārstēšanā ar tofacitinibu novērotās ANS izmaiņas bija līdzīgas RA klīniskajos pētījumos novērotajām izmaiņām.

Aknu enzīmu testi

Apstiprināta aknu enzīmu līmeņu paaugstināšanās vairāk par 3 reizēm no normas augšējās robežas (3 x NAR) RA pacientiem tika novērota retākos gadījumos. Tiem pacientiem, kuriem novēroja aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, terapijas režīma izmaiņas, piemēram, vienlaicīgi lietotā DMARD devas samazināšana, tofacitiniba lietošanas pārtraukšana vai tofacitiniba devas samazināšana, izraisīja aknu enzīmu līmeņu samazināšanos vai normalizēšanos.

Kontrolētā RA 3. fāzes monoterapijas pētījuma segmentā (0.–3. mēnesis), (I pētījums, skatīt 5.1. apakšpunktu), ALAT paaugstināšanās, kas bija lielāka par 3 x NAR, tika novērota 1,65%, 0,41% un 0% pacientu, kas attiecīgi saņēma placebo, tofacitinibu 5 mg un 10 mg divas reizes dienā. Šajā pētījumā ASAT paaugstināšanās, kas bija lielāka par 3 x NAR, tika novērota 1,65%, 0,41% un 0% pacientu, kuri attiecīgi saņēma placebo, tofacitinibu 5 mg un 10 mg divas reizes dienā.

RA 3. fāzes monoterapijas pētījumā (0.–24. mēnesis), (VI pētījums, skatīt 5.1. apakšpunktu), ALAT paaugstināšanās, kas bija lielāka par 3 x NAR, tika novērota 7,1%, 3,0% un 3,0% pacientu, kas attiecīgi saņēma MTX, tofacitinibu 5 mg un 10 mg divas reizes dienā. Šajā pētījumā ASAT paaugstināšanās, kas bija lielāka par 3 x NAR, tika novērota 3,3%, 1,6% un 1,5% pacientu, kas attiecīgi saņēma MTX, tofacitinibu 5 mg un 10 mg divas reizes dienā.

Kontrolētā RA 3. fāzes pamatterapijas DMARD pētījuma segmentā (0.–3. mēnesis), (II–V pētījums, skatīt 5.1. apakšpunktu), ALAT paaugstināšanās, kas bija lielāka par 3 x NAR, tika novērota 0,9%, 1,24% un 1,14% pacientu, kas attiecīgi saņēma placebo, tofacitinibu 5 mg un 10 mg divas reizes dienā. Šajos pētījumos ASAT paaugstināšanās, kas bija lielāka par 3 x NAR, tika novērota 0,72%, 0,5% un 0,31% pacientu, kas attiecīgi saņēma placebo, tofacitinibu 5 mg un 10 mg divas reizes dienā.

RA ilgtermiņa pagarinājuma pētījumos, ārstējoties monoterapijā, ALAT paaugstināšanās, kas bija lielāka par 3 x NAR, tika novērota 1,1% un 1,4% pacientu, kas attiecīgi saņēma tofacitinibu 5 mg un 10 mg divas reizes dienā. ASAT paaugstināšanās, kas bija lielāka par 3 x NAR, tika novērota <1,0% pacientu gan 5 mg, gan 10 mg tofacitiniba grupā, zāles saņemot divas reizes dienā.

RA ilgtermiņa pagarinājuma pētījumos, ārstējoties ar pamatterapijas DMARD, ALAT paaugstināšanās, kas bija lielāka par 3 x NAR, tika novērota 1,8% un 1,6% pacientu, kas attiecīgi saņēma tofacitinibu 5 mg un 10 mg divas reizes dienā. ASAT paaugstināšanās, kas bija lielāka par 3 x NAR, tika novērota <1,0% pacientu gan tofacitiniba 5 mg, gan 10 mg grupā, zāles saņemot divas reizes dienā.

ČK klīniskajos pētījumos ārstēšanā ar tofacitinibu novērotās aknu enzīmu līmeņa testa rādītāju izmaiņas bija līdzīgas RA klīniskajos pētījumos novērotajām izmaiņām.

Lipīdi

Kontrolētos dubultmaskētos RA klīniskajos pētījumos lipīda rādītāju (kopējais holesterīns, ZBL holesterīns, ABL holesterīns, triglicerīdi) paaugstināšanās pirmo reizi tika novērtēta vienu mēnesi pēc tofacitiniba lietošanas uzsākšanas. Paaugstināšanās tika novērota šajā laika punktā un pēc tam saglabājās stabila.

Izmaiņas lipīdu rādītājos no sākumstāvokļa līdz pētījuma beigām (6.–24. mēnesis) kontrolētos RA klīniskajos pētījumos ir apkopotas zemāk:

- Vidējā ZBL holesterīna paaugstināšanās 12. mēnesī bija 15% grupā, kas saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā, un 20% grupā, kas saņēma tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā, un 24. mēnesī bija 16% grupā, kas saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā, un 19% grupā, kas saņēma tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā.
- Vidējā ABL holesterīna paaugstināšanās 12. mēnesī bija 17% grupā, kas saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā, un 18% grupā, kas saņēma tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā, un 24. mēnesī bija 19% grupā, kas saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā, un 20% grupā, kas saņēma tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā.

Pēc tofacitiniba terapijas pārtraukšanas lipīdu līmeņi atgriezās sākumstāvokļa rādītājos.

Vidējā ZBL holesterīna/ABL holesterīna attiecība un apolipoproteīna (ApoB)/ApoA1 attiecība praktiski nemainījās ar tofacitinibu ārstētiem pacientiem.

Kontrolētā RA klīniskajā pētījumā paaugstināts ZBL holesterīna un ApoB līmenis samazinājās līdz pirmsterapijas stāvoklim kā atbildes reakcija uz statīnu terapiju.

RA ilgtermiņa drošuma populācijā lipīdu rādītāju paaugstināšanās saglabājās atbilstoša tai, kas tika novērota kontrolētos klīniskajos pētījumos.

ČK klīniskajos pētījumos ārstēšanā ar tofacitinibu novērotās lipīdu līmeņa izmaiņas bija līdzīgas RA klīniskajos pētījumos novērotajām izmaiņām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams pacientu novērot, vai nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes un simptomi. Tofacitiniba pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai.

Farmakokinētiskie dati veseliem brīvprātīgajiem norāda, ka pēc vienreizējas devas līdz 100 mg (ieskaitot) ievadīšanas, vairāk nekā 95% ievadītās devas tiks izvadīti 24 stundu laikā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti; ATK kods: L04AA29.

Darbības mehānisms

Tofacitinibs ir spēcīgs, selektīvs JAK grupas inhibitors. Enzīmu analīzēs tofacitinibs inhibē JAK1, JAK2, JAK3 un mazākā mērā TyK2. Salīdzinājumā, tofacitinibam ir augsta selektivitāte pret citām kināzēm cilvēka genomā. Cilvēka šūnās tofacitinibs daudz lielākā mērā inhibē ar JAK3 un/vai JAK1 saistīto heterodimērisko citokīnu receptoru signālfunkciju ar funkcionālo selektivitāti pār citokīnu receptoriem, kas signalizē ar JAK2 pāriem. Tofacitiniba radītā JAK1 un JAK3 inhibīcija pavājina interleikīnu (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) un I tipa un II tipa interferonu signālfunkciju, kas izraisa imūnās un iekaisuma reakcijas modulēšanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pacienti ar RA tofacitiniba lietošana līdz 6 mēnešiem bija saistīta ar cirkulējošo CD16/56+ dabisko galējās šūnu (NK) samazināšanos, kas bija atkarīga no devas, ar aprēķināto maksimālo samazināšanos aptuveni 8–10 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas. Šīs izmaiņas parasti izzuda 2–6 nedēļu laikā pēc terapijas pārtraukšanas. Tofacitiniba lietošana bija saistīta ar B šūnu skaita paaugstināšanos, kas bija atkarīga no devas. Izmaiņas cirkulējošo T-limfocītu skaitā un T-limfocītu apakškopā (CD3+, CD4+ un CD8+) bija nelielas un neregulāras.

Pēc ilgtermiņa terapijas (mediānā tofacitiniba terapija ilga aptuveni 5 gadus), CD4+ un CD8+ šūnu skaits uzrādīja mediāno samazināšanos attiecīgi par 28% un 27% no sākumstāvokļa. Salīdzinājumā ar novēroto samazināšanos pēc īstermiņa devām CD16/56+ dabisko galējās šūnu skaits uzrādīja mediāno pieaugumu par 73% no sākumstāvokļa. CD19+ B šūnu skaits neuzrādīja turpmāku paaugstināšanos pēc ilgtermiņa tofacitiniba terapijas. Visu šo limfocītu apakškopu izmaiņas tiecās atgriezties sākumstāvoklī pēc īslaicīgas terapijas pārtraukšanas. Netika gūti pierādījumi par attiecību starp smagām vai oportūnistiskām infekcijām vai *herpes zoster* un limfocītu apakškopu skaitu (skatīt 4.2. apakšpunktu par absolūto limfocītu skaita novērošanu).

Izmaiņas kopējos seruma IgG, IgM un IgA līmeņos 6 mēnešu tofacitiniba devu saņemšanas laikā pacientiem ar RA bija nelielas, nebija atkarīgas no devas un bija līdzīgas tām, kas tika novērotas ar placebo, norādot uz sistēmiskas humorālās imūnsistēmas supresijas neesamību.

Pēc ārstēšanas ar tofacitinibu RA pacientiem tika novērota strauja C-reaktīvā proteīna (CRP) samazināšanās serumā un šīs samazināšanās saglabāšanās visā zāļu lietošanas laikā. Ar tofacitinibu terapiju novērotās CRP izmaiņas pilnībā neizzuda 2 nedēļu laikā pēc terapijas pārtraukšanas, norādot uz ilgāku farmakodinamisko aktivitāti salīdzinājumā ar eliminācijas pusperiodu.

Vakcīnu pētījumi

Kontrolētā klīniskā pētījumā RA pacientiem, kuri uzsāka tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā vai placebo, atbildes reakciju ieguvušo skaits uz gripas vakcīnu bija līdzīgs abās grupās: tofacitinibam (57%) un placebo (62%). Pneimokoku polisaharīdu vakcīnai atbildes reakciju ieguvušo skaits bija šāds: 32% pacientiem, kuri saņēma tofacitinibu un MTX; 62% – tofacitiniba monoterapija; 62% – MTX monoterapija un 77% – placebo. Tā klīniskā nozīme nav zināma, tomēr līdzīgi rezultāti tika iegūti atsevišķā vakcīnu pētījumā ar gripas un pneimokoku polisaharīdu vakcīnām pacientiem, kuri ilgtermiņā saņēma tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā.

Tika veikts klīniskais pētījums RA pacientiem, kuri pamatterapijā saņēma MTX un tika imunizēti ar dzīvu, novājinātu vīrusu vakcīnu (Zostavax®) 2 līdz 3 nedēļas pirms 12 nedēļu ilgas ārstēšanas uzsākšanas ar tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā vai placebo. Pierādījumi par humorālo un šūnu mediēto atbildes reakciju uz VZV tika novērota 6. nedēļā pacientiem, kuri tika ārstēti gan ar tofacitinibu, gan placebo. Šīs atbildes reakcijas bija līdzīgas tām, kas tika novērotas veseliem brīvprātīgajiem vecumā no 50 gadiem. Pacientam bez iepriekšējas varicellas infekcijas anamnēzē un bez antivielām pret varicellu sākumstāvoklī 16 dienas pēc vakcinācijas radās varicellas vakcīnas celma izkļūdēta infekcija. Tofacitiniba lietošana tika pārtraukta un pacients atveseļojās pēc pretvīrusu līdzekļu standarta devu saņemšanas. Pacientam pēc tam izveidojās stabila, lai gan aizkavēta, humorāla un celulāra atbildes reakcija uz vakcīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts

Tofacitiniba efektivitāte un drošums tika novērtēti 6 randomizētos, dubultmaskētos, kontrolētos daudzcentru pētījumos pacientiem, kuri vecāki par 18 gadiem, ar aktīvu RA, kas diagnosticēts saskaņā ar Amerikas Reimatoloģijas koledžas (ACR, *American College of Rheumatology*) kritērijiem. 7. tabulā sniegta informācija par atbilstošo pētījumu struktūru un populācijas raksturojumu.

7. tabula. 3. fāzes klīniskie pētījumi par tofacitiniba lietošanu devās 5 un 10 mg divas reizes dienā pacientiem ar RA.

Pētījumi	I pētījums (ORAL Solo)	II pētījums (ORAL Sync)	III pētījums (ORAL Standard)	IV pētījums (ORAL Scan)	V pētījums (ORAL Step)	VI pētījums (ORAL Start)	VII pētījums (ORAL Strategy)
Populācija	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX iepriekš nesaņēmuši ^a	MTX-IR
Kontrolgrupa	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Pamatterapija	Nav ^b	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Nav ^b	3 paralēlas grupas: • Tofacitiniba monoterapija • Tofacitinibs+MTX • ADA+MTX
Galvenās iezīmes	Monoterapija	Dažādi csDMARD	Aktīvā kontrolgrupa (ADA)	Rentgens	TNFi-IR	Monoterapija, aktīvais salīdzinātājs (MTX), rentgens	Tofacitinibs ar vai bez MTX salīdzinājumā ar ADA ar MTX
Ārstēto pacientu skaits	610	792	717	797	399	956	1146
Kopējais pētījuma ilgums	6 mēneši	1 gads	1 gads	2 gadi	6 mēneši	2 gadi	1 gads
Koprimārie efektivitātes mērķa kritēriji ^c	3. mēnesis: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. mēnesis: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mēnesis: HAQ-DI	6. mēnesis: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mēnesis: HAQ-DI	6. mēnesis: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mēnesis: HAQ-DI	3. mēnesis: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. mēnesis: mTSS ACR70	6. mēnesis: ACR50

Pētījumi	I pētījums (ORAL Solo)	II pētījums (ORAL Sync)	III pētījums (ORAL Standard)	IV pētījums (ORAL Scan)	V pētījums (ORAL Step)	VI pētījums (ORAL Start)	VII pētījums (ORAL Strategy)
Laiks līdz obligātajai placebo lietotāju pārejai uz tofacitinibu 5 vai 10 mg divas reizes dienā	3. mēnesis	6. mēnesis (pētāmās personas, kas saņem placebo un < 20% uzlabojumu pietūkušo un jutīgo locītavu skaitu, tiek nozīmētas tofacitiniba lietošanai 3. mēnesī)			3. mēnesis	N/A	N/A

^{a.} ≤ 3 devas ik nedēļu (MTX iepriekš nesaņēmušie).

