

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

XELJANZ 5 mg filmom obalené tablety  
XELJANZ 10 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### XELJANZ 5 mg filmom obalené tablety

Každá 5 mg filmom obalená tableta obsahuje tofacitinib citrát zodpovedajúci 5 mg tofacitinibu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 59,44 mg laktózy.

### XELJANZ 10 mg filmom obalené tablety

Každá 10 mg filmom obalená tableta obsahuje tofacitinib citrát zodpovedajúci 10 mg tofacitinibu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 118,88 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

### Tofacitinib 5 mg filmom obalené tablety

Biela okrúhla tableta s priemerom 7,9 mm a nápisom „Pfizer“ na jednej strane a „JKI 5“ na druhej.

### Tofacitinib 10 mg filmom obalené tablety

Modrá okrúhla tableta s priemerom 9,5 mm a nápisom „Pfizer“ na jednej strane a „JKI 10“ na druhej.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Reumatoidná artritída

Tofacitinib v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy (RA) u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú na jeden alebo viaceré choroby modifikujúce antireumatické lieky alebo ktorí ich netolerujú. Tofacitinib sa v prípade intolerancie voči MTX alebo vtedy, keď liečba MTX nie je vhodná, môže podávať ako monoterapia (pozri časti 4.4 a 4.5).

## Psoriatická artritída

Tofacitinib v kombinácii s MTX je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú na predchádzajúcu liečbu choroby modifikujúcim antireumatickým liekom (DMARD, disease-modifying antirheumatic drug), alebo ktorí ju netolerujú (pozri časť 5.1).

## Ulcerózna kolitída

Tofacitinib je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (UK), ktorí nedostatočne odpovedali, prestali odpovedať alebo netolerovali konvenčnú liečbu alebo biologický liek (pozri časť 5.1).

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu musia začať špecializovaní lekári so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou ochorení, na ktorých liečbu je tofacitinib indikovaný, a na liečbu musia aj dohliadať.

### Dávkovanie

#### Reumatoidná artritída a psoriatická artritída

Odporúčaná dávka je 5 mg podávaných dvakrát denne.

#### Úprava dávkovania

Pri používaní v kombinácii s MTX sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania.

#### Ulcerózna kolitída

Odporúčaná dávka je 10 mg podávaných perorálne dvakrát denne na indukčnú liečbu počas 8 týždňov a 5 mg podávaných dvakrát denne počas udržiavacej liečby.

Pacientom, ktorí nedosiahli adekvátny prínos liečby do 8. týždňa, sa môže predĺžiť podávanie indukčnej dávky 10 mg dvakrát denne na ďalších 8 týždňov (celkovo 16 týždňov), po ktorých má nasledovať 5 mg dvakrát denne ako udržiavacia liečba. Indukčná liečba tofacitinibom sa má prerušiť u každého pacienta bez dôkazu o prínose tejto liečby do 16. týždňa.

U niektorých pacientov, napríklad tých, u ktorých došlo k zlyhaniu predchádzajúcej liečby s antagonistom tumor nekrotizujúceho faktora (TNF), sa má zvážiť pokračovanie s dávkou 10 mg dvakrát denne počas udržiavacej liečby, aby sa zachoval prínos liečby (pozri časť 5.1).

Pacienti, u ktorých dôjde k zníženiu odpovede na udržiavaciu liečbu tofacitinibom 5 mg dvakrát denne, môžu mať prospech zo zvýšenia dávky tofacitinibu na 10 mg dvakrát denne.

U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu tofacitinibom, možno znížiť dávku kortikosteroidov a/alebo ich možno vysadiť v súlade so štandardnou starostlivosťou.

#### Opakovaná liečba pri ulceróznej kolitíde

Ak sa liečba preruší, je možné zvážiť opätovné začatie liečby tofacitinibom. Ak došlo k strate odpovede, je možné zvážiť opätovnú indukčnú liečbu tofacitinibom 10 mg dvakrát denne. Obdobie prerušenia liečby v klinických skúšaniach trvalo až 1 rok. Liečba môže znovu nadobudnúť účinok do 8 týždňov podávania dávky 10 mg dvakrát denne (pozri časť 5.1).

### Prerušenie a ukončenie dávkovania

Liečba tofacitinibom sa musí prerušiť, ak sa u pacienta objaví závažná infekcia, a to do doby, až kým sa infekcia nezvládne.

Prerušenie dávkovania môže byť potrebné pri manažmente laboratórných abnormalít súvisiacich s dávkou vrátane lymfopénie, neutropénie a anémie. Podľa závažnosti laboratórných abnormalít sa odporúča dočasné prerušenie alebo trvalé ukončenie liečby, ako je opísané v tabuľkách 1, 2 a 3 nižšie (pozri časť 4.4).

Odporúča sa nezačať s dávkovaním u pacientov s absolútnym počtom lymfocytov (ALC, absolute lymphocyte count) nižším ako 750 buniek/mm<sup>3</sup>.

**Tabuľka 1: Nízky absolútny počet lymfocytov**

<b>Nízky absolútny počet lymfocytov (ALC) (pozri časť 4.4)</b>	
<b>Laboratórna hodnota (buniek/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Odporúčanie</b>
ALC vyšší alebo rovný 750	Dávkovanie sa musí zachovať.
ALC 500 - 750	Pri pretrvávajúcom (2 sekvenčné hodnoty v tomto rozsahu pri rutinnom testovaní) poklese v tomto rozsahu sa dávkovanie musí znížiť alebo prerušiť, kým nebude ALC vyšší ako 750.  U pacientov, ktorí užívajú tofacitinib 10 mg dvakrát denne, sa dávkovanie musí znížiť na tofacitinib 5 mg dvakrát denne.  U pacientov, ktorí užívajú tofacitinib 5 mg dvakrát denne, sa dávkovanie musí prerušiť.  Keď je ALC vyšší ako 750, liečba by sa mala obnoviť tak, ako je klinicky vhodné.
ALC nižší ako 500	Ak je laboratórna hodnota potvrdená opakovaným testovaním v rámci 7 dní, dávkovanie sa musí prerušiť.

Odporúča sa nezačať s dávkovaním u pacientov s absolútnym počtom neutrofilov (ANC) nižším ako 1 000 buniek/mm<sup>3</sup>.

**Tabuľka 2: Nízky absolútny počet neutrofilov**

<b>Nízky absolútny počet neutrofilov (ANC) (pozri časť 4.4)</b>	
<b>Laboratórna hodnota (buniek/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Odporúčanie</b>
ANC vyšší ako 1 000	Dávkovanie sa musí zachovať.
ANC 500 – 1 000	Pri pretrvávajúcich (2 sekvenčné hodnoty v tomto rozsahu pri rutinnom testovaní) poklesoch v tomto rozsahu sa dávkovanie musí znížiť alebo prerušiť, kým nebude ANC vyšší ako 1 000.  U pacientov, ktorí užívajú tofacitinib 10 mg dvakrát denne, sa dávkovanie musí znížiť na tofacitinib 5 mg dvakrát denne.  U pacientov, ktorí užívajú tofacitinib 5 mg dvakrát denne, sa dávkovanie musí prerušiť.  Keď je ANC vyšší ako 1 000, liečba by sa mala obnoviť tak, ako je klinicky vhodné.
ANC nižší ako 500	Ak je laboratórna hodnota potvrdená opakovaným testovaním v rámci 7 dní, dávkovanie sa musí prerušiť.

Odporúča sa nezačať s dávkovaním u pacientov s hladinou hemoglobínu nižšou ako 9 g/dl.

**Tabuľka 3: Nízka hladina hemoglobínu**

<b>Nízka hladina hemoglobínu (časť 4.4)</b>	
<b>Laboratórna hodnota (g/dl)</b>	<b>Odporúčanie</b>
Pokles o menej ako 2 g/dl (alebo jemu rovný) a hladina vyššia alebo rovná 9,0 g/dl	Dávkovanie sa musí zachovať.
Pokles o viac ako 2 g/dl alebo hladina nižšia ako 8,0 g/dl (potvrdený opakovaným testovaním)	Dávkovanie sa musí prerušiť, kým sa hladiny hemoglobínu dostanú do normálu.

*Liekové interakcie*

Celková denná dávka tofacitinibu sa musí znížiť o polovicu u pacientov užívajúcich silné inhibítory cytochrómu P450 (CYP) 3A4 (napr. ketokonazol) a u pacientov, ktorí súbežne užívajú 1 alebo viac liekov, ktoré vedú k strednej inhibícii CYP3A4, ako aj silnej inhibícii CYP2C19 (napr. flukonazol) (pozri časti 4.4 a 4.5), nasledujúcim spôsobom:

- Dávkovanie tofacitinibu sa musí znížiť na 5 mg jedenkrát denne u pacientov užívajúcich 5 mg dvakrát denne.
- Dávkovanie tofacitinibu sa musí znížiť na 5 mg dvakrát denne u pacientov užívajúcich 10 mg dvakrát denne.