^{b.} Tika atļauti pretmalāriju līdzekļi.

^{c.} Koprimārie mērķa kritēriji bija šādi: vidējā izmaiņa no sākumstāvokļa mTSS; pētāmo personu procentuālā daļa, kas sasniedza ACR20 vai ACR70 atbildes reakciju; vidējā izmaiņa no sākumstāvokļa HAQ-DI; pētāmo personu procentuālā daļa, kas sasniedza DAS28-4(ESR) < 2,6 (remisija). mTSS=modificētais kopējais Šarpa rādītājs (*modified Total Sharp Score*), ACR20(70)=Amerikas Reimatoģijas koledžas ≥ 20% (≥ 70%) uzlabojums, DAS28=Slimības aktivitātes rādītājs (*Disease Activity Score*) 28 locītavās, ESR=Eritrocītu grimšanas ātrums (*Erythrocyte Sedimentation Rate*), HAQ-DI=Veselības novērtējuma anketas aktivitāšu nespējas indekss (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*), DMARD=slimību modificējošās pretreimatisma zāles (*disease-modifying antirheumatic drug*), IR=nepietiekama atbildes reakcija (*inadequate responder*), csDMARD=konvenģiāli sintētiskais (*conventional synthetic*) DMARD, TNFi=audzēju nekrozes faktora inhibitori (*tumour necrosis factor inhibitor*), N/A=neattiecas, ADA=adalimumabs, MTX=metotreksāts.

Klīniskā atbildes reakcija

ACR atbildes reakcija

Ar tofacitinibu ārstētie pacienti, kuri sasniedza ACR20, ACR50 un ACR70 atbildes reakcijas pētījumos ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start un ORAL Strategy ir parādīti 8. tabulā. Visos pētījumos pacientiem, kuri saņēma tofacitinibu 5 vai 10 mg divas reizes dienā, bija statistiski nozīmīgs ACR20, ACR50 un ACR70 atbildes reakcijas biežums 3. mēnesī un 6. mēnesī, salīdzinot ar placebo (vai salīdzinot ar MTX ORAL Start pētījumā) saņēmušiem pacientiem.

Pētījuma ORAL Strategy laikā atbildes reakciju skaits, lietojot tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā + MTX, bija līdzīgs ar atbildes reakciju skaitam, salīdzinot ar adalimumaba 40 mg + MTX lietošanu, un abos gadījumos atbildes reakciju skaits bija lielāks, nekā lietojot tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā.

Terapijas efekts bija līdzīgs pacientiem neatkarīgi no reimatoīdā faktora stāvokļa, vecuma, dzimuma, rases vai slimības stāvokļa. Laiks līdz atbildes reakcijai bija neilgs (pat pēc 2 nedēļām pētījumos ORAL Solo, ORAL Sync un ORAL Step) un atbildes reakcijas amplitūda turpināja uzlaboties terapijas laikā. Atbilstoši kopējai ACR atbildes reakcijai pacientiem, kuri saņēma tofacitinibu 5 mg vai 10 mg divas reizes dienā, salīdzinot ar sākumstāvokli, uzlabojās katrs ACR atbildes reakcijas komponents, tajā skaitā jutīgu un pietūkušo locītavu skaits, pacienta un ārsta veiktais globālais novērtējums, aktivitāšu nespējas indeksa rādītājs, sāpju novērtējums un CRP, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo un MTX vai citu DMARD, visos pētījumos.

8. tabula. Pacientu proporcija (%) ar ACR atbildes reakciju

ORAL Solo: nepietiekama atbildes reakcija uz DMARD					
Mērķa kritērijs	Laiks	Placebo N=122	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā monoterapijā N=241		Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā monoterapijā N=243
ACR20	3. mēnesis	26	60***		65***
	6. mēnesis	N/A	69		71
ACR50	3. mēnesis	12	31***		37***
	6. mēnesis	N/A	42		47
ACR70	3. mēnesis	6	15*		20***
	6. mēnesis	N/A	22		29
ORAL Sync: nepietiekama atbildes reakcija uz DMARD					
Mērķa kritērijs	Laiks	Placebo + DMARD N=158	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā + DMARD N=312		Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā + DMARD N=315
ACR20	3. mēnesis	27	56***		63***
	6. mēnesis	31	53***		57***
	12. mēnesis	N/A	51		56
ACR50	3. mēnesis	9	27***		33***
	6. mēnesis	13	34***		36***
	12. mēnesis	N/A	33		42
ACR70	3. mēnesis	2	8**		14***
	6. mēnesis	3	13***		16***
	12. mēnesis	N/A	19		25
ORAL Standard: nepietiekama atbildes reakcija uz MTX					
Mērķa kritērijs	Laiks	Placebo N=105	Tofacitinibs divas reizes dienā + MTX 5 mg N=198 10 mg N=197		Adalimumabs 40 mg QOW + MTX N=199
ACR20	3. mēnesis	26	59***	57***	56***
	6. mēnesis	28	51***	51***	46**
	12. mēnesis	N/A	48	49	48
ACR50	3. mēnesis	7	33***	27***	24***
	6. mēnesis	12	36***	34***	27**
	12. mēnesis	N/A	36	36	33
ACR70	3. mēnesis	2	12**	15***	9*
	6. mēnesis	2	19***	21***	9*
	12. mēnesis	N/A	22	23	17

ORAL Scan: nepietiekama atbildes reakcija uz MTX				
Mērķa kritērijs	Laiks	Placebo + MTX N=156	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā + MTX N=316	Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā + MTX N=309
ACR20	3. mēnesis	27	55***	66***
	6. mēnesis	25	50***	62***
	12. mēnesis	N/A	47	55
	24. mēnesis	N/A	40	50
ACR50	3. mēnesis	8	28***	36***
	6. mēnesis	8	32***	44***
	12. mēnesis	N/A	32	39
	24. mēnesis	N/A	28	40
ACR70	3. mēnesis	3	10**	17***
	6. mēnesis	1	14***	22***
	12. mēnesis	N/A	18	27
	24. mēnesis	N/A	17	26
ORAL Step: nepietiekama atbildes reakcija uz TNF inhibitoru				
Mērķa kritērijs	Laiks	Placebo + MTX N=132	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā + MTX N=133	Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā + MTX N=134
ACR20	3. mēnesis	24	41*	48***
	6. mēnesis	N/A	51	54
ACR50	3. mēnesis	8	26***	28***
	6. mēnesis	N/A	37	30
ACR70	3. mēnesis	2	14***	10*
	6. mēnesis	N/A	16	16
ORAL Start: MTX iepriekš nesaņēmušie				
Mērķa kritērijs	Laiks	MTX N=184	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā monoterapijā N=370	Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā monoterapijā N=394
ACR20	3. mēnesis	52	69***	77***
	6. mēnesis	51	71***	75***
	12. mēnesis	51	67**	71***
	24. mēnesis	42	63***	64***
ACR50	3. mēnesis	20	40***	49***
	6. mēnesis	27	46***	56***
	12. mēnesis	33	49**	55***
	24. mēnesis	28	48***	49***
ACR70	3. mēnesis	5	20***	26***
	6. mēnesis	12	25***	37***
	12. mēnesis	15	28**	38***
	24. mēnesis	15	34***	37***

ORAL Strategy: nepietiekama atbildes reakcija uz MTX				
Mērķa kritērijs	Laiks	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā N=384	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā + MTX N=376	Adalimumabs + MTX N=386
ACR20	3. mēnesis	62,50	70,48†	69,17
	6. mēnesis	62,84	73,14†	70,98
	12. mēnesis	61,72	70,21†	67,62
ACR50	3. mēnesis	31,51	40,96†	37,31
	6. mēnesis	38,28	46,01†	43,78
	12. mēnesis	39,31	47,61†	45,85
ACR70	3. mēnesis	13,54	19,41†	14,51
	6. mēnesis	18,23	25,00†	20,73
	12. mēnesis	21,09	28,99†	25,91

* p < 0,05, ** p < 0,001, *** p < 0,0001*** salīdzinājumā ar placebo (salīdzinājumā ar MTX pētījumā ORAL Start)

†p < 0,05 – tofacitinibs 5 mg + MTX salīdzinājumā ar tofacitinibu 5 mg pētījumā ORAL Strategy (normālas p-vērtības bez vairāku salīdzinājumu korekcijas)

QOW=reizi divās nedēļās, N=analizēto pētāmo personu skaits, ACR20/50/70=Amerikas Reimatoloģijas koledžas uzlabojums ≥ 20, 50, 70%, N/A=neattiecas; MTX=metotreksāts.

DAS28-4(ESR) atbildes reakcija

Pacientiem 3. fāzes pētījumos bija vidējais slimības aktivitātes rādītājs (DAS28-4[ESR]) 6,1–6,7 sākumstāvoklī. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar 5 mg un 10 mg devu divas reizes dienā, 3. mēnesī novēroja nozīmīgu rādītāja DAS28-4(ESR) samazināšanos, salīdzinot ar sākumstāvokli, attiecīgi 1,8–2,0 un 1,9–2,2 salīdzinājumā ar pacientiem (0,7–1,1), kuri saņēma placebo. Pacientu proporcija, kas sasniedza DAS28 klīnisko remisiju (DAS28-4(ESR) < 2,6) pētījumā ORAL Step, ORAL Sync un ORAL Standard, ir parādīta 9. tabulā.

9. tabula. Pētāmo personu skaits (%), kas sasniedza DAS28-4(ESR) < 2,6 remisiju 3. un 6. mēnesī

	Laika punkts	N	%
ORAL Step: nepietiekama atbildes reakcija uz TNF inhibitoru			
Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā + MTX	3. mēnesis	133	6
Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā + MTX	3. mēnesis	134	8*
Placebo + MTX	3. mēnesis	132	2
ORAL Sync: nepietiekama atbildes reakcija uz DMARD			
Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā	6. mēnesis	312	8*
Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā	6. mēnesis	315	11***
Placebo	6. mēnesis	158	3
ORAL Standard: nepietiekama atbildes reakcija uz MTX			
Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā + MTX	6. mēnesis	198	6*
Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā + MTX	6. mēnesis	197	11***
Adalimumabs 40 mg SC QOW + MTX	6. mēnesis	199	6*
Placebo + MTX	6. mēnesis	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 salīdzinājumā ar placebo, SC=subkutāni, QOW=reizi divās nedēļās, N=analizēto pētāmo personu skaits, DAS28=28 locītavu slimības aktivitātes skala, ESR=eritrocītu grimšanas ātrums.

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

Pētījumos ORAL Scan un ORAL Start 6. un 12. mēnesī radiogrāfiski novērtēja locītavu strukturālo bojājumu progresa apturēšanu, kā vidējo izmaiņu no sākumstāvokļa mTSS un tās komponentos, erozijas rādītājā un locītavu spraugas samazinājuma (JSN, *joint space narrowing*) rādītāju.

Pētījumā ORAL Scan, lietojot tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā kopā ar pamatterapijas MTX, 6. un 12. mēnesī uzrādīja ievērojami lielāku strukturālo bojājumu progresa apturēšanu, nekā placebo kopā ar MTX. Lietojot tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā kopā ar MTX, novēroja līdzīgu ietekmi uz vidējo strukturālo bojājumu progresu (nav statistiski nozīmīgs). Erozijas un JSN rādītāji bija atbilstoši kopējiem rezultātiem.

Grupā, kas lietoja placebo kopā ar MTX, 78% pacientu neuzrādīja radiogrāfisku progresu (mTSS izmaiņas bija mazākas par vai vienādas ar 0,5) 6. mēnesī, salīdzinot ar 89% un 87% pacientu, kas attiecīgi saņēma tofacitinibu 5 vai 10 mg (kopā ar MTX) divas reizes dienā (abi rādītāji bija statistiski nozīmīgi salīdzinājumā ar placebo kopā ar MTX).

Pētījumā ORAL Start tofacitiniba monoterapija 6. un 12. mēnesī uzrādīja nozīmīgi lielāku strukturālo bojājumu progresijas apturēšanu, salīdzinot ar MTX, kā parādīts 10. tabulā, un tā saglabājās arī 24. mēnesī. Erozijas un JSN rādītāju analīzes bija atbilstošas kopējiem rezultātiem.

Grupā, kas lietoja MTX, 70% pacientu neuzrādīja radiogrāfisku progresu 6. mēnesī, salīdzinot ar 83% un 90% pacientu, kas attiecīgi saņēma tofacitinibu 5 vai 10 mg divas reizes dienā, un abi rādītāji bija statistiski nozīmīgi salīdzinājumā ar MTX.

10. tabula. Radiogrāfiskās izmaiņas 6. un 12. mēnesī

ORAL Scan: nepietiekama atbildes reakcija uz MTX					
	Placebo + MTX N=139 Vidēji (SN)^a	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā + MTX N=277 Vidēji (SN)^a	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā + MTX Vidējā atšķirība no placebo^b (TI)	Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā + MTX N=290 Vidēji (SN)^a	Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā + MTX Vidējā atšķirība no placebo^b (TI)
mTSS ^c					
Sākumstāvoklis	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
6. mēnesis	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. mēnesis	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
ORAL Start: MTX iepriekš nesaņēmušie					
	MTX N=168 Vidēji (SN)^a	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā N=344 Vidēji (SN)^a	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā Vidējā atšķirība no MTX^d (TI)	Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā N=368 Vidēji (SN)^a	Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā Vidējā atšķirība no MTX^d (TI)
mTSS ^c					
Sākumstāvoklis	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
6. mēnesis	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. mēnesis	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 = standarta novirze

^b Atšķirība starp mazāko kvadrātu vidējām vērtībām tofacitinibam mīnus placebo (95% TI = 95% ticamības intervāls)

^c 6. mēneša un 12. mēneša dati ir vidējā izmaiņa no sākumstāvokļa

^d Atšķirība starp mazāko kvadrātu vidējām vērtībām tofacitinibam mīnus MTX (95% TI = 95% ticamības intervāls)

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie iznākumi

Tofacitinibs, monoterapijā vai kopā ar MTX, ir uzrādījis fizisko funkciju uzlabojumu, veicot mērījumus ar HAQ-DI. Pacienti, kuri saņēma tofacitinibu 5 vai 10 mg divas reizes dienā, demonstrēja ievērojami lielāku fiziskās funkcionēšanas uzlabojumu, salīdzinot ar sākumstāvokli, salīdzinājumā ar placebo 3. mēnesī (pētījumi ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard un ORAL Step) un 6. mēnesī (pētījumi ORAL Sync un ORAL Standard). Pacienti, kuri tika ārstēti ar tofacitinibu 5 vai 10 mg divas reizes dienā, pētījumos ORAL Solo and ORAL Sync uzrādīja ievērojami lielāku fiziskās funkcionēšanas uzlabojumu, salīdzinot ar placebo, jau sākot ar 2. nedēļu. Izmaiņas no sākumstāvokļa HAQ-DI rādītājā pētījumos ORAL Standard, ORAL Step un ORAL Sync ir parādītas 11. tabulā.

11. tabula. LS vidējā HAQ-DI rādītāja izmaiņa no sākumstāvokļa 3. mēnesī

Placebo + MTX	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā + MTX	Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā + MTX	Adalimumabs 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: nepietiekama atbildes reakcija uz MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: nepietiekama atbildes reakcija uz TNF inhibitoru			
N=118	N=117	N=125	N/A
-0,18	-0,43***	-0,46***	N/A
Placebo + DMARD	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā + DMARD	Tofacitinibs 10 mg divas reizes dienā + DMARD	
ORAL Sync: nepietiekama atbildes reakcija uz DMARD			
N=147	N=292	N=292	N/A
-0,21	-0,46***	-0,56***	N/A

*** p<0,0001, tofacitinibs salīdzinājumā ar placebo + MTX, LS = mazākie kvadrāti, N = pacientu skaits, QOW = reizi divās nedēļās, N/A = neattiecas, HAQ-DI = veselības novērtējuma aptaujas aktivitāšu nespējas indekss

Ar veselību saistīto dzīves kvalitāti novērtēja ar īso Veselības aptaujas veidlapu (SF-36). Pētījumos ORAL Solo, ORAL Scan un ORAL Step pacienti, kuri saņēma tofacitinibu 5 mg vai 10 mg divas reizes dienā, 3. mēnesī uzrādīja ievērojami lielāku uzlabojumu no sākumstāvokļa, salīdzinot ar placebo, visās 8 kategorijās, kā arī fizikālā komponenta kopsavilkuma un garīgās veselības komponenta kopsavilkuma rādītājos. Pētījumā ORAL Scan vidējais SF-36 uzlabojums saglabājās līdz 12 mēnešiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar tofacitinibu.

Uzlabojumu nogurumā visos pētījumos 3. mēnesī izvērtēja ar Hronisko slimību terapijas–nogurums funkcionālās novērtēšanas (FACIT-F, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) skalu. Pacienti, kuri saņēma tofacitinibu 5 vai 10 mg divas reizes dienā, uzrādīja ievērojami lielāku uzlabojumu no sākumstāvokļa noguruma aspektā, salīdzinot ar placebo visos 5 pētījumos. Pētījumos ORAL Standard un ORAL Scan vidējais FACIT-F uzlabojums saglabājās līdz 12 mēnešiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar tofacitinibu.

Miega uzlabojumu visos pētījumos 3. mēnesī novērtēja, izmantojot Medicīnisko iznākumu pētījumu miega (MOS-Sleep) mērinstrumenta Miega problēmu indeksa I un II kopsavilkuma skalas. Pacienti, kuri saņēma tofacitinibu 5 vai 10 mg divas reizes dienā, pētījumos ORAL Sync, ORAL Standard un ORAL Scan uzrādīja ievērojami lielāku uzlabojumu no sākumstāvokļa abās skalās, salīdzinot ar placebo. Pētījumos ORAL Standard un ORAL Scan vidējais uzlabojums abās skalās saglabājās līdz 12 mēnešiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar tofacitinibu.

Klīnisko atbildes reakciju noturība

Ietekmes noturību novērtēja pēc ACR20, ACR50, ACR70 atbildes reakciju biežuma pētījumos līdz divu gadu periodam. Izmaiņas HAQ-DI un DAS28-4(ESR) vidējā vērtībā abās tofacitiniba terapijas grupās saglabājās līdz pētījumu beigām.

Pierādījumi par efektivitātes noturību ar tofacitiniba terapiju līdz 7 gadiem ir sniegta arī datos no viena pašreizēja un viena pabeigta atklātā ilgtermiņa novērošanas pētījuma.

Psoriātiskais artrīts

Tofacitiniba efektivitāte un drošums tika novērtēti 2 randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos 3. fāzes pētījumos pieaugušiem pacientiem ar aktīvu PsA (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 jutīgas locītavas). Pacientiem skrīninga vizītē bija jābūt aktīvai zvīņveida psoriāzei. Abos pētījumos primārais mērķa kritērijs bija ACR20 atbildes reakcija un HAQ-DI izmaiņas no sākumstāvokļa 3. mēnesī.

Pētījumā PsA-I (OPAL BROADEN) tika izvērtēti 422 pacienti, kuriem iepriekš konstatēta nepietiekama atbildes reakcija (efektivitātes trūkuma vai nepanesības dēļ) uz csDMARD (MTX 92,7% pacientu); 32,7% no pētījuma pacientiem bija iepriekš konstatēta nepietiekama atbildes reakcija uz > 1 csDMARD vai 1 csDMARD un mērķētu sintētisko DMARD (tsDMARD). Pētījumā OPAL BROADEN nebija atļauta iepriekš saņemta ārstēšana ar TNF inhibitoru. Visiem pacientiem bija vienlaicīgi jāsaņem 1 csDMARD; 83,9% pacientu vienlaicīgi saņēma MTX. Mediānais PsA slimības ilgums bija 3,8 gadi. Sākumstāvoklī attiecīgi 79,9% un 56,2% pacientu bija entezīts un daktilīts. Pacienti, kuri tika randomizēti tofacitiniba grupā, 12 mēnešus saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā vai tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā. Pacienti, kuri tika randomizēti placebo grupā, 3. mēnesī maskētā veidā sāka papildus saņemt tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā vai tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā, un šo ārstēšanu saņēma līdz 12. mēnesim. Pacienti, kuri tika randomizēti adalimumaba grupā (aktīvā kontrolgrupa), 12 mēnešus saņēma 40 mg adalimumaba subkutāni reizi divās nedēļās.

Pētījumā PsA-II (OPAL BEYOND) tika izvērtēti 394 pacienti, kuri pārtraukuši TNF inhibitoru lietošanu efektivitātes trūkuma vai nepanesības dēļ; 36,0% bija iepriekš konstatēta nepietiekama atbildes reakcija uz > 1 bioloģisko DMARD. Visiem pacientiem bija vienlaicīgi jāsaņem 1 csDMARD; 71,6% pacientu vienlaicīgi saņēma MTX. Mediānais PsA slimības ilgums bija 7,5 gadi. Sākumstāvoklī attiecīgi 80,7% un 49,2% pacientu bija entezīts un daktilīts. Pacienti, kuri tika randomizēti tofacitiniba grupā, 6 mēnešus saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā vai tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā. Pacienti, kuri tika randomizēti placebo grupā, 3. mēnesī maskētā veidā sāka papildus saņemt tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā vai tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā, un šo ārstēšanu saņēma līdz 6. mēnesim.

Pazīmes un simptomi

Ārstēšanas ar tofacitinibu rezultātā tika konstatēti nozīmīgi dažu PsA pazīmju un simptomu uzlabojumi, vērtējot pēc ACR20 atbildes reakcijas 3. mēnesī salīdzinājumā ar placebo. Efektivitātes rezultātu nozīmīgākie gala rādītāji attēloti 12. tabulā.

12. tabula. PsA pacientu attiecība (%), kuri OPAL BROADEN un OPAL BEYOND pētījumu ietvaros sasniedza klīnisko atbildes reakciju un vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa

	Nepietiekama atbildes reakcija uz konvencionālu sintētisko DMARD ^a (TNFi iepriekš nesaņēmušie)			Nepietiekama atbildes reakcija uz TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Ārstēšanas grupa	Placebo	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā	Adalimumabs 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā
N	105	107	106	131	131
ACR20					
3. mēnesis	33%	50% ^{d,*}	52% [*]	24%	50% ^{d,***}
6. mēnesis	N/A	59%	64%	N/A	60%
12. mēnesis	N/A	68%	60%	-	-
ACR50					
3. mēnesis	10%	28% ^{e,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
6. mēnesis	N/A	38%	42%	N/A	38%
12. mēnesis	N/A	45%	41%	-	-
ACR70					
3. mēnesis	5%	17% ^{e,*}	19% [*]	10%	17%
6. mēnesis	N/A	18%	30%	N/A	21%
12. mēnesis	N/A	23%	29%	-	-
ΔLEI ^f					
3. mēnesis	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
6. mēnesis	N/A	-1,3	-1,3	N/A	-1,5
12. mēnesis	N/A	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
3. mēnesis	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
6. mēnesis	N/A	-5,2	-5,4	N/A	-6,0
12. mēnesis	N/A	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
3. mēnesis	15%	43% ^{d,***}	39% ^{**}	14%	21%
6. mēnesis	N/A	46%	55%	N/A	34%
12. mēnesis	N/A	56%	56%	-	-

* Nominālais $p \leq 0,05$; ** Nominālais $p < 0,001$; *** Nominālais $p < 0,0001$ aktīvai ārstēšanai, salīdzinot ar placebo 3. mēnesī.

Saīsinājumi: KVL =ķermeņa virsmas laukums; ΔLEI =entezīta indeksa izmaiņas no sākumstāvokļa; ΔDSS =daktiļa smaguma pakāpes izmaiņas no sākumstāvokļa; ACR20/50/70=Amerikas Reimatoloģijas koledžas $\geq 20\%$, 50% , 70% uzlabojums; csDMARD=konvencionāli sintētiskas slimību modificējošas pretreimatisma zāles; N=randomizēto un ārstēto pacientu skaits; N/A=nav attiecināms – pēc 3. mēneša nav pieejami dati par ārstēšanu ar placebo, jo pacienti papildus saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā vai tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā; SC q2w=subkutāni vienu reizi divās nedēļās; TNFi=audzēju nekrozes faktora inhibitors; PASI=psoriāzes laukuma un smaguma indekss; PASI75= $\geq 75\%$ PASI uzlabojums.

^a Nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz 1 csDMARD efektivitātes trūkuma un/vai nepanesamības dēļ.

^b Nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz 1 TNFi efektivitātes trūkuma un/vai nepanesības dēļ.

^c OPAL BEYOND ilga 6 mēnešus.

^d Iepriekš noteiktā pakāpeniskā testēšanas procedūrā sasniegta statistiskā nozīmība pie $p \leq 0,05$.

^e Iepriekš noteiktā pakāpeniskā testēšanas procedūrā ACR kopā (ACR50 un ACR70) sasniegta statistiskā nozīmība pie $p \leq 0,05$.

^f Pacientiem ar sākumstāvokļa rādītāju > 0 .

^g Pacientiem ar sākumstāvokļa $\text{KVL} \geq 3\%$ un $\text{PASI} > 0$.

Gan TNF inhibitorus iepriekš nesaņēmušajiem pacientiem, gan pacientiem, kuriem bija bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz TNF inhibitoriem, kuri divas reizes dienā saņēma tofacitinibu 5 mg, 3. mēnesī bija ievērojami augstāki ACR20 atbildes reakcijas rādītāji, salīdzinot ar placebo grupu. Pārbaudot pacientu vecumu, dzimumu, rasi, sākumstāvokļa slimības aktivitāti un PsA apakštipu, netika konstatētas atšķirības atbildes reakcijā uz tofacitinibu. Pacientu skaits ar *arthritis mutilans* vai aksiāliem traucējumiem bija pārāk mazs, lai varētu veikt nozīmīgu novērtējumu. Abos pētījumos pacientiem, kuri saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā, statistiski nozīmīgi ACR20 atbildes

reakcijas rādītāji, salīdzinot ar placebo grupu, tika novēroti jau 2. nedēļā (pirmajā novērtējumā no sākumstāvokļa).

Pētījuma OPAL BROADEN 3. mēnesī minimālās slimības aktivitātes (MDA) atbildes reakciju sasniedza 26,2%; 25,5% un 6,7% pacientu, kuri attiecīgi tika ārstēti ar tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā, adalimumabu un placebo (atšķirība ārstēšanā starp grupu, kas saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā, un placebo grupu bija 19,5% [95% TI: 9,9; 29,1]). Pētījumā OPAL BEYOND MDA sasniedza 22,9% un 14,5% pacientu, kuri attiecīgi tika ārstēti ar tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā un placebo, taču pacientu grupā, kas tika ar tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā, netika sasniegta statistiskā nozīmība (atšķirība ārstēšanā no placebo 3. mēnesī bija 8,4% [95% TI: -1,0; 17,8]).