Osobitné skupiny pacientov*Starší ľudia*

U pacientov vo veku 65 rokov a starších sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania. U pacientov vo veku 75 rokov a starších je k dispozícii iba obmedzené množstvo údajov.

*Porucha funkcie pečene***Tabuľka 4: Úprava dávkovania pri poruche funkcie pečene**

<b>Porucha funkcie pečene</b>	<b>Klasifikácia</b>	<b>Úprava dávkovania</b>
Mierna	Skóre Child Pugh A	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Stredne ťažká	Skóre Child Pugh B	Dávkovanie sa musí znížiť na 5 mg jedenkrát denne, keď je pri normálnej funkcii pečene indikované dávkovanie 5 mg dvakrát denne.  Dávkovanie sa musí znížiť na 5 mg dvakrát denne, keď je pri normálnej funkcii pečene indikované dávkovanie 10 mg dvakrát denne (pozri časť 5.2).
Ťažká	Skóre Child Pugh C	Tofacitinib sa nesmie používať u pacientov ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

**Tabuľka 5: Úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek**

Porucha funkcie obličiek	Klírens kreatinínu	Úprava dávkovania
Mierna	50 – 80 ml/min	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Stredne ťažká	30 – 49 ml/min	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Ťažká	< 30 ml/min	Dávkovanie sa musí znížiť na 5 mg jedenkrát denne, keď je pri normálnej funkcii obličiek indikované dávkovanie 5 mg dvakrát denne.  Dávkovanie sa musí znížiť na 5 mg dvakrát denne, keď je pri normálnej funkcii obličiek indikované dávkovanie 10 mg dvakrát denne.  Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek musia zostať na zníženej dávke aj po hemodialýze (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť tofacitinibu u detí vo veku od 0 rokov do menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tofacitinib sa podáva perorálne s jedlom alebo bez jedla.

U pacientov, ktorí majú problémy s prehĺtaním sa môžu tablety tofacitinibu rozdrviť a užiť s vodou.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívna tuberkulóza (TBC), závažné infekcie, ako je sepsa, alebo oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).
- Ťažká porucha funkcie pečene (pozri časť 4.2).
- Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

Tofacitinib v dávke 10 mg dvakrát denne je kontraindikovaný u pacientov s jedným alebo viacerými nasledujúcimi stavmi:

- užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie alebo hormonálnej substitučnej terapie
- srdcové zlyhávanie
- predchádzajúci venóznym tromboembolizmus, buď hlboká venózna trombóza alebo pľúcna embólia
- vrodené poruchy koagulácie
- malígne nádorové ochorenie
- pacienti podstupujúci závažný chirurgický zákrok.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Kombinácia s inými liečbami

Tofacitinib sa neskúmal a nesmie sa používať v kombinácii s biologickými liekmi ako sú napr. antagonisty TNF, antagonisty interleukínu (IL)-1R, antagonisty IL-6R, monoklonálne protilátky anti-

CD20, antagonisty IL-17, antagonisty IL-12/IL-23, anti-integríny, selektívne ko-stimulačné modulátory a silné imunosupresíva, ako sú azatioprín, 6-merkaptopurín, cyklosporín a takrolimus, pretože hrozí možnosť zvýšenej imunosupresie a zvýšené riziko infekcie.

Pri kombinácii tofacitinibu s MTX bol v porovnaní so tofacitinibom v monoterapii vyšší výskyt nežiaducich udalostí v klinických štúdiách u pacientov s RA.

V klinických štúdiách s tofacitinibom sa neštudovalo použitie tofacitinibu v kombinácii s inhibítormi fosfodiesterázy 4.

### Závažné infekcie

U pacientov užívajúcich tofacitinib boli hlásené závažné a niekedy fatálne infekcie spôsobené bakteriálnymi, mykobakteriálnymi, invazívnymi hubovými, vírusovými alebo ďalšími oportúnnymi patogénmi. Riziko oportúnnych infekcií je vyššie v geografických regiónoch Ázie (pozri časť 4.8). Pacienti s reumatoidnou artritídou, ktorí užívajú kortikosteroidy, môžu byť predisponovaní k vzniku infekcií.

Tofacitinib sa nesmie začať podávať u pacientov s aktívnymi infekciami vrátane lokalizovaných infekcií.

Pred začatím podávania tofacitinibu je potrebné zvážiť riziká a prínosy liečby u pacientov:

- s opakujúcimi sa infekciami,
- s anamnézou závažnej alebo oportúnnej infekcie,
- ktorí obývali alebo navštívili oblasti s endemickými mykózami,
- ktorí majú základné ochorenia, ktoré môžu byť predispozíciou pre infekciu.

Počas liečby tofacitinibom a po nej je nutné pacientov pozorne sledovať ohľadom vývoja prejavov a príznakov infekcie. Liečba sa musí prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia, oportúnná infekcia alebo sepsa. Pacient, u ktorého sa počas liečby tofacitinibom rozvinie nová infekcia, musí podstúpiť rýchle a kompletne diagnostické vyšetrenie vhodné pre imunokompromitovaného pacienta, musí sa začať vhodná antimikrobiálna liečba, a pacienta je potrebné pozorne sledovať.

Keďže je vo všeobecnosti vyšší výskyt infekcií u starších osôb a diabetickej populácie, pri liečbe týchto skupín sa musí postupovať opatrne (pozri časť 4.8).

Riziko infekcie môže byť zvýšené s rastúcim stupňom lymfopénie, a pri hodnotení individuálneho rizika infekcie u pacienta sa musí brať do úvahy počet lymfocytov. Kritériá ukončenia liečby a sledovania pri lymfopénii sú uvedené v časti 4.2.

### Tuberkulóza

Pred začatím podávania tofacitinibu je potrebné zvážiť riziká a prínosy liečby u pacientov:

- ktorí boli vystavení TBC,
- ktorí obývali alebo navštívili oblasti s endemickou TBC.

Pred podaním tofacitinibu a počas podávania musia byť pacienti vyšetrení a testovaní na latentnú alebo aktívnu infekciu podľa príslušných usmernení.

Pacienti s latentnou TBC, ktorých test je pozitívny, musia byť pred podaním tofacitinibu liečení štandardnou antimykobakteriálnou liečbou.

Antituberkulózná liečba sa musí pred podaním tofacitinibu tiež zvážiť u pacientov, ktorých test je negatívny, ale majú v anamnéze latentnú alebo aktívnu TBC a nie je u nich možné potvrdiť adekvátny spôsob liečby; alebo u pacientov, ktorých test je negatívny, ale existujú u nich rizikové faktory pre infekciu TBC. Ako pomoc pri rozhodovaní, či je vhodné začať antituberkulóznou liečbu u individuálneho pacienta, sa odporúča konzultácia s odborným lekárom so skúsenosťami s liečbou

TBC. Pacientov je potrebné pozorne sledovať ohľadom rozvoja prejavov a príznakov TBC, a to aj pacientov s negatívnymi výsledkami testu na latentnú infekciu TBC pred začiatkom liečby.

#### Reaktivácia vírusov

Počas klinických skúšaní tofacitinibu boli pozorované prípady reaktivácie vírusov a reaktivácie herpes vírusu (napr. herpes zoster). U pacientov liečených tofacitinibom sa výskyt herpes zoster zdá byť vyšší u:

- japonských alebo kórejských pacientov.
- pacientov s ALC nižším ako 1 000 buniek/mm<sup>3</sup> (pozri časť 4.2).
- pacientov s dlhodobou RA, ktorí už užívali dva alebo viac biologických chorobu modifikujúcich antireumatických liekov (DMARD).
- pacientov liečených dávkou 10 mg dvakrát denne.

Vplyv tofacitinibu na reaktiváciu chronickej vírusovej hepatitídy nie je známy. Pacienti s pozitívou na hepatitídu typu B alebo C pri skríningu boli z klinických skúšaní vylúčení. Skríning na vírusovú hepatitídu sa musí vykonať pred začiatkom liečby tofacitinibom v súlade s klinickými usmerneniami.

#### Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Pred začiatkom liečby tofacitinibom sa musia zväžiť riziká a prínosy liečby u pacientov so súčasným malígnym ochorením iným ako úspešne vyliečeným nemelanómovým kožným karcinómom (NMSC) alebo jeho anamnézou, alebo pri zvažovaní pokračovania liečby tofacitinibom u pacientov, u ktorých sa vyvinula malignita. Existuje možnosť, že tofacitinib ovplyvňuje obranyschopnosť hostiteľa voči malignitám.

U pacientov liečených tofacitinibom bol pozorovaný výskyt lymfómov. Pacienti s RA, najmä tí s vysoko aktívnym ochorením, môžu mať zvýšené riziko (až niekoľko násobne) vývoja lymfómu oproti všeobecnej populácii. Účinok tofacitinibu na rozvoj lymfómu nie je istý.

V klinických skúšaniach a po uvedení na trh boli pozorované ďalšie typy malígnych ochorení, vrátane, ale bez obmedzenia, rakoviny pľúc, rakoviny prsníka, melanómu, rakoviny prostaty a rakoviny pankreasu.