Radiogrāfiskā atbildes reakcija

Pētījuma OPAL BROADEN 12. mēnesī radiogrāfiski novērtēja locītavu strukturālo bojājumu progresu, izmantojot van der Heides modificēto kopējo Šarpa punktu skaitu (mTSS) un attiecību ar pacientu īpatsvaru, kam bija radiogrāfisks progress (mTSS pārmaiņa no sākumstāvokļa lielāka par 0,5). 12. mēnesī 96% un 98% pacientu, kuri attiecīgi saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā un adalimumabu 40 mg subkutāni reizi 2 nedēļās, neuzrādīja radiogrāfisko progresu (mTSS pārmaiņa no sākumstāvokļa mazāka vai vienāda par 0,5).

Fizisko funkciju atbildes reakcija un ar veselību saistītie iznākumi

Fizisko funkciju novērtējums tika mērīts, izmantojot HAQ-DI. Pacienti, kuri saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā, 3. mēnesī uzrādīja lielākus fizisko funkciju uzlabojumus ($p \leq 0,05$) no sākumstāvokļa, salīdzinot ar placebo grupu (skatīt 13. tabulu).

13. tabula. HAQ-DI izmaiņas no sākumstāvokļa PsA pētījumos OPAL BROADEN un OPAL BEYOND

	Mazāko kvadrātu vidējās HAQ-DI rādītāja izmaiņas no sākumstāvokļa				
	Nepietiekama atbildes reakcija uz konvencionālu sintētisko DMARD ^a (TNFi iepriekš nesaņēmušie)			Nepietiekama atbildes reakcija uz TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
Ārstēšanas grupa	Placebo	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā	Adalimumabs 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinibs 5 mg divas reizes dienā
N	104	107	106	131	129
3. mēnesis	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
6. mēnesis	N/A	-0,45	-0,43	N/A	-0,44
12. mēnesis	N/A	-0,54	-0,45	N/A	N/A

* Nominālais $p < 0,05$; *** Nominālais $p < 0,0001$ aktīvai ārstēšanai, salīdzinot ar placebo 3. mēnesī.

Saīsinājumi: DMARD=slimību modificējošas pretreimatisma zāles; HAQ-DI= veselības novērtējuma aptaujas aktivitāšu nespējas indekss; N=statistikas analizē ietvertu pacientu skaits; SC q2w=subkutāni vienu reizi 2 nedēļās; TNFi= audzēju nekrozes faktora inhibitors.

^a Nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz 1 DMARD (csDMARD) efektivitātes trūkuma un/vai nepanesamības dēļ.

^b Nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz 1 TNFi efektivitātes trūkuma un/vai nepanesamības dēļ.

^c Iepriekš noteiktā pakāpeniskā testēšanas procedūrā sasniegta statistiskā nozīmība pie $p \leq 0,05$.

Pētījumu OPAL BROADEN un OPAL BEYOND 3. mēnesī HAQ-DI atbildes reakcijas rādītājs (atbildes reakcija definēta kā samazinājums no sākumstāvokļa $\geq 0,35$) pacientiem, kuri saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā, bija attiecīgi 53% un 50%, pacientiem, kuri saņēma placebo, attiecīgi 31% un 28% un pacientiem, kuri saņēma adalimumabu 40 mg subkutāni vienu reizi 2 nedēļās – 53% (tikai pētījumā OPAL BROADEN).

Ar veselību saistīto dzīves kvalitāti novērtēja ar SF-36v2 veidlapu, nogurumu novērtēja ar FACIT-F skalu. Pētījumu OPAL BROADEN un OPAL BEYOND 3. mēnesī pacienti, kuri saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā, uzrādīja lielākus uzlabojumus no sākumstāvokļa, salīdzinot ar placebo grupu, gan SF-36v2 fiziskās funkcionēšanas kategorijā, gan SF-36v2 fiziskā komponenta kopsavilkuma

rādītājos, gan FACIT-F skalā. SF-36v2 un FACIT-F uzlabojumi no sākumstāvokļa saglabājās līdz 6. mēnesim (OPAL BROADEN un OPAL BEYOND) un 12. mēnesim (OPAL BROADEN).

Pētījumos OPAL BROADEN un OPAL BEYOND pacienti, kuri saņēma tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā, laikā no 2. nedēļas (pirmā novērtējuma no sākumstāvokļa) līdz 3. mēnesim uzrādīja lielākus uzlabojumus no sākumstāvokļa artrīta sāpju skalā (mērīts vizuālā analogā skalā 1–100) (nomināls $p \leq 0,05$).

Čūlainais kolīts

Tofacitiniba efektivitāte un drošums pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu aktīvu čūlaino kolītu (Meijo (*Mayo*) skalas punktu skaits no 6 līdz 12, endoskopiskās apakšskalas punktu skaits ≥ 2 un rektālas asiņošanas apakšskalas punktu skaits ≥ 1) tika novērtēta 3 daudzcentru, dubultmaskētos, randomizētos, placebo kontrolētos pētījumos: 2 identiskos indukcijas terapijas pētījumos (*OCTAVE Induction 1* un *OCTAVE Induction 2*) un pēc tam 1 uzturošās terapijas pētījumā (*OCTAVE Sustain*). Pētījumos iesaistītajiem pacientiem bija neefektīva vismaz 1 standarta ārstēšana, tajā skaitā ar kortikosteroīdiem, imūnmodulatoriem un/vai TNF inhibitoru. Pacientiem tika atļauts vienlaicīgi lietot stabilas perorālas aminosalicilātu un kortikosteroīdu devas (prednizona vai līdzīgu zāļu devu līdz 25 mg dienā) ar pakāpenisku kortikosteroīdu devas samazināšanu līdz pilnīgai pārtraukšanai 15 nedēļu laikā pēc iekļaušanas uzturošās terapijas pētījumā. Tofacitinibu lietoja monoterapijas veidā (t. i., vienlaicīgi nelietojot bioloģiskus un imūnsupresīvus līdzekļus) čūlainā kolīta ārstēšanai.

14. tabulā ir sniegta papildu informācija par attiecīgā pētījuma plānojumu un populācijas raksturojumu.

14. tabula.3. fāzes klīnisko pētījumu rezultāti par tofacitiniba 5 mg un 10 mg devas lietošanu divas reizes dienā pacientiem ar čūlaino kolītu

	<i>OCTAVE Induction 1</i>	<i>OCTAVE Induction 2</i>	<i>OCTAVE Sustain</i>
Ārstēšanas grupas (randomizācijas attiecība)	Tofacitinibs 10 mg Divas reizes dienā Placebo (4:1)	Tofacitinibs 10 mg Divas reizes dienā Placebo (4:1)	Tofacitinibs 5 mg Divas reizes dienā Tofacitinibs 10 mg Divas reizes dienā Placebo (1:1:1)
Iesaistīto pacientu skaits	598	541	593
Pētījuma ilgums	8 nedēļas	8 nedēļas	52 nedēļas
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs	Remisija	Remisija	Remisija
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji	Gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanās	Gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanās	Gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanās Ilgstoša remisija bez kortikosteroīdu lietošanas pacientiem remisijas stadijā sākuma stāvoklī
Iepriekšēja neefektīva TNFi terapija	51,3%	52,1%	44,7%
Iepriekšēja neefektīva kortikosteroīdu terapija	74,9%	71,3%	75,0%
Iepriekšēja neefektīva imūnsupresīvo līdzekļu terapija	74,1%	69,5%	69,6%
Kortikosteroīdu lietošana sākuma stāvoklī	45,5%	46,8%	50,3%

Saīsinājumi: TNFi = audzēja nekrozes faktora inhibitors; ČK = čūlainais kolīts.

Papildus tofacitiniba drošums un efektivitāte tika novērtēti atklātā, ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā (*OCTAVE Open*). Pacienti, kuri pabeidza 1 no indukcijas terapijas pētījumiem (*OCTAVE Induction 1* vai *OCTAVE Induction 2*), bet nerasniedza klīnisku atbildes reakciju, vai pacienti, kuri pabeidza pētījumu vai izstājās priekšlaicīgi neefektīvas ārstēšanas dēļ uzturošās terapijas pētījumā (*OCTAVE Sustain*), atbilda dalības pētījumā *OCTAVE Open* kritērijiem. Pētījuma *OCTAVE Induction 1* vai *OCTAVE Induction 2* pacientiem, kuri pētījumā *OCTAVE Open* nerasniedza klīnisko atbildes reakciju 8 nedēļu laikā, bija jāpārtrauc dalība pētījumā *OCTAVE Open*. Iesaistoties pētījumā *OCTAVE Open*, pakāpeniski bija arī jāsamazina kortikosteroīdu deva.

Indukcijas terapijas efektivitātes dati (*OCTAVE Induction 1* un *OCTAVE Induction 2*)

Pētījuma *OCTAVE Induction 1* un *OCTAVE Induction 2* primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem 8. nedēļā tika novērota remisija, un galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem 8. nedēļā novēroja gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanos. Remisija tika definēta kā klīniska remisija (kopējais Meijo skalas punktu skaits ≤ 2 bez atsevišķa apakšskalas punktu skaita > 1) un rektālas asiņošanas apakšskalas punktu skaits 0. Gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanās tika definēta kā endoskopijas apakšskalas punktu skaits 0 vai 1.

Abos pētījumos remisiju, gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanos un klīnisko atbildes reakciju 8. nedēļā sasniedza ievērojami lielāks to pacientu īpatsvars, kuri tika ārstēti ar tofacitiniba 10 mg devu divas reizes dienā, salīdzinot ar placebo grupu, kā redzams 15. tabulā.

Efektivitātes rezultāti pēc pētījuma centros iegūtajiem endoskopijas rādījumiem bija atbilstoši rezultātiem pēc centrāli iegūtajiem endoskopijas rādījumiem.

**15. tabula. To pacientu īpatsvars, kuri sasniedza efektivitātes mērķa kritērijus 8. nedēļā
(pētījums OCTAVE Induction 1 un OCTAVE Induction 2)**

	Pētījums OCTAVE Induction 1			
	Centrāli iegūti endoskopijas rādītāji		Lokāli iegūti endoskopijas rādītāji	
Mērķa kritērijs	Placebo	Tofacitinibs 10 mg Divas reizes dienā	Placebo	Tofacitinibs 10 mg Divas reizes dienā
	N=122	N=476	N=122	N=476
Remisija ^a	8,2%	18,5% [‡]	11,5%	24,8% [‡]
Gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanās ^b	15,6%	31,3% [†]	23,0%	42,4%*
Gļotādas endoskopiskā izskata normalizācija ^c	1,6%	6,7% [‡]	2,5%	10,9% [‡]
Klīniskā atbildes reakcija ^d	32,8%	59,9%*	34,4%	60,7%*
	Pētījums OCTAVE Induction 2			
	Centrāli iegūti endoskopijas rādītāji		Lokāli iegūti endoskopijas rādītāji	
Mērķa kritērijs	Placebo	Tofacitinibs 10 mg Divas reizes dienā	Placebo	Tofacitinibs 10 mg Divas reizes dienā
	N=112	N=429	N=112	N=429
Remisija ^a	3,6%	16,6% [†]	5,4%	20,7% [†]
Gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanās ^b	11,6%	28,4% [†]	15,2%	36,4%*
Gļotādas endoskopiskā izskata normalizācija ^c	1,8%	7,0% [‡]	0,0%	9,1% [‡]
Klīniskā atbildes reakcija ^d	28,6%	55,0%*	29,5%	58,0%*

* p<0,0001; † p<0,001; ‡ p<0,05.

N = pacientu skaits analīzes kopā.

- a. Primārais mērķa kritērijs: remisija tika definēta kā klīniska remisija (Meijo skalas punktu skaits ≤ 2 bez atsevišķa apakšskalas punktu skaita > 1) un rektālas asiņošanas apakšskalas punktu skaits 0.
- b. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs: gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanās tika definēta kā Meijo endoskopijas apakšskalas punktu skaits 0 (normāls stāvoklis vai neaktīva slimība) vai 1 (eritēma, samazināts asinsvadu tīkls).
- c. Gļotādas endoskopiskā izskata normalizācija tika definēta kā Meijo endoskopijas apakšskalas punktu skaits 0.
- d. Klīniskā atbildes reakcija tika definēta kā Meijo skalas punktu skaita samazināšanās no sākuma stāvokļa par ≥ 3 punktiem un ≥ 30%, ko papildina rektālas asiņošanas apakšskalas punktu skaita samazināšanās par ≥ 1 punktu vai absolūtais rektālas asiņošanas apakšskalas punktu skaits 0 vai 1.

Abās apakšgrupās, kurās pacienti ar iepriekšēju neefektīvu TNF inhibitora terapiju vai bez tās tika ārstēti ar tofacitiniba 10 mg devu divas reizes dienā, lielāks pacientu īpatsvars sasniedza remisiju un gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanos 8. nedēļā, salīdzinot ar placebo grupu. Šos ārstēšanas rādītāju atšķirības atbilda abās apakšgrupās (16. tabula).