Účinok tofacitinibu na rozvoj a priebeh malignít nie je známy.

#### Nemelanómová rakovina kože

U pacientov liečených tofacitinibom boli hlásené NMSC. Riziko NMSC môže byť vyššie u pacientov liečených tofacitinibom 10 mg dvakrát denne ako u pacientov liečených 5 mg dvakrát denne.

U pacientov so zvýšeným rizikom vzniku rakoviny kože sa odporúča pravidelné vyšetrenie kože (pozri tabuľku 6 v časti 4.8).

#### Pľúcna embólia

U pacientov užívajúcich tofacitinib sa v klinických skúšaniach a v hláseniach po uvedení lieku na trh zaznamenala pľúcna embólia (PE). Tofacitinib v dávke 10 mg dvakrát denne je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú zvýšené riziko pľúcnej embólie (pozri tiež časť 4.3). Ďalšie rizikové faktory, ktoré sa majú zväžiť u pacientov pri určovaní rizika pľúcnej embólie, sú vyšší vek, obezita, fajčenie a imobilizácia.

#### Intersticiálna choroba pľúc

U pacientov s chronickou chorobou pľúc v anamnéze je tiež potrebná opatrnosť, pretože môžu byť náchylnejší voči infekciám. V klinických skúšaniach RA a po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených tofacitinibom zaznamenali prípady intersticiálnej choroby pľúc (z ktorých niektoré mali fatálne následky), aj keď úloha inhibície Janusovej kinázy (JAK) v týchto prípadoch nie je známa. Je známe, že ázijskí pacienti s RA majú vyššie riziko intersticiálnej choroby pľúc, a preto sa musí



pri liečbe týchto pacientov postupovať s opatrnosťou.

### Gastrointestinálne perforácie

V klinických skúšaní boli hlásené prípady gastrointestinálnych perforácií, aj keď úloha inhibície JAK pri týchto udalostiach nie je známa. Tofacitinib sa musí používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí môžu mať zvýšené riziko gastrointestinálnej perforácie (napr. pacienti s anamnézou divertikulitídy, pacienti so súbežným užívaním kortikosteroidov a/alebo nesteroidných protizápalových liekov). Pacienti s novovzniknutými abdominálnymi prejavmi a príznakmi musia byť ihneď vyšetrení s cieľom včasnej identifikácie gastrointestinálnej perforácie.

### Kardiovaskulárne riziko

Pacienti s RA a PsA majú zvýšené riziko kardiovaskulárnych porúch. U pacientov liečených tofacitinibom musia byť rizikové faktory (napr. hypertenzia, hyperlipidémia) manažované v rámci zvyčajnej štandardnej starostlivosti.

### Pečeňové enzýmy

Liečba tofacitinibom bola u niektorých pacientov spojená so zvýšeným výskytom zvýšenia hladiny pečeňových enzýmov (pozri časť 4.8 vyšetrenia hladiny pečeňových enzýmov). Pri zvažovaní začiatku liečby tofacitinibom u pacientov so zvýšenou hladinou alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) je potrebná opatrnosť, najmä pri začatí liečby v kombinácii s potenciálne hepatotoxickými liekmi, ako je MTX. Po začiatku liečby sa odporúča rutinné sledovanie pečeňových testov a rýchle vyšetrenie príčin akýchkoľvek zvýšení hladiny pečeňových enzýmov, aby sa identifikovali možné prípady liekom vyvolaného poškodenia pečene. Ak existuje podozrenie na liekom vyvolané poruchu funkcie pečene, podávanie tofacitinibu sa musí prerušiť, kým sa táto diagnóza nevytlúči.

### Hypersenzitivita

Po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s podávaním tofacitinibu hlásené prípady hypersenzitivity spôsobenej liekom. Alergické reakcie zahŕňali angioedém a urtikáriu; vyskytli sa závažné reakcie. V prípade výskytu akejkoľvek závažnej alergickej alebo anafylaktickej reakcie musí byť podávanie tofacitinibu okamžite prerušené.

### Parametre laboratórnych vyšetrení

#### *Lymfocyty*

Liečba tofacitinibom bola spojená so zvýšeným výskytom lymfocytopenie v porovnaní s placebom. Počty lymfocytov nižšie ako 750 buniek/mm<sup>3</sup> boli spojené so zvýšeným výskytom závažných infekcií. Neodporúča sa začať liečbu alebo pokračovať v liečbe tofacitinibom u pacientov s potvrdeným počtom lymfocytov nižším ako 750 buniek/mm<sup>3</sup>. Lymfocyty sa musia sledovať na začiatku, a potom každé 3 mesiace. Odporúčané úpravy na základe počtu lymfocytov, pozri časť 4.2.

#### *Neutrofily*

Liečba tofacitinibom bola spojená so zvýšeným výskytom neutropénie (menej ako 2 000 buniek/mm<sup>3</sup>) v porovnaní s placebom. Neodporúča sa začať liečbu tofacitinibom u pacientov s ANC nižším ako 1 000 buniek/mm<sup>3</sup>. ANC sa musí sledovať na začiatku, po 4 až 8 týždňoch liečby, a potom každé 3 mesiace. Odporúčané úpravy na základe ANC, pozri časť 4.2.

#### *Hemoglobín*

Liečba tofacitinibom bola spojená so zníženými hladinami hemoglobínu. Neodporúča sa začať liečbu tofacitinibom u pacientov s hodnotou hemoglobínu nižšou ako 9 g/dl. Hemoglobín sa musí sledovať na začiatku, po 4 až 8 týždňoch liečby, a potom každé 3 mesiace. Odporúčané úpravy na základe hladiny hemoglobínu, pozri časť 4.2.

### *Monitorovanie lipidov*

Liečba tofacitinibom bola spojená so zvýšením lipidových parametrov, ako napríklad celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a HDL cholesterolu. Maximálne účinky boli vo všeobecnosti pozorované do 6 týždňov. Hodnotenie lipidových parametrov sa musí vykonávať 8 týždňov po začiatku liečby tofacitinibom. Pacientom sa má poskytovať starostlivosť podľa klinických usmernení pre kontrolu hyperlipidémie. Zvýšenie celkového cholesterolu a LDL cholesterolu spojené s tofacitinibom môže byť znížené na hladiny pred liečbou pomocou liečby statínmi.

### Očkovania

Pred začatím liečby tofacitinibom sa odporúča, aby mali všetci pacienti aktualizované všetky očkovania v súlade so súčasnými očkovacími usmerneniami. Odporúča sa nepodávať živé očkovacie látky súbežne s tofacitinibom. Rozhodnutie o použití živých očkovacích látok pred začatím liečby tofacitinibom musí zohľadniť už existujúcu imunosupresiu u daného pacienta.

Profylaktické očkovanie proti vírusu zoster sa musí zväziť v súlade s očkovacími usmerneniami. Zvláštna pozornosť sa musí venovať pacientom s dlhodobou RA, ktorí už dostávali dva alebo viac biologických DMARD. Ak sa podá živá očkovacia látka vírusu zoster, musí sa podať len pacientom so známou anamnézou ovčích kiahní alebo takým, ktorí sú séropozitívni na vírus varicella zoster (VZV). Ak sa anamnéza ovčích kiahní považuje za pochybnú alebo nespoľahlivú, odporúča sa testovať na prítomnosť protilátok proti VZV.

Očkovanie živými očkovacími látkami musí prebehnúť aspoň 2 týždne, ale radšej 4 týždne, pred začiatkom liečby tofacitinibom alebo v súlade so súčasnými očkovacími usmerneniami ohľadom imunomodulačných liekov. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými očkovacími látkami na pacientov užívajúcich tofacitinib.

### Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

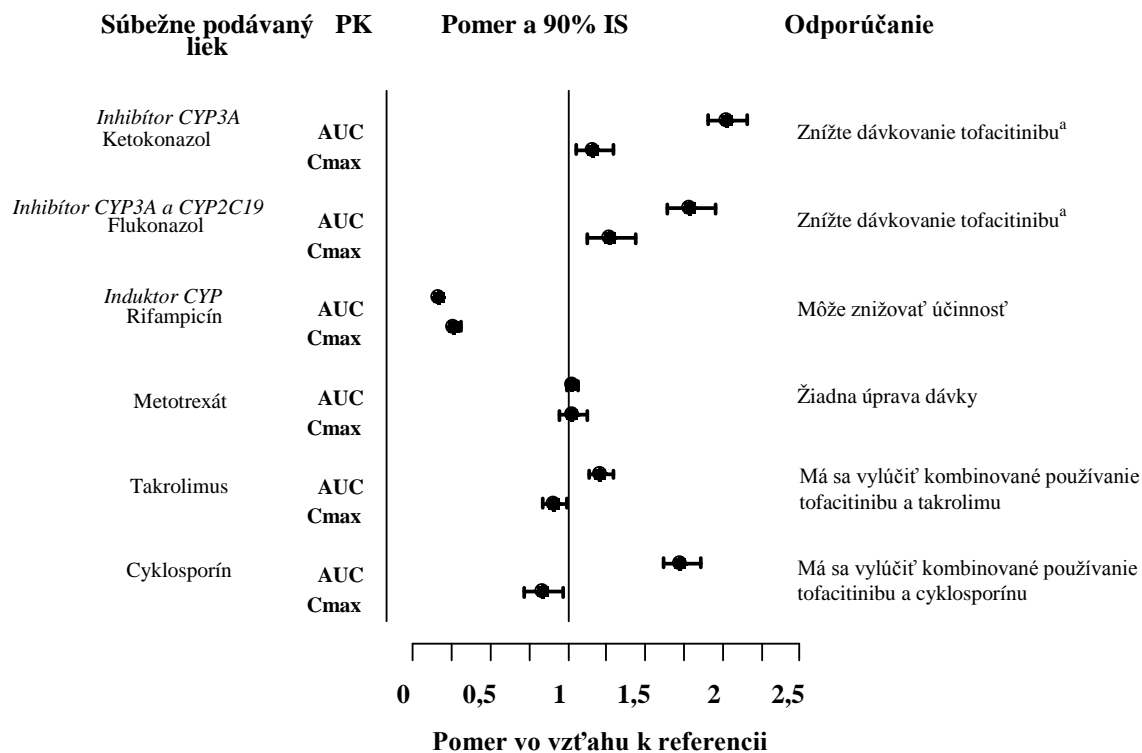
### Možnosť, že iné lieky ovplyvnia farmakokinetiku (PK, pharmacokinetics) tofacitinibu

Keďže sa tofacitinib metabolizuje cez CYP3A4, interakcia s liekmi, ktoré inhibujú alebo indukujú CYP3A4, je pravdepodobná. Expozícia tofacitinibu je zvýšená, keď sa podáva súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol) alebo pri súbežnom podávaní jedného alebo viacerých liekov, čo vedie k strednej inhibícii CYP3A4 a silnej inhibícii CYP2C19 (napr. flukonazol) (pozri časť 4.2).

Expozícia tofacitinibu sa pri súbežnom podávaní so silnými induktormi CYP (napr. rifampicín) znižuje. Pri samotných inhibítormi CYP2C19 alebo P-glykoproteíne nie je pravdepodobné, že by významne menili PK tofacitinibu.

Súbežné podávanie s ketokonazolom (silný inhibítor CYP3A4), flukonazolom (stredný inhibítor CYP3A4 a silný inhibítor CYP2C19), takrolimom (mierny inhibítor CYP3A4) a cyklosporínom (stredný inhibítor CYP3A4) zvyšuje plochu pod krivkou (AUC) tofacitinibu, zatiaľ čo rifampicín (silný induktor CYP) znižuje AUC tofacitinibu. Súbežné podávanie tofacitinibu so silnými induktormi CYP (napr. rifampicín) môže viesť k zníženiu klinickej odpovede (pozri obrázok 1) alebo k jej strate. Súbežné podávanie silných induktorov CYP3A4 s tofacitinibom sa neodporúča. Súbežné podávanie s ketokonazolom a flukonazolom zvýšilo  $C_{max}$  tofacitinibu, zatiaľ čo takrolimus, cyklosporín a rifampicín znížili  $C_{max}$  tofacitinibu. Súbežné podávanie s MTX 15 – 25 mg jedenkrát týždenne nemalo u pacientov s RA žiadny účinok na PK tofacitinibu (pozri obrázok 1).

**Obrázok 1. Vplyv iných liekov na PK tofacitinibu**



Poznámka: Referenčnou skupinou je podávanie samotného tofacitinibu

<sup>a</sup> Dávka tofacitinibu sa musí znížiť na 5 mg dvakrát denne u pacientov užívajúcich 10 mg dvakrát denne. Dávka tofacitinibu sa musí znížiť na 5 mg jedenkrát denne u pacientov užívajúcich 5 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

#### Možnosť, že tofacitinib ovplyvní PK iných liekov

Súbežné podávanie tofacitinibu nemalo účinkov na PK perorálnej antikoncepcie, levonorgestrelu a etinylestradiolu u zdravých ženských dobrovoľníčok.

U pacientov s RA súbežné podávanie tofacitinibu s MTX 15 – 25 mg jedenkrát týždenne znížilo AUC a C<sub>max</sub> MTX o 10 %, resp. 13 %. Rozsah poklesu expozície MTX nevyžaduje úpravy individualizovaného dávkovania MTX.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Nie sú k dispozícii adekvátne a dobre kontrolované štúdie o použití tofacitinibu u gravidných žien. Ukázalo sa, že tofacitinib je u potkanov a králikov teratogénny a ovplyvňuje pôrod a peri/postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je použitie tofacitinibu počas gravidity kontraindikované (pozri časť 4.3).

### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženám vo fertilnom veku sa musí odporučiť používanie účinnej antikoncepcie počas liečby tofacitinibom a aspoň 4 týždne po poslednej dávke.

## Dojčenie

Nie je známe, či sa tofacitinib vylučuje do ľudského mlieka. Nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Tofacitinib sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je použitie tofacitinibu počas dojčenia kontraindikované (pozri časť 4.3).

## Fertilita

Formálne štúdie možného účinku na ľudskú fertilitu sa nevykonali. Tofacitinib poškodil samičiu fertilitu u potkanov, ale nie samčiu fertilitu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tofacitinib nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

##### *Reumatoidná artritída*

Najčastejšími závažnými nežiaducimi účinkami boli závažné infekcie (pozri časť 4.4). Najčastejšími závažnými infekciami, ktoré sa zaznamenali pri tofacitinibe, boli pneumónia, celulitída, herpes zoster, infekcia močových ciest, divertikulitída a apendicitída. Z oportúnnych infekcií sa pri tofacitinibe zaznamenali TBC a iné mykobakteriálne infekcie, kryptokokus, histoplazmóza, ezofageálna kandidóza, herpes zoster postihujúci viaceré dermatómy, cytomegalovírus, infekcie vírusom BK a listerióza. U niektorých pacientov sa prejavilo skôr diseminované ako lokalizované ochorenie. Iné závažné infekcie, ktoré sa nezaznamenali v klinických štúdiách, sa tiež môžu vyskytnúť (napr. kokcidioidomykóza).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas prvých 3 mesiacov v kontrolovaných klinických skúšaní boli bolesť hlavy, infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, hnačka, nauzea a hypertenzia (pozri tabuľku 6, Nežiaduce reakcie na liek na základe trvaní všetkých štúdií).

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu kvôli nežiaducim reakciám počas prvých 3 mesiacov v dvojito zaslepených, placebom alebo MTX kontrolovaných štúdiách, bol 3,8 % u pacientov užívajúcich tofacitinib. Najčastejšie infekcie vedúce k prerušeniu liečby boli herpes zoster a pneumónia.

##### *Psoriatická artritída*

Celkovo bol bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov s aktívnou PsA liečených tofacitinibom konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným u pacientov s RA liečených tofacitinibom.

##### *Ulcerózna kolitída*

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov užívajúcich tofacitinib 10 mg dvakrát denne v štúdiách s indukčnou liečbou boli bolesť hlavy, nazofaryngitída, nauzea a artralgia.

V štúdiách s indukčnou a udržiavacou liečbou boli v skupinách s tofacitinibom aj placebom najčastejšími kategóriami závažných nežiaducich reakcií gastrointestinálne poruchy a infekcie a najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou bolo zhoršenie ulceróznej kolitídy.

Celkovo bol bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov s ulceróznou kolitídou liečených tofacitinibom konzistentný s bezpečnostným profilom tofacitinibu pri indikácii RA.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v nižšie uvedenej tabuľke sú z klinických štúdií u pacientov s RA, PsA a ulcerózna kolitída a sú priradené do kategórií podľa triedy orgánových systémov a frekvencie, ktorá je definovaná nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) alebo neznáma (nedá sa

stanoviť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny podľa frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 6: Nežiaduce reakcie na liek**

Trieda orgánových systémov	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Frekvencia neznáma (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	Pneumónia Chrípka Herpes zoster Infekcia močových ciest Sinusitída Bronchitída Nazofaryngitída Faryngitída	Tuberkulóza Divertikulitída Pyelonefritída Celulitída Herpes simplex Vírusová gastroenteritída Vírusová infekcia	Sepsa Urosepsa Diseminovaná tuberkulóza Nekrotizujúca fascitída Bakteriémia Stafylokoková bakteriémia Pneumónia spôsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumokoková pneumónia Bakteriálna pneumónia Encefalitída Infekcia atypickými mykobaktériami Cytomegalovírusová infekcia Bakteriálna artritída	Tuberkulóza centrálnej nervovej sústavy Kryptokoková meningitída Infekcia komplexom <i>Mycobacterium avium</i>	
Benígne a malígne nádory, nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)		Nemelanómové nádory kože			
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia	Leukopénia Lymfopénia Neutropénia			
Poruchy imunitného systému					Hypersenzitivita spôsobená liekom* Angioedém* Urtikária*
Poruchy metabolizmu a výživy		Dyslipidémia Hyperlipidémia Dehydratácia			
Psychické poruchy		Nespavosť			
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Parestézia			
Poruchy ciev	Hypertenzia				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Dyspnoe Upchatie dutín			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha Zvracanie Hnačka Nauzea Gastritída Dyspepsia				
Poruchy pečene a žlčových ciest		Steatóza pečene			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Erytém Svrbenie			