16. tabula. To pacientu īpatsvars, kuri sasniedza primāros un galvenos sekundāros efektivitātes mērķa kritērijus 8. nedēļā TNF inhibitoru terapijas apakšgrupās (pētījums OCTAVE Induction 1 un OCTAVE Induction 2, centrāli iegūti endoskopijas rādītāji)

Pētījums OCTAVE Induction 1		
Mērķa kritērijs	Placebo N=122	Tofacitinibs 10 mg Divas reizes dienā N=476
Remisija^a		
Ar iepriekšēju neefektīvu TNF inhibitoru terapiju	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)
Bez iepriekšējas neefektīvas TNF inhibitora terapijas ^b	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
Gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanās^c		
Ar iepriekšēju neefektīvu TNF inhibitoru terapiju	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)
Bez iepriekšējas neefektīvas TNF inhibitora terapijas ^b	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)
Pētījums OCTAVE Induction 2		
Mērķa kritērijs	Placebo N=112	Tofacitinibs 10 mg Divas reizes dienā N=429
Remisija^a		
Ar iepriekšēju neefektīvu TNF inhibitoru terapiju	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)
Bez iepriekšējas neefektīvas TNF inhibitora terapijas ^b	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
Gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanās^c		
Ar iepriekšēju neefektīvu TNF inhibitoru terapiju	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)
Bez iepriekšējas neefektīvas TNF inhibitora terapijas ^b	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)

TNF = audzēja nekrozes faktors; N = pacientu skaits analīzes kopā.

a. Remisija tika definēta kā klīniska remisija (Meijo skalas punktu skaits ≤ 2 bez atsevišķa apakšskalas punktu skaita > 1) un rektālas asiņošanas apakšskalas punktu skaits 0.

b. Iekļauti ar TNF inhibitoru iepriekš neārstēti pacienti

c. Gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanās tika definēta kā Meijo endoskopijas apakšskalas punktu skaits 0 (normāls stāvoklis vai neaktīva slimība) vai 1 (eritēma, samazināts asinsvadu tīkls).

Sākot ar 2. nedēļu (pirmā plānotā pētījuma vizītē) un pēc tam katrā vizītē tika novērotas būtiskas atšķirības starp grupām, kurās lietoja tofacitiniba 10 mg devu divas reizes dienā un placebo, rektālas asiņošanas un izkārnījumu, kā arī daļējam Meijo skalas punktu skaita izmaiņās no sākuma stāvokļa.

Uzturošā terapija (OCTAVE Sustain)

Pacienti, kuri pabeidza 1 indukcijas terapijas pētījuma 8 nedēļu kursu un sasniedza klīnisku atbildes reakciju, tika vēlreiz randomizēti pētījumā OCTAVE Sustain; 179 no 593 pacientiem (30,2%) pētījuma OCTAVE Sustain sākuma stāvoklī tika novērota remisija.

Pētījuma OCTAVE Sustain primārais mērķa kritērijs bija pacientu remisijas stadijā īpatsvars 52. nedēļā. Divi galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija pacientu ar endoskopiskā izskata uzlabošanas īpatsvars 52. nedēļā un pacientu ar ilgstošu remisiju bez kortikosteroīdu lietošanas īpatsvars gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā to pacientu grupā, kuriem remisija tika konstatēta pētījuma OCTAVE Sustain sākuma stāvoklī.

Salīdzinot ar placebo grupu, ievērojami lielāks pacientu īpatsvars gan terapijas grupā, kurā lietoja tofacitiniba 5 mg devu divas reizes dienā, gan terapijas grupā, kurā lietoja tofacitiniba 10 mg devu divas reizes dienā, 52. nedēļā sasniedza šādus rezultātus: remisija, gļotādas endoskopiskā izskata

uzlabošanās, gļotādas endoskopiskā izskata normalizācija, klīniskās atbildes reakcijas saglabāšanās, remisija pacientiem, kuriem bija remisija sākuma stāvoklī, un ilgstoša remisija bez kortikosteroīdu lietošanas gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā pacientiem, kuriem bija remisija sākuma stāvoklī, kā redzams 17. tabulā.

17. tabula. To pacientu īpatsvars, kuri sasniedza efektivitātes mērķa kritērijus 52. nedēļā (OCTAVE Sustain)

Mērķa kritērijs	Centrāli iegūti endoskopijas rādītāji			Lokāli iegūti endoskopijas rādītāji		
	Placebo N=198	Tofacitinibs 5 mg Divas reizes dienā N=198	Tofacitinibs 10 mg Divas reizes dienā N=197	Placebo N=198	Tofacitinibs 5 mg Divas reizes dienā N=198	Tofacitinibs 10 mg Divas reizes dienā N=197
Remisija ^a	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanās ^b	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
Gļotādas endoskopiskā izskata normalizācija ^c	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
Klīniskās atbildes reakcijas saglabāšanās ^d	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Remisija pacientiem, kuriem bija remisija sākuma stāvoklī ^{a,f}	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Ilgstoša remisija bez kortikosteroīdu lietošanas gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā pacientiem, kuriem bija remisija sākuma stāvoklī ^{e,f}	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Remisija bez kortikosteroīdu lietošanas pacientiem, kuri lietoja kortikosteroīdus sākuma stāvoklī ^{a,g}	10,9%	27,7% [†]	27,6% [†]	13,9%	32,7% [†]	31,0% [†]

*p<0,0001; **p<0,001; † p<0,05 tofacitinibua grupā, salīdzinot ar placebo grupu.

N = pacientu skaits analīzes kopā.

- Remisija tika definēta kā klīniska remisija (Meijo skalas punktu skaits ≤ 2 bez atsevišķa apakšskalas punktu skaita > 1) un rektālas asiņošanas apakšskalas punktu skaits 0.
- Endoskopiskā izskata uzlabošanās tika definēta kā Meijo endoskopijas apakšskalas punktu skaits 0 (normāls stāvoklis vai neaktīva slimība) vai 1 (eritēma, samazināts asinsvadu tīkls).
- Gļotādas endoskopiskā izskata normalizācija tika definēta kā Meijo endoskopijas apakšskalas punktu skaits 0.
- Klīniskā atbildes reakcija tika definēta pēc Meijo skalas punktu skaita samazināšanās par ≥ 3 punktiem un $\geq 30\%$, ko papildina rektālas asiņošanas apakšskalas punktu skaita samazināšanās par ≥ 1 punktu vai rektālas asiņošanas apakšskalas punktu skaits 0 vai 1, inducējošās terapijas pētījuma (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) sākuma stāvoklī. Uzturošās terapijas pētījuma OCTAVE Sustain sākuma stāvoklī pacientiem vajadzēja novērot klīnisko atbildes reakciju.
- Ilgstoša remisija bez kortikosteroīdu lietošanas tika definēta kā atrašanās remisijas stadijā bez kortikosteroīdu lietošanas vismaz 4 nedēļas pirms vizītes gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā.
- N = 59 placebo grupā, N = 65 tofacitiniba 5 mg devas divas reizes dienā grupā, N = 55 tofacitiniba 10 mg devas divas reizes dienā grupā.
- N = 101 placebo grupā, N = 101 tofacitiniba 5 mg devas divas reizes dienā grupā, N = 87 tofacitiniba 10 mg devas divas reizes dienā grupā.

Salīdzinot ar placebo grupu, abās apakšgrupās, kurās pacienti ar iepriekšēju neefektīvu TNF inhibitora terapiju vai bez tās tika ārstēti ar tofacitiniba 5 mg devu divas reizes dienā vai tofacitiniba 10 mg devu divas reizes dienā, pētījuma OCTAVE Sustain 52. nedēļā lielāks pacientu īpatsvars sasniedza šādus mērķa kritērijus: remisija, gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanās vai ilgstoša remisija bez kortikosteroīdu lietošanas gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā pacientiem, kuriem bija remisija sākuma

stāvoklī (18. tabula). Apakšgrupās, kurās pacientus bez iepriekšējas neefektīvas TNF inhibitora terapijas ārstēja ar tofacitiniba 5 mg devu divas reizes dienā un tofacitiniba 10 mg devu divas reizes dienā, šīs ārstēšanas rādītāju atšķirības bija līdzīgas, salīdzinot ar placebo grupu. Salīdzinot ar placebo grupu, pacientu ar iepriekšēju neefektīvu TNF inhibitoru terapiju apakšgrupā, kurā lietoja tofacitiniba 10 mg devu divas reizes dienā, tika novērotas lielākas ārstēšanas skaitlisko rādītāju atšķirības nekā grupā, kurā lietoja tofacitiniba 5 mg devu divas reizes dienā, par 9,7–16,7 procentpunktiem visos primārajos un galvenajos sekundārajos mērķa kritērijos.

18. tabula. To pacientu īpatsvars, kuri sasniedza primāros un galvenos sekundāros efektivitātes mērķa kritērijus 52. nedēļā TNF inhibitoru terapijas apakšgrupā (pētījums OCTAVE Sustain, centrāli iegūti endoskopijas rādītāji)

Mērķa kritērijs		Placebo N=198	Tofacitinibs 5 mg Divas reizes dienā N=198	Tofacitinibs 10 mg Divas reizes dienā N=197
Remisija ^a				
Ar iepriekšēju neefektīvu TNF inhibitoru terapiju		10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Bez iepriekšējas neefektīvu TNF inhibitora terapijas ^b		12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
Gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanās ^c				
Ar iepriekšējo neefektīvu TNF inhibitoru terapiju		11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
Bez iepriekšējas neefektīvas TNF inhibitora terapijas ^b	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)	
Ilgstoša remisija bez kortikosteroīdu lietošanas gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā pacientiem, kuriem bija remisija sākuma stāvoklī ^d				
Ar iepriekšēju neefektīvu TNF inhibitoru terapiju	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)	
Bez iepriekšējas neefektīvas TNF inhibitora terapijas ^b	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)	

TNF = audzēja nekrozes faktors; N = pacientu skaits analīzes kopā.

^a. Remisija tika definēta kā klīniska remisija (Meijo skalas punktu skaits ≤ 2 bez atsevišķa apakšskalas punktu skaita > 1) un rektālas asiņošanas apakšskalas punktu skaits 0.

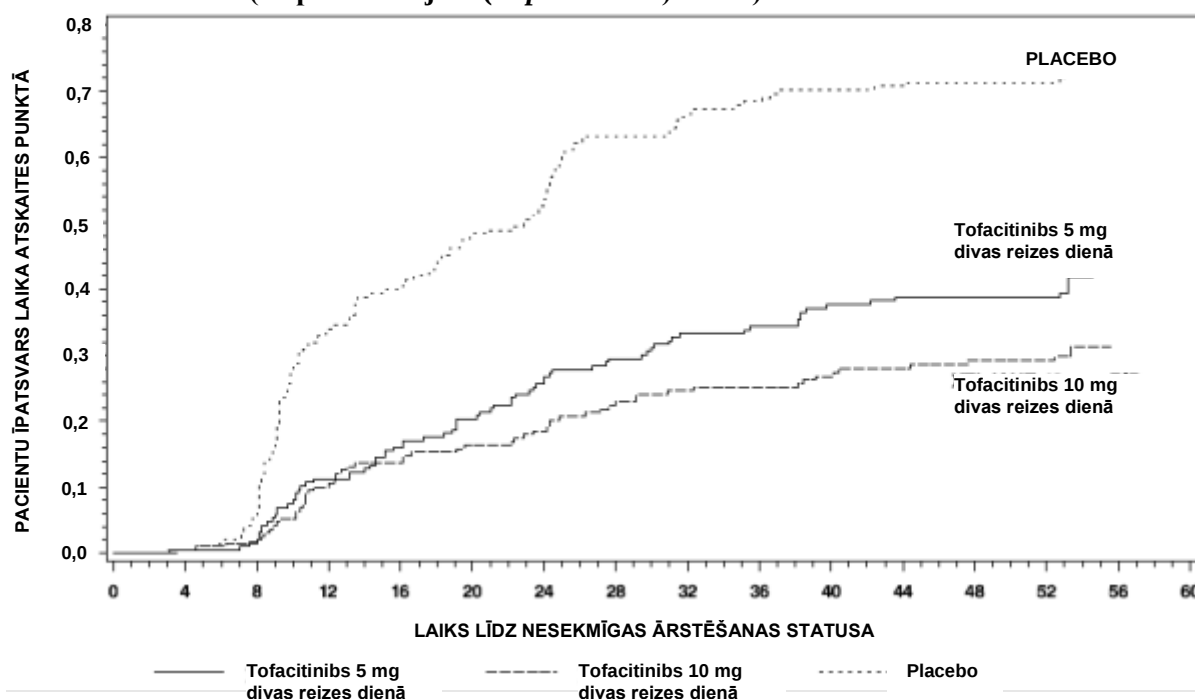
^b. Iekļauti ar TNF inhibitoru iepriekš neārstēti pacienti.

^c. Gļotādas endoskopiskā izskata uzlabošanās tika definēta kā Meijo endoskopijas apakšskalas punktu skaits 0 (normāls stāvoklis vai neaktīva slimība) vai 1 (eritēma, samazināts asinsvadu tīkls).

^d. Ilgstoša remisija bez kortikosteroīdu lietošanas tika definēta kā atrašanās remisijas stadijā bez kortikosteroīdu lietošanas vismaz 4 nedēļas pirms vizītes gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā.

Pacientu ar neefektīvu ārstēšanu īpatsvars abās tofacitiniba grupās bija mazāks nekā placebo grupā visos laika atskaites punktos, sākot ar 8. nedēļu, kas bija pirmais laika atskaites punkts, kurā tika novērtēta neseismīga ārstēšana, kā redzams 2. attēlā.

2. attēls. Laiks līdz ārstēšanas efekta zaudēšanai uzturošās terapijas pētījumā OCTAVE Sustain (Kaplāna-Meijera (Kaplan-Meier) līknes)



$p < 0,0001$ grupai, kurā lietoja tofacitiniba 5 mg devu divas reizes dienā, salīdzinot ar placebo grupu.

$p < 0,0001$ grupai, kurā lietoja tofacitiniba 10 mg devu divas reizes dienā, salīdzinot ar placebo grupu.

BID = divas reizes dienā.

Neefektīva ārstēšana tika definēta kā Meijo skalas punktu skaita paaugstināšanās par ≥ 3 punktiem no uzturošās terapijas pētījuma sākuma stāvokļa, ko papildina rektālas asiņošanas apakšskalas punktu skaita paaugstināšanās par ≥ 1 punktu un endoskopijas apakšskalas punktu skaita paaugstināšanās par ≥ 1 punktu, iegūstot absolūto endoskopijas apakšskalas punktu skaitu ≥ 2 , kad ārstēšana pētījumā ir veikta vismaz 8 nedēļas.

Ar veselību saistītie un dzīves kvalitātes rezultāti

Indukcijas terapijas pētījumos (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) tofacitiniba 10 mg devas lietošana divas reizes dienā uzrādīja labāku rādītāju uzlabošanu no sākuma stāvokļa pēc Fiziskās un garīgās veselības komponentu skalas (PCS – *Physical Component Summary*, MCS – *Mental Component Summary*) punktiem un pēc visiem 8 dzīves kvalitātes anketas SF-36 komponentiem, salīdzinot ar placebo lietošanu. Uzturošās terapijas pētījumā (OCTAVE Sustain) 24. un 52. nedēļā tofacitiniba 5 mg devas lietošana divas reizes dienā vai tofacitiniba 10 mg devas lietošana divas reizes dienā uzrādīja labāku stāvokļa uzlabošanās saglabāšanos pēc PCS un MCS skalas punktiem un pēc visiem 8 dzīves kvalitātes anketas SF-36 komponentiem, salīdzinot ar placebo lietošanu.

Indukcijas terapijas pētījumos (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) 8. nedēļā tofacitiniba 10 mg devas lietošana divas reizes dienā uzrādīja labāku rādītāju uzlabošanu no sākuma stāvokļa kopumā un pēc 4 Iekaisīgās zarnu slimības aptaujas (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* — IBDQ) komponentu punktiem (zarnu trakta simptomi, sistēmiska funkcija, emocionālā un sociālā funkcija), salīdzinot ar placebo lietošanu. Uzturošās terapijas pētījumā (OCTAVE Sustain) 24. un 52. nedēļā tofacitiniba 5 mg devas lietošana divas reizes dienā vai tofacitiniba 10 mg devas lietošana divas reizes dienā uzrādīja labāku stāvokļa uzlabošanās saglabāšanos kopumā un pēc 4 IBDQ aptaujas komponentu punktiem, salīdzinot ar placebo lietošanu.

Rezultātu uzlabošanās tika novērota arī pēc EuroQoL 5 dimensiju (EQ-5D) aptaujas un dažādiem Darba ražīguma un aktivitātes traucējumu (*Work Productivity and Activity Impairment* — WPAI-UC) aptaujas komponentiem gan indukcijas terapijas, gan uzturošās terapijas pētījumos, salīdzinot ar placebo lietošanu.

Atklāts pētījuma pagarinājums (OCTAVE Open)

Pacienti, kuri nerasniedza klīnisko atbildes reakciju vienā no indukcijas terapijas pētījumiem (OCTAVE Induction 1 vai OCTAVE Induction 2) pēc 8 nedēļu ilgas tofacitiniba 10 mg devas lietošanas divas reizes dienā, varēja iesaistīties atklātā pētījuma pagarinājumā (OCTAVE Open). Lietojot tofacitiniba 10 mg devu divas reizes dienā vēl 8 nedēļas pētījumā OCTAVE Open, 53% (154/293) pacientu sasniedza klīnisko atbildes reakciju un 14% (42/293) pacientu sasniedza remisiju.

Tiem pacientiem, kuri sasniedza klīnisko atbildes reakciju 1 indukcijas terapijas pētījumā (OCTAVE Induction 1 vai OCTAVE Induction 2), kurā viņi lietoja tofacitiniba 10 mg devu divas reizes dienā, bet nerasniedza ārstēšanas efektu, kad viņu deva tika samazināta, lietojot tofacitinibu 5 mg divas reizes dienā, vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas pētījumā OCTAVE Sustain (t. i., pacienti tika randomizēti placebo saņemšanai), deva tika palielināta, lietojot tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā. 8 nedēļas lietojot tofacitiniba 10 mg devas divas reizes dienā pētījumā OCTAVE Open, remisiju sasniedza 35% (20/58) pacientu, kuri saņēma tofacitiniba 5 mg devu divas reizes dienā pētījumā OCTAVE Sustain, un 40% (40/99) pacientu, kuri pārtrauca devas lietošanu pētījumā OCTAVE Sustain. Pētījuma OCTAVE Open 12. mēnesī remisiju sasniedz attiecīgi 52% (25/48) un 45% (37/83) šo pacientu.

Turklāt pētījuma OCTAVE Open 12. mēnesī 74% (48/65) pacientu, kuri pētījuma OCTAVE Sustain beigās sasniedza remisiju, lietojot tofacitiniba 5 mg devu divas reizes dienā vai tofacitiniba 10 mg devu divas reizes dienā, saglabājās remisijas stāvoklis, saņemot tofacitiniba 5 mg devu divas reizes dienā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījuma rezultātus par tofacitinibu vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar juvenilo idiopātisko artrītu un čūlaino kolītu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tofacitiniba FK profilu raksturo ātra uzsūkšanas (plazmas koncentrācijas maksimums tiek sasniegts 0,5–1 stundas laikā), ātra eliminācija (pusperiods ~3 stundas) un devai proporcionāla sistēmiskās iedarbības paaugstināšanās. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 24–48 stundu laikā ar nenozīmīgu uzkrāšanos, lietojot divas reizes dienā.

Uzsūkšanās un izkliede

Tofacitinibs labi uzsūcas, ar perorālo biopieejamību 74%. Tofacitiniba vienlaicīga lietošana ar augsta tauku satura maltīti neradīja izmaiņas AUC, savukārt C_{max} samazinājās par 32%. Klīniskajos pētījumos tofacitinibu lietoja neatkarīgi no maltītēm.

Pēc intravenozas ievadīšanas izklijes tilpums ir 87 litri. Aptuveni 40% tofacitiniba asinsrites cirkulācijā ir piesaistīti proteīniem plazmā. Tofacitinibs galvenokārt piesaistās albumīnam, un nav liecību, ka tas piesaistītos α 1-skābes glikoproteīnam. Tofacitinibs vienādi izklijējās starp eritrocītiem un plazmu.

Biotransformācija un eliminācija

Tofacitiniba klīrensa mehānisms ir aptuveni 70% aknu metabolisms un 30% neizmainīto zāļu izvadīšana caur nierēm. Tofacitiniba metabolisms galvenokārt notiek ar CYP3A4 starpniecību ar nelielu metabolismu CYP2C19 ietekmē. Radioiezīmētā pētījumā cilvēkiem vairāk nekā 65% no kopējās radioaktivitātes cirkulācijā radīja aktīvā viela, un atlikušie 35% attiecās uz 8 metabolītiem, no kuriem katrs sastādīja mazāk nekā 8% no kopējās radioaktivitātes. Visi metabolīti tika novēroti dzīvnieku sugās un tiek paredzēts, ka tiem ir vairāk nekā 10 reizes mazāka iedarbība nekā tofacitinībam attiecībā uz JAK1/3 inhibīciju. No cilvēkiem ņemtus paraugos netika atrasti pierādījumi par stereokonvertāciju. Tofacitiniba farmakoloģiskā aktivitāte piemīt zāļu neizmainītajai molekulai. Tofacitinibs nav CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4) inhibitors vai inducētājs un nav UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 un UGT2B7)

inhibitors. *In vitro* tofacitinibs ir MDR1 substrāts, bet nav krūts vēža rezistences proteīna (BCRP), OATP1B1/1B3 vai OCT1/2 substrāts, un nav MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 vai MRP inhibitors klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Farmakokinētika pacientiem

CYP enzīmu enzimatiskā aktivitāte RA pacientiem ir samazināta hroniska iekaisuma dēļ. RA pacientiem tofacitiniba perorālais klīrenss laika gaitā nemainās, kas norāda, ka tofacitiniba terapija nenormalizē CYP enzīmu aktivitāti.

Populācijas FK analīze RA pacientiem norādīja, ka tofacitiniba sistēmiskā iedarbība (AUC) ķermeņa masas galējos gadījumos (40 kg, 140 kg) bija līdzīga (5% robežās), kāda tā bija 70 kg smagam pacientam. Tika noteikts, ka gados vecākiem pacientiem 80 gadu vecumā bija par 5% augstāks AUC salīdzinājumā ar vidējo vecumu 55 gadi. Tika noteikts, ka sievietēm AUC ir par 7% zemāks nekā vīriešiem. Pieejamie dati arī uzrādīja, ka nav ievērojamas atšķirības tofacitiniba AUC starp baltās rases, melnās rases un aziātu pacientiem. Tika novērota aptuveni lineāra attiecība starp ķermeņa masu un izkļiedes tilpumu, radot augstāku maksimālo (C_{max}) un zemāku minimālo (C_{min}) koncentrāciju vieglākos pacientos. Tomēr šī atšķirība netiek uzskatīta par klīniski būtisku. Aprēķinātā variācija starp pētāmajām personām (variācijas procentuālais koeficients) tofacitiniba AUC vērtībā ir aptuveni 27%.

Populācijas FK analīzes rezultāti pacientiem ar aktīvu PsA vai vidēji smagu līdz smagu aktīvu ČK bija atbilstoši RA pacientu rezultātiem.

Nieru darbības traucējumi

Personām ar viegliem (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min), vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min) un smagiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem bija attiecīgi par 37%, 43% un 123% lielāks AUC salīdzinājumā ar personām ar normālu nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Personām ar nieru slimību beigu stadijā (ESRD, *end-stage renal disease*) dialīzes veikšana relatīvi maz ietekmēja kopējo tofacitiniba klīrensu. Pēc vienas 10 mg devas vidējais AUC personām ar ESRD, balstoties uz koncentrāciju, kas izmērīta dienā, kad netika veikta dialīze, bija aptuveni par 40% (90% ticamības intervāls: 1,5–95%) augstāks salīdzinājumā ar personām ar normālu nieru darbību. Klīniskajos pētījumos tofacitinibs netika izvērtēts pacientiem ar kreatinīna klīrensa vērtību (kas noteikta pēc Kokrofta-Golta formulas), kas mazāka par 40 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Personas ar viegliem (A klase pēc *Child Pugh*) un vidēji smagiem (B klase pēc *Child Pugh*) aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi par 3% un 65% augstāks AUC salīdzinājumā ar personām ar normālu aknu darbību. Klīniskajos pētījumos tofacitinibs netika izvērtēts pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child Pugh*) aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu) vai pacientiem, kuri tika noteikti kā pozitīvi uz B vai C hepatītu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos tika novērota ietekme uz imūnsistēmu un hematopoētisko sistēmu, kas tiek uzskatīta par tofacitiniba farmakoloģisko īpašību (JAK inhibīcijas) izraisītu. Sekundārā imūnsupresijas ietekme, kā bakteriālās un vīrusu infekcijas un limfoma, tika novērota klīniski nozīmīgās devās. Limfoma tika novērota 3 no 8 pieaugušiem pērtiķiem 6 vai 3 reizes pie klīniskas tofacitiniba iedarbības koncentrācijas (nesaistīto zāļu AUC cilvēkos pie devas 5 mg vai 10 mg divas reizes dienā) un 0 no 14 pusaugu pērtiķiem pie iedarbības līmeņa, kas 5 vai 2,5 reizes pārsniedza 5 mg vai 10 mg divas reizes dienā lietotas devas klīnisko koncentrāciju. Iedarbība pērtiķiem koncentrācijā, kurā netika novērotas nevēlamas blakusparādības (NOAEL, *no observed adverse effect level*), limfomu gadījumā bija aptuveni 1 vai 0,5 reizes lielāka par 5 mg vai 10 mg divas reizes dienā lietotas devas klīniskās iedarbības koncentrāciju. Citas atrades devās, kas pārsniedza cilvēku iedarbības koncentrācijas, ietvēra ietekmi uz aknu un kuņģa-zarnu trakta sistēmām.

Pamatojoties uz gēnu mutāciju un hromosomu izmaiņu pārbaužu sēriju rezultātiem, kas veikti *in vitro* un *in vivo*, tofacitinibs nav mutagēns vai genotoksisks.

Tofacitiniba kancerogēnā ietekme tika novērtēta 6 mēnešu ilgos rasH2 transgēnisku peļu kancerogenitātes un 2 gadu ilgos žurku kancerogenitātes pētījumos. Tofacitinibs nebija kancerogēns pelēm iedarbības līmenī, kas 38 vai 19 reizes pārsniedza 5 mg vai 10 mg divas reizes dienā lietotas devas klīniskās iedarbības līmeni. Žurkām tika novēroti labdabīgi sēklinieku intersticiālo (Leidiga) šūnu audzēji: labdabīgi Leidiga šūnu audzēji žurkām nav saistīti ar Leidiga šūnu audzēju risku cilvēkiem. Hibernomas (brūno taukaudu ļaundabīgās slimības) tika novērotas žurku mātītēm iedarbības koncentrācijā, kas bija vismaz 83 vai 41 reizi lielāka par 5 mg vai 10 mg divas reizes dienā lietotas devas klīniskās iedarbības koncentrāciju. Žurku mātītēm tika novērotas labdabīgas timomas koncentrācijā, kas 187 vai 94 reizes pārsniedza 5 mg vai 10 mg divas reizes dienā lietotas devas klīnisko koncentrāciju.