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté ≥ 1/100 až &lt; 1/10</b>	<b>Menej časté ≥ 1/1 000 až &lt; 1/100</b>	<b>Zriedkavé ≥ 1/10 000 až &lt; 1/1 000</b>	<b>Veľmi zriedkavé &lt; 1/10 000</b>	<b>Frekvencia neznáma (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)</b>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Muskuloskeletárna bolesť Opuch kĺbov Tendonitída			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia Periférny edém Únava				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov Zvýšená hladina transamináz Abnormálne výsledky pečeňových testov Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zvýšená hladina cholesterolu v krvi Zvýšená hladina LDL Prírastok telesnej hmotnosti			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Natiahnutie väzu Natiahnutie svalu			

\*Spontánne hlásené údaje

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Celkové infekcie*

##### Reumatoidná artritída

V kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 bol podiel infekcií počas 0 – 3 mesiacov v monoterapeutických skupinách tofacitinibu 5 mg dvakrát denne (celkom 616 pacientov) a 10 mg dvakrát denne (celkom 642 pacientov) 16,2 % (100 pacientov), resp. 17,9 % (115 pacientov) oproti 18,9 % (23 pacientov) v skupine placebo (celkom 122 pacientov). V kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 so základnou liečbou DMARD bol podiel infekcií počas 0 – 3 mesiacov v skupine tofacitinibu 5 mg dvakrát denne v kombinácii s DMARD (celkom 973 pacientov) a 10 mg dvakrát denne v kombinácii s DMARD (celkom 969 pacientov) 21,3 % (207 pacientov), resp. 21,8 % (211 pacientov) oproti 18,4 % (103 pacientov) v skupine placebo v kombinácii s DMARD (celkom 559 pacientov).

Najčastejšie hlásené infekcie boli infekcie horných dýchacích ciest a nazofaryngitída (3,7 %, resp. 3,2 %).

Celkový podiel výskytu infekcií pri tofacitinibe v sledovaní dlhodobej bezpečnosti celej populácie s expozíciou (celkom 4 867 pacientov) bol 46,1 pacientov s udalosťami na 100 pacientorokov (43,8 a 47,2 pacientov s udalosťami pri dávke 5 mg a 10 mg dvakrát denne). U pacientov (celkom 1 750) s monoterapiou 5 mg a 10 mg dvakrát denne bol podiel 48,9 a 41,9 pacientov s udalosťami na 100 pacientorokov. U pacientov (celkom 3 117) so základnou liečbou DMARD a dávkou 5 mg a 10 mg dvakrát denne bol podiel 41,0 a 50,3 pacientov s udalosťami na 100 pacientorokov.

### Ulcerózna kolitída

V randomizovaných 8-týždňových štúdiách s indukčnou liečbou fázy 2/3 boli podiely pacientov s infekciami 21,1 % (198 pacientov) v skupine užívajúcej tofacitinib 10 mg dvakrát denne oproti 15,2 % (43 pacientov) v skupine užívajúcej placebo. V randomizovanej 52-týždňovej štúdií s udržiavacou liečbou fázy 3 bol podiel pacientov s infekciami 35,9 % (71 pacientov) v skupine s tofacitinibom užívajúcej 5 mg dvakrát denne a 39,8 % (78 pacientov) v skupine s tofacitinibom užívajúcej 10 mg dvakrát denne oproti 24,2 % (48 pacientov) v skupine s placebom.

V rámci všetkých skúseností s liečbou tofacitinibom bola najčastejšie hlásenou infekciou nazofaryngitída, pričom sa vyskytla u 18,2 % pacientov (211 pacientov).

V rámci všetkých skúseností s liečbou tofacitinibom bola celková miera incidencie infekcií 60,3 udalostí na 100 pacientorokov (zahŕňajúc 49,4 % pacientov; celkovo 572 pacientov).

### *Závažné infekcie*

#### Reumatoidná artritída

V 6-mesačných a 24-mesačných kontrolovaných klinických štúdiách bola frekvencia výskytu závažných infekcií v skupine monoterapie s tofacitinibom 5 mg dvakrát denne 1,7 pacienta s udalosťou na 100 pacientorokov. V monoterapeutickej skupine tofacitinibu 10 mg dvakrát denne bola frekvencia 1,6 pacienta s udalosťami na 100 pacientorokov, v skupine placebo bola frekvencia 0 udalostí na 100 pacientorokov a v skupine MTX bola frekvencia 1,9 pacienta s udalosťami na 100 pacientorokov.

V štúdiách s trvaním 6, 12 alebo 24 mesiacov bol podiel závažných infekcií v skupinách tofacitinibu 5 mg a 10 mg dvakrát denne v kombinácii s DMARD 3,6 a 3,4 pacienta s udalosťami na 100 pacientorokov oproti 1,7 pacienta s udalosťami na 100 pacientorokov v skupine placebo v kombinácii s DMARD.

V sledovaní dlhodobej bezpečnosti celej populácie s expozíciou bol celkový podiel závažných infekcií v skupinách tofacitinibu 5 mg a 10 mg dvakrát denne 2,4 a 3,0 pacienta s udalosťami na 100 pacientorokov. Najčastejšie závažné infekcie zahŕňali pneumóniu, herpes zoster, infekciu močových ciest, celulitídu, gastroenteritídu a divertikulitídu. Boli hlásené prípady oportúnnych infekcií (pozri časť 4.4).

### Ulcerózna kolitída

Miery incidencie a typy závažných infekcií v klinických štúdiách u pacientov s ulceróznou kolitídou boli vo všeobecnosti podobné ako tie, ktoré boli hlásené v klinických štúdiách u pacientov s RA v skupinách s liečbou tofacitinibom v monoterapii.

### *Závažné infekcie u starších ľudí*

Zo 4 271 pacientov s RA zaradených do štúdií I – VI (pozri časť 5.1) bolo celkom 608 pacientov s RA vo veku 65 rokov a starších, vrátane 85 pacientov vo veku 75 rokov a starších. Frekvencia závažných infekcií u pacientov vo veku 65 rokov a starších liečených tofacitinibom bola vyššia ako u pacientov mladších ako 65 rokov (4,8 na 100 pacientorokov oproti 2,4 na 100 pacientorokov).

Keďže je u starších osôb vo všeobecnosti vyšší výskyt infekcií, pri liečbe tejto populácie je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 4.4).

### Reaktivácia vírusov

Pacienti liečení tofacitinibom, ktorí sú Japonci alebo Kórejci, alebo pacienti s dlhodobou RA, ktorí už užívali dva alebo viac biologických DMARD, alebo pacienti s ALC nižším ako 1 000 buniek/mm<sup>3</sup> alebo pacienti liečení dávkou 10 mg dvakrát denne, môžu mať zvýšené riziko infekcie herpes zoster (pozri časť 4.4).

## Laboratórne vyšetrenia

### *Lymfocyty*

V kontrolovaných klinických štúdiách RA sa potvrdené poklesy v ALC pod 500 buniek/mm<sup>3</sup> vyskytli u 0,3 % pacientov a v ALC medzi 500 a 750 buniek/mm<sup>3</sup> u 1,9 % pacientov spolu pri dávkovaní 5 mg dvakrát denne a 10 mg dvakrát denne.

V RA populácii so sledovaním dlhodobej bezpečnosti sa potvrdené poklesy v ALC pod 500 buniek/mm<sup>3</sup> vyskytli u 1,3 % pacientov a v ALC medzi 500 a 750 buniek/mm<sup>3</sup> u 8,4 % pacientov spolu pri dávkovaní 5 mg dvakrát denne a 10 mg dvakrát denne.

Potvrdený ALC nižší ako 750 buniek/mm<sup>3</sup> bol spojený so zvýšeným výskytom závažných infekcií (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách u pacientov s ulceróznou kolitídou boli zmeny v ALC pozorované pri liečbe tofacitinibom podobné zmenám pozorovaným v klinických štúdiách u pacientov s RA.

### *Neutrofilly*

V kontrolovaných klinických štúdiách RA sa potvrdené poklesy ANC pod 1 000 buniek/mm<sup>3</sup> vyskytli u 0,08 % pacientov spolu pri dávkovaní 5 mg dvakrát denne a 10 mg dvakrát denne. V žiadnej z liečebných skupín sa nepotvrdili pozorované poklesy ANC pod 500 buniek/mm<sup>3</sup>. Neexistovala jasná spojitosť medzi neutropéniou a výskytom závažných infekcií.