Tika noteikts, ka tofacitinibs ir teratogēns žurkām un trušiem, un tam ir ietekme uz žurku mātīšu fertilitāti (samazināts grūtniecību skaits; samazināts dzelteno ķermeņu, implantācijas un izdzīvojošo augļu skaits, un palielināts agrīnu resorbciju skaits), atnešanos un peri/postnatālo attīstību. Tofacitinibam nebija ietekmes uz tēviņu fertilitāti, spermatozoīdu kustīgumu vai spermatozoīdu koncentrāciju. Tofacitinibs izdalās laktējošu žurku pienā 1 līdz 8 stundas pēc devas ievadīšanas koncentrācijā, kas ir aptuveni 2 reizes lielāka par koncentrāciju serumā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

mikrokristāliskā celuloze
laktozes monohidrāts
kroskarmelozes nātrijs sāls
magnija stearāts

Tabletes apvalks

hipromeloze 6cP (E464)
titāna dioksīds (E171)
laktozes monohidrāts
makrogols 3350
triacetīns (E1518)
FD&C zilā Nr. 2/indigo karmīna alumīnija laka (E132) (tikai 10 mg stiprumam)
FD&C zilā Nr. 1/briljantzilā FCF alumīnija laka (E133) (tikai 10 mg stiprumam)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā pudelītē un/vai blisterī, lai pasargātu no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

XLJANZ 5 mg apvalkotās tabletes

ABPE pudele ar silīcija dioksīda gela desikantu un bērniem neatveramu vāciņu, iepakojumā 60 vai 180 apvalkotās tabletes.

Alumīnija folijas/PVH pamatnes alumīnija folijas blisteris, kas satur 14 apvalkotās tabletes. Katrā iepakojumā 56, 112 vai 182 apvalkotās tabletes.

XLJANZ 10 mg apvalkotās tabletes

ABPE pudele ar silīcija dioksīda gela desikantu un bērniem neatveramu vāciņu, iepakojumā 60 vai 180 apvalkotās tabletes.

Alumīnija folijas/PVH pamatnes alumīnija folijas blisteris, kas satur 14 apvalkotās tabletes. Katrā iepakojumā 56, 112 vai 182 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 22. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Xeljanz ieviešanas tirgū katrā dalībvalstī RAĪ ar valsts kompetento iestādi ir jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, tajā skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas kārtību, kā arī jebkuriem citiem ar programmu saistītiem aspektiem.

Programmas galvenais mērķis ir palielināt informētību par zāļu riskiem, it īpaši attiecībā uz nopietnām infekcijām, *herpes zoster*, tuberkulozi (TB) un citām oportūnistiskām infekcijām, ļaundabīgiem audzējiem, kuņģa-zarnu trakta perforāciju, intersticiālu plaušu slimību, un izmainītiem laboratoriskiem rādītājiem.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Xeljanz tiek tirgots, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri varētu parakstīt vai lietot Xeljanz, ir piekļuve/viņi tiek nodrošināti ar šādiem izglītojošiem materiāliem:

- Izglītojošie materiāli ārstam,
- Informācija pacientam.

- **Izglītojošiem materiāliem ārstam** jāsaturs:
 - Zāļu apraksts,
 - Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem,
 - KontROLSaraksts ārstam,
 - Pacienta brīdinājuma kartīte,
 - atsauce uz tīmekļa vietni ar izglītojošiem materiāliem un pacienta brīdinājuma kartīti.
- **Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem** saturēs šādus pamatelementus:
 - attiecīgo informāciju par pRMP iekļautajiem drošuma apsvērumiem (piemēram, nopietnība, smagums, biežums, sākuma laiks, blakusparādību atgriezeniskums, kā piemērojams),
 - ziņas par pRMP iekļautajiem drošuma apsvērumiem populācijā ar lielāku risku (t.i., kontraindikācijas, riska faktori, paaugstināts mijiedarbības risks ar noteiktām zālēm),
 - sīkāku informāciju par to, kā samazināt pRMP minētos drošuma apsvērumus, izmantojot atbilstošu uzraudzību un pārvaldību (t.i., ko darīt, ko nedarīt, un kuri, visticamāk, tiks ietekmēti atbilstoši dažādiem scenārijiem, piemēram, kad ierobežot vai pārtraukt parakstīšanu/lietošanu, kā lietot zāles, kad palielināt/samazināt devu atbilstoši laboratoriskiem rādītājiem, pazīmēm un simptomiem),
 - galveno vēstījumu, kas jānodod pacientiem konsultācijas laikā,
 - norādījumus par to, kā rīkoties iespējamo blakusparādību gadījumā,
 - informāciju par BSRBR, ARTIS, RABBIT un BIODABASER RA reģistriem un ČK reģistriem un sadarbības nozīmīgumu.
- **KontROLSaraksts ārstam** saturēs šādu galveno informāciju:
 - izmeklējumu sarakstu, kas jāveic pacienta sākotnējā skrīninga laikā,
 - vakcinācijas kursu, kas jāpabeidz pirms ārstēšanas uzsākšanas,
 - blakusslimības, kuru gadījumā jāievēro piesardzība, lietojot Xeljanz, un nosacījumus, kādos Xeljanz nedrīkst lietot,
 - sarakstu ar vienlaicīgi lietotām zālēm, kas nav saderīgas ar Xeljanz terapiju,
 - nepieciešamību ar pacientu izrunāt riskus, kas saistīti ar Xeljanz lietošanu, it īpaši attiecībā uz infekcijām, *herpes zoster*, tuberkulozi (TB) un citām oportūnistiskām infekcijām, ļaundabīgiem audzējiem, kuņģa-zarnu trakta perforāciju, intersticiālu plaušu slimību, un izmainītiem laboratoriskiem rādītājiem,
 - nepieciešamību uzraudzīt jebkuras laboratorisko noviržu pazīmes un simptomus, lai agrīni identificētu iepriekšminētos riskus.
- **Pacienta brīdinājuma kartīte** saturēs šādus galvenos vēstījumus:
 - informatīvu brīdinājumu jebkurai pacientu ārstējošam veselības aprūpes speciālistam, tajā skaitā neatliekamās palīdzības gadījumā, par to, ka pacients lieto Xeljanz,
 - ka ārstēšana ar Xeljanz var palielināt infekciju risku un nemelanomas ādas vēža risku,
 - ka pacientiem jāinformē veselības aprūpes speciālisti, ja viņi plāno saņemt jebkādu vakcīnu vai plāno grūtniecību,
 - pazīmes vai simptomus sekojošiem drošuma apsvērumiem, un kad meklēt palīdzību pie veselības aprūpes speciālistiem: infekcijas, *herpes zoster* reaktivācija, nemelanomas ādas vēzis, paaugstināts transamināžu līmenis un zāļu izraisīta aknu bojājuma iespējamība, kuņģa-zarnu trakta perforācija, intersticiāla plaušu slimība, palielināta imūnsupresija, lietojot vienlaicīgi ar bioloģiskiem līdzekļiem un imūnsupresantiem, tajā skaitā B limfocītus noārdošiem aģentiem, paaugstināts blakusparādību rašanās risks, lietojot XELJANZ vienlaicīgi ar MTX, paaugstināta XELJANZ iedarbība, lietojot vienlaicīgi ar CYP3A4 un CYP2C19 inhibitoriem, ietekme uz grūtniecību un augli, lietošana barošanas ar krūti periodā, ietekme uz vakcinācijas efektivitāti un dzīvu/novājunātu vakcīnu lietošanu,
 - zāļu izrakstītāja kontaktinformāciju.
- **Centralizētā tīmekļa vietne** saturēs:
 - izglītojošos materiālus elektroniskā formātā,
 - pacienta brīdinājuma kartīti elektroniskā formātā.

- **Informācijai pacientam** jā satur:
 - Lietošanas instrukcija,
 - Pacienta brīdinājuma kartīte.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE 5 MG BLISTERU IEPAKOJUMAM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

XELJANZ 5 mg apvalkotās tabletes
tofacitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg tofacitiniba (tofacitiniba citrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes
112 apvalkotās tabletes
182 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1178/003 56 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1178/004 182 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1178/014 112 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

XELJANZ 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

5 MG APVALKOTO TABLEŠU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

XELJANZ 5 mg tabletes
tofacitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (RAĪ logo veidā)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P, O, T, C, Pk, S, Sv

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**MARĶĒJUMS 5 MG PUDELES TIEŠAJAM IEPAKOJUMAM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

XELJANZ 5 mg apvalkotās tabletes
tofacitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg tofacitiniba (tofacitiniba citrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1178/001 60 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1178/002 180 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

XELJANZ 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE 10 MG BLISTERU IEPAKOJUMAM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

XELJANZ 10 mg apvalkotās tabletes
tofacitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 10 mg tofacitiniba (tofacitiniba citrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes
112 apvalkotās tabletes
182 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1178/007 56 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1178/008 112 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1178/009 182 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

XELJANZ 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

10 MG APVALKOTO TABLEŠU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

XELJANZ 10 mg tabletes
tofacitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (RAĪ logo veidā)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P, O, T, C, Pk, S, Sv

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**MARKĒJUMS 10 MG PUDELES TIEŠAJAM IEPAKOJUMAM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

XELJANZ 10 mg apvalkotās tabletes
tofacitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 10 mg tofacitiniba (tofacitiniba citrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1178/005- 60 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1178/006- 180 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

XELJANZ 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam
XELJANZ 5 mg apvalkotās tabletes
XELJANZ 10 mg apvalkotās tabletes
tofacitinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai lietošanas instrukcijai ārsts Jums iedos arī pacienta brīdinājuma kartīti, kas satur svarīgu drošuma informāciju, kas Jums jāzina pirms XELJANZ lietošanas un XELJANZ lietošanas laikā. Glabājiet šo pacienta brīdinājuma kartīti pie sevis.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir XELJANZ un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms XELJANZ lietošanas
3. Kā lietot XELJANZ
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt XELJANZ
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir XELJANZ un kādam nolūkam to lieto

XELJANZ ir zāles, kas satur aktīvo vielu tofacitinibu.

XELJANZ lieto šādu iekaisuma slimību ārstēšanai:

- reimatoīdais artrīts;
- psoriātiskais artrīts;
- čūlainais kolīts.

Reimatoīdais artrīts

XELJANZ lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar vidēji smagu līdz smagu aktīvu reimatoīdo artrītu – ilgstošu slimību, kas galvenokārt izraisa sāpes un pietūkumu locītavās.

XELJANZ lieto kopā ar metotreksātu, ja iepriekšējā reimatoīdā artrīta terapija nav bijusi pietiekama vai labi panesama. XELJANZ var lietot arī vienu pašu gadījumos, kad ārstēšana ar metotreksātu nav panesama vai metotreksāta lietošana nav ieteicama.

Ir pierādīts, ka XELJANZ, lietojot vienu pašu vai kopā ar metotreksātu, samazina sāpes un locītavu pietūkumu un uzlabo spēju veikt ikdienas darbības.

Psoriātiskais artrīts

XELJANZ lieto, lai ārstētu slimību, ko sauc par psoriātisko artrītu. Tā ir locītavu iekaisuma slimība, ko bieži pavada psoriāze. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, Jūs vispirms psoriātiskā artrīta ārstēšanai saņemsiet citas zāles. Ja pret šīm zālēm neveidosies pietiekama atbildes reakcija vai Jums būs šo zāļu nepanesība, Jums var nozīmēt XELJANZ, lai samazinātu psoriātiskā artrīta pazīmes un simptomus un uzlabotu Jūsu spēju veikt ikdienas aktivitātes.

XELJANZ lieto kopā ar metotreksātu, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar aktīvu psoriātisko artrītu.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir iekaisīga resnās zarnas slimība. XELJANZ lieto, lai mazinātu čūlainā kolīta pazīmes un simptomus, ja Jums nebija pietiekama atbildes reakcija uz iepriekšēju čūlainā kolīta ārstēšanu vai bija šīs terapijas nepanesība.

2. Kas Jums jāzina pirms XELJANZ lietošanas

Nelietojiet XELJANZ šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tofacitinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga infekcija, piemēram, infekcija asinsritē vai aktīva tuberkuloze;
- ja Jūs esat informēts, ka Jums ir smagas aknu slimības, ieskaitot cirozi (aknu rētošanos);
- ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti.

Nelietojiet XELJANZ 10 mg divas reizes dienā, ja uz Jums attiecas kāds no šiem stāvokļiem:

- Jūs lietojat kombinētos hormonālos kontracepcijas līdzekļus vai hormonu aizstājterapiju;
- Jums ir sirds mazspēja (ja sirds nedarbojas tik labi, kā vajadzētu);
- Jums ir bijuši asins recekļi vēnās;
- Jums ir vēzis;
- Jums ir paredzēta vai nesen bijusi liela operācija.

Ja Jums ir šaubas par jebkuru iepriekš sniegto informāciju, lūdzu, sazinieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms XELJANZ lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jūs uzskatāt, ka Jums ir infekcija vai ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, svīšana, drebuļi, muskuļu sāpes, klepus, aizdusa, gļotu parādīšanos vai izmaiņas gļotās, ķermeņa masas zudums, silta, apsārtusi vai sāpīga āda vai čūlas uz ķermeņa, grūtbības vai sāpes norijot, caureja vai sāpes vēderā, dedzinoša sajūta urinējot vai biežāka urinēšana nekā parasti, ļoti liela noguruma sajūta;
- ja Jums ir kāda slimība, kas palielina Jūsu iespēju inficēties (piemēram, diabēts, HIV/AIDS vai vāja imūnsistēma);
- ja Jums ir jebkāda infekcija, ja Jums tiek ārstēta jebkāda infekcija vai arī Jums ir infekcijas, kas regulāri atkārtojas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs jūtaties slikti. XELJANZ var samazināt ķermeņa spēju reaģēt uz infekcijām, un tas var pasliktināt esošu infekciju vai palielināt iespēju iegūt jaunu infekciju;
- ja Jums ir vai agrāk ir bijusi tuberkuloze vai esat nonācis ciešā kontaktā ar kādu personu, kurai ir tuberkuloze. Jūsu ārsts pirms XELJANZ lietošanas uzsākšanas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkuloze, un var veikt atkārtotu pārbaudi ārstēšanas laikā;
- ja Jums ir jebkāda hroniska plaušu slimība;
- ja Jums ir aknu slimības;
- ja Jums ir vai ir bijis B hepatīts vai C hepatīts (vīrusu slimība, kas ietekmē aknas). Vīruss var kļūt aktīvs XELJANZ lietošanas laikā. Jūsu ārsts var veikt asins analīzes hepatīta noteikšanai, pirms tiek uzsākta ārstēšana ar XELJANZ vai XELJANZ lietošanas laikā;
- ja Jums kādreiz ir bijis jebkāda vēža veids. XELJANZ var palielināt Jūsu risku saslimt ar noteiktiem vēža veidiem. Ir ziņots, ka pacientiem, kuri lieto XELJANZ, ir bijusi limfoma un citi vēža veidi (piemēram, plaušu vēzis, krūts vēzis, melanoma, prostatas vēzis un aizkuņģa dziedzera vēzis). Ja XELJANZ lietošanas laikā Jums rodas vēzis, Jūsu ārsts izlems, vai pārtraukt XELJANZ lietošanu;
- ja Jums pastāv liela iespējamība saslimt ar ādas vēzi, XELJANZ lietošanas laikā ārsts var ieteikt regulāri veikt ādas pārbaudes;
- ja Jums ir bijis divertikulīts (resnās zarnas iekaisuma paveids) vai kuņģa vai zarnu čūlas (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;

- ja Jūs plānojat vakcināciju, pastāstiet to ārstam. XELJANZ lietošanas laikā nedrīkst saņemt noteikta veida vakcīnas. Pirms XELJANZ lietošanas uzsākšanas Jums ir jāsaņem visas ieteiktās vakcīnas. Jūsu ārsts izlems, vai Jums ir nepieciešama vakcinācija pret *herpes zoster* vīrusu;
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, augsts asinsspiediens vai augsts holesterīna līmenis.