V RA populácii so sledovaním dlhodobej bezpečnosti charakter a výskyt potvrdených poklesov ANC zostali konzistentné s tým, čo bolo pozorované v kontrolovaných klinických štúdiách (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách u pacientov s ulceróznou kolitídou boli zmeny v ANC pozorované pri liečbe tofacitinibom podobné zmenám pozorovaným v klinických štúdiách u pacientov s RA.

### *Vyšetrenia pečeňových enzýmov*

Potvrdené zvýšenia pečeňových enzýmov vyššie ako 3-násobok horného limitu normálu (3 x ULN) boli pozorované menej často u pacientov s RA. U týchto pacientov so zvýšenými pečeňovými enzýmami viedli úpravy liečebného režimu, ako napr. zníženie dávky súbežne podávaných DMARD, prerušenie podávania tofacitinibu či zníženie dávky tofacitinibu, k zníženiu alebo normalizácii pečeňových enzýmov.

V kontrolovanej časti RA štúdie fázy 3 s monoterapiou (0 – 3 mesiace) (štúdia I, pozri časť 5.1) zvýšenia ALT vyššie ako 3 x ULN boli pozorované u 1,65 % pacientov dostávajúcich placebo, u 0,41 % pacientov dostávajúcich tofacitinib 5 mg dvakrát denne a u 0 % pacientov dostávajúcich tofacitinib 10 mg dvakrát denne. V tejto štúdii zvýšenia AST vyššie ako 3 x ULN boli pozorované u 1,65 % pacientov dostávajúcich placebo, u 0,41 % pacientov dostávajúcich tofacitinib 5 mg dvakrát denne a u 0 % pacientov dostávajúcich tofacitinib 10 mg dvakrát denne.

V RA štúdii fázy 3 s monoterapiou (0 – 24 mesiacov) (štúdia VI, pozri časť 5.1) zvýšenia ALT vyššie ako 3 x ULN boli pozorované u 7,1 % pacientov dostávajúcich MTX, u 3,0 % pacientov dostávajúcich tofacitinib 5 mg dvakrát denne a u 3,0 % pacientov dostávajúcich tofacitinib 10 mg dvakrát denne. V tejto štúdii zvýšenia AST vyššie ako 3 x ULN boli pozorované u 3,3 % pacientov dostávajúcich MTX, u 1,6 % pacientov dostávajúcich tofacitinib 5 mg a u 1,5 % pacientov dostávajúcich tofacitinib 10 mg dvakrát denne.

V kontrolovanej časti RA štúdie fázy 3 so základnou liečbou DMARD (0 – 3 mesiace) (štúdia II – V, pozri časť 5.1) zvýšenia ALT vyššie ako 3 x ULN boli pozorované u 0,9 % pacientov dostávajúcich placebo, u 1,24 % pacientov dostávajúcich tofacitinib 5 mg a u 1,14 % pacientov dostávajúcich tofacitinib 10 mg dvakrát denne. V týchto štúdiách zvýšenia AST vyššie ako 3 x ULN boli pozorované u 0,72 % pacientov dostávajúcich placebo, u 0,5 % pacientov dostávajúcich tofacitinib 5 mg a u 0,31 % pacientov dostávajúcich tofacitinib 10 mg dvakrát denne.



V dlhodobých predĺženiach RA štúdií s monoterapiou boli zvýšenia ALT vyššie ako 3 x ULN pozorované u 1,1 % pacientov užívajúcich tofacitinib 5 mg dvakrát denne, resp. u 1,4 % pacientov užívajúcich tofacitinib 10 mg dvakrát denne. Zvýšenia AST vyššie ako 3 x ULN boli pozorované u < 1,0 % v oboch skupinách s dávkami tofacitinibu 5 mg a 10 mg dvakrát denne.

V dlhodobých predĺženiach RA štúdií so základnou liečbou DMARD boli zvýšenia ALT vyššie ako 3 x ULN pozorované u 1,8 % pacientov užívajúcich tofacitinib 5 mg dvakrát denne, resp. u 1,6 % pacientov užívajúcich XELJANZ 10 mg dvakrát denne. Zvýšenia AST vyššie ako 3 x ULN boli pozorované u < 1,0 % v oboch skupinách s dávkami XELJANZU 5 mg a 10 mg dvakrát denne.

V klinických štúdiách u pacientov s ulceróznou kolitídou boli pozorované zmeny vo výsledkoch pečeňových testov pri liečbe tofacitinibom podobné zmenám pozorovaným v klinických štúdiách u pacientov s RA.

### *Lipidy*

V kontrolovaných, dvojito zaslepených klinických skúšaníach s RA boli hodnotené zvýšenia lipidových parametrov (celkový cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceridy) po prvýkrát po 1 mesiaci od začiatku podávania tofacitinibu. V tomto čase boli pozorované zvýšenia a následne zostali stabilné.

Zmeny lipidových parametrov od vstupnej hodnoty do konca štúdie v kontrolovaných klinických štúdiách s RA (6 – 24 mesiacov) sú zhrnuté nižšie:

- Priemerná hladina LDL cholesterolu sa v 12. mesiaci v ramene tofacitinibu 5 mg dvakrát denne zvýšila o 15 % a v ramene tofacitinibu 10 mg dvakrát denne o 20 %, v 24. mesiaci sa v ramene tofacitinibu 5 mg dvakrát denne zvýšila o 16 % a v ramene tofacitinibu 10 mg dvakrát denne o 19 %.
- Priemerná hladina HDL cholesterolu sa v 12. mesiaci v ramene tofacitinibu 5 mg dvakrát denne zvýšila o 17 % a v ramene tofacitinibu U 10 mg dvakrát denne o 18 %, v 24. mesiaci sa v ramene tofacitinibu 5 mg dvakrát denne zvýšila o 19 % a v ramene tofacitinibu 10 mg dvakrát denne o 20 %.

Po ukončení liečby tofacitinibom sa hladiny lipidov vrátili na vstupnú hodnotu.

Priemerné pomery LDL cholesterolu/HDL cholesterolu a apolipoproteínu B (ApoB)/ApoA1 sa u pacientov liečených tofacitinibom v podstate nezmenili.

V RA kontrolovanom klinickom skúšaní sa zvýšenia LDL cholesterolu a ApoB znížili na hladiny pred liečbou ako odpoveď na liečbu statínmi.

V RA populáciách so sledovaním dlhobojnej bezpečnosti zvýšenia lipidových parametrov zostali konzistentné s tým, čo sa pozorovalo v kontrolovaných klinických štúdiách.

V klinických štúdiách u pacientov s ulceróznou kolitídou boli zmeny v lipidoch pozorované pri liečbe tofacitinibom podobné zmenám pozorovaným v klinických štúdiách u pacientov s RA.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania sa odporúča sledovať pacienta ohľadom prejavov a príznakov nežiaducich reakcií. Na predávkovanie tofacitinibom neexistuje žiadne špecifické antidotum. Liečba musí byť symptomatická a podporná.

Farmakokinetické údaje do (a vrátane) jednej dávky 100 mg u zdravých dobrovoľníkov ukazujú, že viac ako 95 % podanej dávky sa podľa očakávania vylúči do 24 hodín.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutické skupiny: Imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA29

#### Mechanizmus účinku

Tofacitinib je silný selektívny inhibítor rodiny JAK. V enzymatických analýzach tofacitinib inhibuje JAK1, JAK2, JAK3 a v menšej miere TyK2. Na druhej strane má tofacitinib vysoký stupeň selektivity voči ostatným kinázam v ľudskom genóme. V ľudských bunkách tofacitinib preferenčne inhibuje signalizáciu heterodimérickými cytokínovými receptormi, ktoré sa spájajú s JAK3 a/alebo JAK1, s funkčnou selektivitou cez cytokínové receptory, ktoré signalizujú pomocou párov JAK2. Inhibícia JAK1 a JAK3 tofacitinibom tlmí signalizáciu interleukínov (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) a interferónov typu I a II, čo vedie k modulácii imunitnej a zápalovej odpovede.

#### Farmakodynamické účinky

U pacientov s RA bola liečba tofacitinibom do 6 mesiacov spojená so znížením počtu cirkulujúcich CD16/56+ NK buniek závislým od dávky, pričom bolo odhadované maximum zníženia približne po 8 – 10 týždňoch od začiatku liečby. Tieto zmeny sa vo všeobecnosti vyriešili do 2 – 6 týždňov po prerušení liečby. Liečba tofacitinibom bola spojená so zvýšením počtu B-buniek závislým od dávky. Zmeny počtov cirkulujúcich T-lymfocytov a podskupín T-lymfocytov (CD3+, CD4+ a CD8+) boli malé a nekonzistentné.