Ir saņemti ziņojumi par pacientiem, kuri ārstēti ar XELJANZ un kuriem ir izveidojušies asins recekļi. Ja Jūs smēķējat, konsultējieties ar ārstu. Viņš/ viņa arī izvērtēs, vai Jūsu ķermeņa masa, vecums vai problēmas, kas saistītas ar pārvietošanos, ietekmēs asins recekļu veidošanās risku.

Papildu novērošanas pārbaudes

Jūsu ārstam ir jāveic Jums asins analīzes pirms XELJANZ lietošanas uzsākšanas un pēc 4 līdz 8 terapijas nedēļām, un tad ik pēc 3 mēnešiem, lai noteiktu, vai Jums nav zems balto asins šūnu(neitrofilu vai limfocītu) skaits vai zems sarkano asins šūnu skaits (anēmija).

Jūs nedrīkstat saņemt XELJANZ, ja Jūsu balto asins šūnu (neitrofilu vai limfocītu) skaits vai sarkano asins šūnu skaits ir pārāk zems. Nepieciešamības gadījumā Jūsu ārsts var uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar XELJANZ, lai samazinātu infekcijas (balto asins šūnu skaits) vai anēmijas (sarkano asins šūnu skaits) risku.

Jūsu ārsts var arī veikt citas pārbaudes, piemēram, noteikt Jūsu holesterīna līmeni asinīs vai novērot Jūsu aknu stāvokli. Jūsu ārstam jāpārbauda Jūsu holesterīna līmenis pēc 8 nedēļām pēc XELJANZ lietošanas uzsākšanas. Jūsu ārstam ir regulāri jāveic Jums aknu pārbaudes.

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem vecumā no 65 gadiem biežāk novēroja infekcijas. Pastāstiet ārstam, tiklīdz pamanāt jebkuras infekcijas pazīmes vai simptomus.

Aziātu izcelsmes pacienti

Japāņu un korejiešu izcelsmes pacientiem ir lielāks jostas rozes sastopamības biežums. Pastāstiet ārstam, ja pamanāt jebkādu sāpīgu pūslīšu uz ādas.

Jums var arī būt augstāks noteiktu plaušu slimību risks. Pastāstiet ārstam, ja pamanāt jebkādas elpošanas grūtības.

Bērni un pusaudži

Nav ieteicams XELJANZ lietot bērniem vai pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem. XELJANZ lietošanas drošums un ieguvums bērniem vai pusaudžiem vēl nav noteikti.

Citas zāles un XELJANZ

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Reimatoīdā artrīta ārstēšanai XELJANZ var lietot kopā ar metotreksātu vai dažreiz vienu pašu. Kopumā mazāk blakusparādību tika novērots, reimatoīdā artrīta ārstēšanai lietojot XELJANZ vienu pašu.

Dažas zāles nedrīkst lietot kopā ar XELJANZ. Tās, lietojot kopā ar XELJANZ, var mainīt XELJANZ koncentrāciju organismā, un XELJANZ devu var nākties mainīt. Pastāstiet ārstam, ja lietojat zāles (iekšķīgi), kas satur jebkuru no sekojošām aktīvajām vielām:

- tādas antibiotiskos līdzekļus kā klaritromicīns un rifampicīns, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai,
- flukonazolu, ketokonazolu, klotrimazolu, itraconazolu un vorikonazolu, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai.

XELJANZ neiesaka lietot kopā ar zālēm, kas nomāc imūnsistēmu, tajā skaitā ar tā saucamajām mērķētajām bioloģiskajām (antivielu) zālēm, kas, piemēram, mazina audzēju nekrozes faktoru, interleikīnu-17, interleikīnu-12/interleikīnu-23, antiintegrinus, kā arī ar spēcīgām ķīmiskām

imūnsistēmu nomācošām zālēm, tajā skaitā ar azatiopriņu, merkaptopurīnu, ciklosporīnu un takrolimu. XELJANZ lietošana kopā ar šīm zālēm var palielināt blakusparādību, tajā skaitā infekciju, risku.

Smagas infekcijas var biežāk rasties cilvēkiem, kuri lieto arī kortikosteroīdus (piemēram, prednizonu).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, XELJANZ lietošanas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc pēdējās devas Jums ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. XELJANZ nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja laikā, kad lietojat XELJANZ, Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties pastāstiet to ārstam.

Ja Jūs lietojat XELJANZ un barojat bērnu ar krūti, Jums ir jāpārtrauc bērna barošana ar krūti, līdz Jūs konsultējaties ar ārstu par XELJANZ lietošanas pārtraukšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

XELJANZ neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

XELJANZ satur laktozi.

Katra XELJANZ 5 mg apvalkotā tablete satur aptuveni 59 mg laktozes un katra XELJANZ 10 mg apvalkotā tablete satur aptuveni 119 mg laktozes. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot XELJANZ

Šīs zāles Jums ir nozīmējis un to lietošanu uzrauga ārsts speciālists, kurš zina, kā ārstēt Jūsu slimību.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Reimatoīdais artrīts

- Ieteicamā deva ir 5 mg divas reizes dienā.

Psoriātiskais artrīts

- Ieteicamā deva ir 5 mg divas reizes dienā.

Čūlainais kolīts

- Ieteicamā deva ir 10 mg divas reizes dienā 8 nedēļas un pēc tam 5 mg divas reizes dienā.
- Ārsts var pieņemt lēmumu par sākotnējās ārstēšanas devas 10 mg divas reizes dienā lietošanas turpināšanu vēl 8 nedēļas (kopā 16 nedēļas), pēc tam lietojot 5 mg divas reizes dienā.
- Ārsts var pieņemt lēmumu pārtraukt lietot XELJANZ, ja XELJANZ Jums neiedarbojas 16 nedēļu laikā.
- Ja pacienti iepriekš čūlainā kolīta ārstēšanai ir lietojuši bioloģiskās zāles (piemēram, zāles, kas bloķē audzēja nekrozes faktora aktivitāti organismā), un šīs zāles nav iedarbojušās, ārsts var pieņemt lēmumu turpināt 10 mg divas reizes dienā nozīmēšanu. Ārsts pateiks, vai tas attiecas uz Jums.
- Ja XELJANZ 5 mg divas reizes dienā uzturošā terapija Jums nerada atbildes reakciju, ārsts var pieņemt lēmumu palielināt devu līdz 10 mg divas reizes dienā.
- Ja Jūsu ārstēšana tiek pārtraukta, ārsts var pieņemt lēmumu to atsākt.

Mēģiniet lietot tableti katru dienu vienā un tajā pašā laikā (vienu tableti no rīta un vienu tableti vakarā).

Jūsu ārsts var samazināt devu, ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi, vai arī Jums ir parakstītas citas noteiktas zāles. Ārsts var arī īslaicīgi vai pilnībā pārtraukt ārstēšanu, ja asins analīzēs tiktu uzrādīts zems balto vai sarkano asins ķermenīšu skaits.

XELJANZ paredzēts iekšķīgai lietošanai. Jūs varat lietot XELJANZ kopā ar uzturu vai bez tā.

Ja esat lietojis XELJANZ vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, **nekavējoties** pastāstiet to ārstam vai farmaceitam.

Ja esat aizmirsis lietot XELJANZ

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti. Lietojiet nākamo tableti parastajā laikā un turpiniet, kā iepriekš nozīmēts.

Ja pārtraucat lietot XELJANZ

Nepārtrauciet lietot XELJANZ bez iepriekšējas konsultācijas ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt smagas, un tām ir vajadzīga medicīniskā aprūpe.

Iespējamās smagās blakusparādības

Retos gadījumos infekcijas var apdraudēt dzīvību.

Ja pamanāt kādu no tālāk norādītajām smagajām blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet ārstam.

Smagu infekciju pazīmes (bieži) var būt:

- drudzis un drebuļi;
- klepus;
- pūslīši uz ādas;
- sāpes vēderā;
- pastāvīgas galvassāpes.

Alerģisku reakciju pazīmes (reti) var būt:

- spiediena sajūta krūtīs;
- sēkšana;
- smags reibonis vai viegls apjukums;
- lūpu, mēles vai rīkles pietūkums;
- nātrene (nieze vai ādas izsitumi).

Vēdera darbības traucējumu pazīmes (retāk: čūlas vai plīsumi kuņģī vai zarnās) var būt:

- drudzis;
- sāpes kuņģī vai vēderā;
- asinis izkārnījumos;
- neizskaidrotas izmaiņas vēdera izejā.

Plīsumi kuņģī vai zarnās visbiežāk rodas cilvēkiem, kuri lieto arī nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus vai kortikosteroīdus (piemēram, prednizolonu).

Citas blakusparādības, kas novērotas XELJANZ lietošanas laikā, ir uzskaitītas zemāk.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem): plaušu infekcija (pneimonija un bronhīts), jostas roze (*herpes zoster*), deguna, rīkles vai elpvada infekcijas (nazofaringīts), gripa, sinusīts, urīnpūšļa infekcija (cistīts), iekaisis kakls (faringīts), paaugstināts muskuļu enzīmu līmenis asinīs (muskuļu darbības traucējumu pazīmes), kuņģa (vēdera) sāpes (kas var rasties no kuņģa gļotādas iekaisuma), vemšana, caureja, nelabuma sajūta (slikta dūša), gremošanas traucējumi, locītavu sastiepums, zems sarkano asins šūnu skaits (anēmija), drudzis, ļoti liels nogurums (pārgurums), pēdu un plaukstu pietūkums, galvassāpes, augsts asinsspiediens (hipertensija), klepus, izsitumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem): tuberkuloze, nieru infekcija, ādas infekcija, *herpes simplex* vai aukstumpumpas (*herpes* infekcija mutē), pazemināts balto asinsķermenīšu skaits, paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs (aknu darbības traucējumu pazīme), paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (iespējama nieru darbības traucējumu pazīme), paaugstināts holesterīna līmenis, ķermeņa masas pieaugums, dehidratācija, muskuļu sastiepums, sāpes muskuļos un locītavās, tendināts, locītavu pietūkums, neparastas sajūtas, slikts miegs, deguna blakusdobumu gļotādas tūska, aizdusa vai grūtības elpot, ādas apsārtums, nieze, tauku palielināšanās aknās, zarnu sienā esošo kabatiņu sāpīgs iekaisums (divertikulīts), vīrusu infekcijas, vīrusu infekcijas zarnās, daži ādas vēža veidi (nemelanomas veidi).

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem): asins infekcija (sepsis), izkaisītā tuberkuloze, kas skar kaulus un citus orgānus, un citas neparastas infekcijas, locītavu infekcijas.

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10000 cilvēkiem): tuberkuloze, kas skar galvas un muguras smadzenes, meningīts.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt XELJANZ

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka uz tabletēm redzamas bojājuma pazīmes (piemēram, tās ir sadrupušas vai mainījušas krāsu).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko XELJANZ satur

XELJANZ 5 mg apvalkotā tablete

- Aktīvā viela ir tofacitinibs.
- Katra 5 mg apvalkotā tablete satur 5 mg tofacitiniba (tofacitiniba citrāta veidā).

- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu), kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts, hipromeloze 6cP (E464), titāna dioksīds (E171), makrogols 3350 un triacetīns (E1518).

XELJANZ 10 mg apvalkotā tablete

- Aktīvā viela ir tofacitinibs.
- Katra 10 mg apvalkotā tablete satur 10 mg tofacitiniba (tofacitiniba citrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu), kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts, hipromeloze 6cP (E464), titāna dioksīds (E171), makrogols 3350, triacetīns (E1518), FD&C zilā Nr. 2/indigo karmīna alumīnija laka (E132) un FD&C zilā Nr. 1/briljantzilā FCF alumīnija laka (E133).

XELJANZ ārējais izskats un iepakojums

XELJANZ 5 mg apvalkotā tablete ir balta un apaļa.

XELJANZ 10 mg apvalkotā tablete ir zila un apaļa.

XELJANZ 5 mg apvalkotās tabletes

Tabletes ir iepakotas blisteros pa 14 tabletēm. Katrs iepakojums satur 56, 112 vai 182 tabletes un katra pudele satur 60 vai 180 tabletes.

XELJANZ 10 mg apvalkotās tabletes

Tabletes ir iepakotas blisteros pa 14 tabletēm. Katrs iepakojums satur 56, 112 vai 182 tabletes un katra pudele satur 60 vai 180 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België /Belgique / Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.