Po dlhodobej liečbe (medián trvania liečby tofacitinibuom približne 5 rokov) počty CD4+ a CD8+ vykázali medián zníženia počtu o 28 %, resp. 27 % oproti vstupnej hodnote. Oproti pozorovanému zníženiu počtu po krátkodobom podávaní vykázali CD16/56+ NK bunky medián nárastu o 73 % od vstupnej hodnoty. Počty CD19+ B-buniek po dlhodobej liečbe tofacitinibom nevykázali žiadne ďalšie zvýšenie. Všetky tieto zmeny v podskupinách lymfocytov sa po dočasnom prerušení liečby vrátili späť na vstupnú hodnotu. Neexistuje žiadny dôkaz o vzťahu medzi závažnými alebo oportúnnymi infekciami či herpes zoster a počtami podskupín lymfocytov (ohľadom sledovania absolútneho počtu lymfocytov pozri časť 4.2).

Zmeny v celkových hladinách IgG, IgM a IgA v sére počas 6-mesačného dávkovania tofacitinibu u pacientov s RA boli malé, neboli závislé od dávky a boli podobné tým, ktoré boli pozorované pri placebe, čo indikuje neprítomnosť systémovej humorálnej supresie.

Po liečbe tofacitinibom u pacientov s RA boli pozorované rýchle poklesy C-reaktívneho proteínu (CRP) v sére a uchovali sa počas celého podávania. Zmeny CRP pozorované pri liečbe so XELJANZOM sa do 2 týždňov po prerušení liečby nevrátili úplne späť, čo indikuje dlhšie trvanie farmakodynamickej aktivity oproti počasu.

#### Vakcinačné štúdie

V kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s RA začínajúcich liečbu tofacitinibom 10 mg dvakrát denne alebo placebo bol počet pacientov odpovedajúcich na očkovaciu látku proti chrípke podobný v oboch skupinách: tofacitinib (57 %) a placebo (62 %). Pri pneumokokovej polysacharidovej očkovej látke boli počty odpovedajúcich pacientov nasledujúce: 32 % u pacientov dostávajúcich tofacitinib aj MTX; 62 % pri monoterapii tofacitinibom; 62 % pri monoterapii MTX a 77 % pri placebe. Klinická významnosť týchto pozorovaní nie je známa, avšak podobné výsledky sa dosiahli v samostatnom vakcinačnej štúdií s očkovacou látkou proti chrípke a pneumokokovou

polysacharidovou očkovacou látkou u pacientov dostávajúcich dlhodobu tofacitinib 10 mg dvakrát denne.

Kontrolovaná štúdia bolo vykonané u pacientov s RA so základnou liečbou MTX imunizovaných živou atenuovanou vírusovou očkovacou látkou (Zostavax®) 2 až 3 týždne pred začiatkom 12-týždňovej liečby tofacitinibom 5 mg dvakrát denne alebo placebom. Dôkazy humorálnych a bunkami sprostredkovaných odpovedí na VZV boli po 6 týždňoch pozorované u pacientov liečených tofacitinibom aj placebom. Tieto odpovede boli podobné tým, ktoré boli pozorované u zdravých dobrovoľníkov vo veku 50 rokov a starších. U pacienta bez predchádzajúcej anamnézy infekcie ovčích kiahní a bez protilátok proti varicella vírusu na začiatku došlo k diseminácii očkovacieho kmeňa varicella vírusu 16 dní po očkovaní. Liečba tofacitinibom sa prerušila a pacient sa po liečbe štandardnými dávkami antivirotk zotavil. U pacienta sa následne vytvorila robustná, aj keď oneskorená, humorálna a bunková odpoveď na očkovaciu látku (pozri časť 4.4).

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Reumatoidná artritída*

Účinnosť a bezpečnosť tofacitinibu boli hodnotené v 6 randomizovaných, dvojito zaslepených, kontrolovaných, multicentrických štúdiách u pacientov starších ako 18 rokov s aktívnou RA diagnostikovanou podľa kritérií American College of Rheumatology (ACR, Americké kolégium reumatológov). Tabuľka 7 poskytuje informácie ohľadom dizajnu náležitej štúdie a charakteristík populácie.

**Tabuľka 7: Klinické skúšania vo fáze 3 s tofacitinibom 5 a 10 mg dvakrát denne u pacientov s RA**

Štúdie	Štúdia I (ORAL Solo)	Štúdia II (ORAL Sync)	Štúdia III (ORAL Standard)	Štúdia IV (ORAL Scan)	Štúdia V (ORAL Step)	Štúdia VI (ORAL Start)	Štúdia VII (ORAL Strategy)
Populácia	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	Bez predchádzajúcej liečby MTX <sup>a</sup>	MTX-IR
Kontrola	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Základná liečba	Žiadna <sup>b</sup>	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Žiadna <sup>b</sup>	3 paralelné ramená: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tofacitinib v monoterapii</li> <li>• Tofacitinib + MTX</li> <li>• ADA + MTX</li> </ul>
Hlavné znaky	Monoterapia	Rôzne csDMARD	Aktívna kontrola (ADA)	RTG	TNFi-IR	Monoterapia, aktívna porovnávací látka (MTX), RTG	Tofacitinib s a bez MTX v porovnaní s ADA s MTX
Počet liečených pacientov	610	792	717	797	399	956	1 146
Celkové trvanie štúdie	6 mesiacov	1 rok	1 rok	2 roky	6 mesiacov	2 roky	1 rok
Koprimárne ukazovatele účinnosti <sup>c</sup>	3. mesiac: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(FW) < 2,6	6. mesiac: ACR20 DAS28-4(FW) < 2,6 3. mesiac: HAQ-DI	6. mesiac: ACR20 DAS28-4(FW) < 2,6 3. mesiac: HAQ-DI	6. mesiac: ACR20 mTSS DAS28-4(FW) < 2,6 3. mesiac: HAQ-DI	3. mesiac: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(FW) < 2,6	6. mesiac: mTSS ACR70	6. mesiac: ACR50

Štúdie	Štúdia I (ORAL Solo)	Štúdia II (ORAL Sync)	Štúdia III (ORAL Standard)	Štúdia IV (ORAL Scan)	Štúdia V (ORAL Step)	Štúdia VI (ORAL Start)	Štúdia VII (ORAL Strategy)
Čas povinného prechodu z placeba na tofacitini b 5 alebo 10 mg dvakrát denne	3. mesiac	6. mesiac (pacienti na placebe s < 20 % zlepšením počtu opuchnutých a bolestivých kĺbov prešli v 3. mesiaci na tofacitinib)			3. mesiac	NA	NA

<sup>a.</sup> ≤ 3-týždňové dávky (bez predchádzajúcej liečby MTX).

<sup>b.</sup> Antimalarika boli povolené.

<sup>c.</sup> Nasledujúce koprimárne ukazovatele: priemerná zmena od vstupnej hodnoty v mTSS, percento účastníkov dosahujúcich

odpovede ACR20 alebo ACR70, priemerná zmena od vstupnej hodnoty v HAQ-DI, percento účastníkov dosahujúcich DAS28-4(FW) < 2,6 (remisia).

mTSS = modifikované celkové Sharpovo skóre, ACR20(70) = zlepšenie podľa American College of Rheumatology (Americké kolégium reumatológov) ≥ 20 % (≥ 70 %), DAS28 = skóre aktivity ochorenia (28 kĺbov), FW = rýchlosť sedimentácie erytrocytov, HAQ-DI = index disability podľa dotazníka hodnotenia zdravia, DMARD = chorobu modifikujúci protireumatický liek, IR = nedostatočná odpoveď, csDMARD = konvenčný syntetický DMARD, TNFi = inhibítor tumor nekrotizujúceho faktora, NA = nevzťahuje sa, ADA = adalimumab, MTX = metotrexát.

### Klinická odpoveď

#### *Odpoveď ACR*

Percentuálne zastúpenie pacientov liečených tofacitinibom dosahujúcich odpovede ACR20, ACR50 a ACR70 v štúdiách ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start a ORAL Strategy je zobrazené v tabuľke 8. Vo všetkých štúdiách mali pacienti liečení buď tofacitinibom 5 alebo 10 mg dvakrát denne v 3. mesiaci a 6. mesiaci štatisticky významné miery odpovede ACR20, ACR50 a ACR70 oproti pacientom liečeným placebom (alebo oproti MTX v skúšaní ORAL Start).

V priebehu štúdie ORAL Strategy boli odpovede na tofacitinib 5 mg dvakrát denne + MTX numericky podobné odpovediam na adalimumab 40 mg + MTX a obidve boli numericky vyššie ako odpovede na tofacitinib 5 mg dvakrát denne.

Liečebný účinok bol podobný u pacientov nezávisle od stavu reumatoidného faktora, veku, pohlavia, rasy alebo stavu ochorenia. Čas do nástupu účinku bol rýchly (už v 2. týždni štúdie ORAL Solo, ORAL Sync a ORAL Step) a rozsah odpovede sa počas trvania liečby naďalej zlepšoval. Rovnako ako pri celkovej odpovedi ACR u pacientov liečených tofacitinibom 5 mg alebo 10 mg dvakrát denne, každá zo zložiek odpovede ACR sa vo všetkých štúdiách konzistentne zlepšila od vstupnej hodnoty vrátane: počtu bolestivých a opuchnutých kĺbov, celkového hodnotenia pacienta a lekára, skóre indexu disability (neschopnosti), hodnotenia bolesti a CRP, v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo v kombinácii s MTX alebo iným DMARD.

**Tabuľka 8: Pomer (%) pacientov s odpoveďou ACR**

<b>ORAL Solo: Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na DMARD</b>					
<b>Ukazovateľ</b>	<b>Čas</b>	<b>Placebo N = 122</b>	<b>Tofacitinib 5 mg dvakrát denne ako monoterapia N = 241</b>		<b>Tofacitinib 10 mg dvakrát denne ako monoterapia N = 242</b>
ACR20	3. mesiac	26	60***		65***
	6. mesiac	NA	69		71
ACR50	3. mesiac	12	31***		37***
	6. mesiac	NA	42		47
ACR70	3. mesiac	6	15*		20***
	6. mesiac	NA	22		29
<b>ORAL Sync: Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na DMARD</b>					
<b>Ukazovateľ</b>	<b>Čas</b>	<b>Placebo + DMARD N = 158</b>	<b>Tofacitinib 5 mg dvakrát denne + DMARD N = 312</b>		<b>Tofacitinib 10 mg dvakrát denne + DMARD N = 315</b>
ACR20	3. mesiac	27	56***		63***
	6. mesiac	31	53***		57***
	12. mesiac	NA	51		56
ACR50	3. mesiac	9	27***		33***
	6. mesiac	13	34***		36***
	12. mesiac	NA	33		42
ACR70	3. mesiac	2	8**		14***
	6. mesiac	3	13***		16***
	12. mesiac	NA	19		25
<b>ORAL Standard: Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na MTX</b>					
<b>Ukazovateľ</b>	<b>Čas</b>	<b>Placebo N = 105</b>	<b>Tofacitinib dvakrát denne + MTX</b>		<b>Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň + MTX N = 199</b>
ACR20			<b>5 mg N = 1 98</b>	<b>10 mg N = 197</b>	
	3. mesiac	26	59***	57***	56***
	6. mesiac	28	51***	51***	46**
	12. mesiac	NA	48	49	48
ACR50	3. mesiac	7	33***	27***	24***
	6. mesiac	12	36***	34***	27**
	12. mesiac	NA	36	36	33
ACR70	3. mesiac	2	12**	15***	9*
	6. mesiac	2	19***	21***	9*
	12. mesiac	NA	22	23	17

<b>ORAL Scan: Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na MTX</b>				
<b>Ukazovateľ</b>	<b>Čas</b>	<b>Placebo + MTX N = 156</b>	<b>Tofacitinib 5 mg dvakrát denne + MTX N = 316</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dvakrát denne + MTX N = 309</b>
ACR20	3. mesiac	27	55***	66***
	6. mesiac	25	50***	62***
	12. mesiac	NA	47	55
	24. mesiac	NA	40	50
ACR50	3. mesiac	8	28***	36***
	6. mesiac	8	32***	44***
	12. mesiac	NA	32	39
	24. mesiac	NA	28	40
ACR70	3. mesiac	3	10**	17***
	6. mesiac	1	14***	22***
	12. mesiac	NA	18	27
	24. mesiac	NA	17	26
<b>ORAL Step: Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na inhibítor TNF</b>				
<b>Ukazovateľ</b>	<b>Čas</b>	<b>Placebo + MTX N = 132</b>	<b>Tofacitinib 5 mg dvakrát denne + MTX N = 133</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dvakrát denne + MTX N = 134</b>
ACR20	3. mesiac	24	41*	48***
	6. mesiac	NA	51	54
ACR50	3. mesiac	8	26***	28***
	6. mesiac	NA	37	30
ACR70	3. mesiac	2	14***	10*
	6. mesiac	NA	16	16
<b>ORAL Start: Pacienti bez predchádzajúcej liečby MTX</b>				
<b>Ukazovateľ</b>	<b>Čas</b>	<b>MTX N = 184</b>	<b>Tofacitinib 5 mg dvakrát denne ako monoterapia N = 370</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dvakrát denne ako monoterapia N = 394</b>
ACR20	3. mesiac	52	69***	77***
	6. mesiac	51	71***	75***
	12. mesiac	51	67**	71***
	24. mesiac	42	63***	64***
ACR50	3. mesiac	20	40***	49***
	6. mesiac	27	46***	56***
	12. mesiac	33	49**	55***
	24. mesiac	28	48***	49***
ACR70	3. mesiac	5	20***	26***
	6. mesiac	12	25***	37***
	12. mesiac	15	28**	38***
	24. mesiac	15	34***	37***

<b>ORAL Strategy: Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na MTX</b>				
<b>Ukazovateľ</b>	<b>Čas</b>	<b>Tofacitinib 5 mg dvakrát denne N = 384</b>	<b>Tofacitinib 5 mg dvakrát denne + MTX N = 376</b>	<b>Adalimumab + MTX N = 386</b>
ACR20	3. mesiac	62,50	70,48†	69,17
	6. mesiac	62,84	73,14†	70,98
	12. mesiac	61,72	70,21†	67,62
ACR50	3. mesiac	31,51	40,96†	37,31
	6. mesiac	38,28	46,01†	43,78
	12. mesiac	39,31	47,61†	45,85
ACR70	3. mesiac	13,54	19,41†	14,51
	6. mesiac	18,23	25,00†	20,73
	12. mesiac	21,09	28,99†	25,91

\*p < 0,05

\*\*p < 0,001

\*\*\*p < 0,0001 oproti placebo (oproti MTX pre ORAL Start)

†p < 0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX oproti tofacitinibu 5 mg pre ORAL Strategy (normálne p-hodnoty bez úpravy pre mnohonásobné porovnávanie)

QOW = každý druhý týždeň, N = počet analyzovaných účastníkov, ACR20/50/70 = zlepšenie podľa American College of Rheumatology (Americké kolégium reumatológov) ≥ 20, 50, 70 %, NA = nevzťahuje sa,

MTX = metotrexát.

#### *Odpoveď DAS28-4(FW)*

Pacienti v štúdiách fázy 3 mali na začiatku priemerné skóre aktivity ochorenia (DAS28-4[FW]) 6,1 - 6,7. U pacientov liečených dávkami 5 mg a 10 mg dvakrát denne oproti pacientom liečeným placebo (0,7 – 1,1) sa v 3. mesiaci pozorovali významné zníženia DAS28-4(FW) oproti vstupnej hodnote (priemerné zlepšenie) o 1,8 – 2,0 a 1,9 – 2,2. Percentuálne zastúpenie pacientov dosahujúcich klinickú remisiu podľa DAS28 (DAS28-4(FW) < 2,6) v ORAL Step, ORAL Sync a ORAL Standard je zobrazené v tabuľke 9.

**Tabuľka 9: Počet (%) účastníkov dosahujúcich remisiu podľa DAS28-4(FW) < 2,6 v 3. a 6. mesiaci**

	<b>Časový bod</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ORAL Step: Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na inhibitor TNF</b>			
Tofacitinib 5 mg dvakrát denne + MTX	3. mesiac	133	6
Tofacitinib 10 mg dvakrát denne + MTX	3. mesiac	134	8*
Placebo + MTX	3. mesiac	132	2
<b>ORAL Sync: Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na DMARD</b>			
Tofacitinib 5 mg dvakrát denne	6. mesiac	312	8*
Tofacitinib 10 mg dvakrát denne	6. mesiac	315	11***
Placebo	6. mesiac	158	3
<b>ORAL Standard: Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na MTX</b>			
Tofacitinib 5 mg dvakrát denne + MTX	6. mesiac	198	6*
Tofacitinib 10 mg dvakrát denne + MTX	6. mesiac	197	11***
Adalimumab 40 mg SC QOW + MTX	6. mesiac	199	6*
Placebo + MTX	6. mesiac	105	1

\*p < 0,05; \*\*\*p < 0,0001 oproti placebo, SC = subkutánne, QOW = každý druhý týždeň, N = počet analyzovaných účastníkov, DAS28 = skóre aktivity ochorenia (28 kĺbov), FW = rýchlosť sedimentácie erytrocytov.

#### *Rádiografická odpoveď*

V skúšaní ORAL Scan a ORAL Start bola inhibícia progresie štruktúrneho poškodenia kĺbov hodnotená rádiograficky a vyjadrená ako priemerná zmena od vstupnej hodnoty v mTSS a jeho zložiek, erózne skóre a skóre zúženia kĺbového priestoru (JSN) v 6. a 12. mesiaci.

V skúšaní ORAL Scan viedol tofacitinib 10 mg dvakrát denne v kombinácii so základnou liečbou s MTX k významne vyššej inhibícii progresie štruktúrneho poškodenia v 6. a 12. mesiaci ako placebo v kombinácii s MTX. Pri podaní dávky 5 mg dvakrát denne vykazoval tofacitinib v kombinácii s MTX podobné účinky na priemernú progresiu štruktúrneho poškodenia (nie štatisticky významné). Analýzy erózneho a JSN skóre boli konzistentné s celkovými výsledkami.

V skupine placebo v kombinácii s MTX nedošlo v 6. mesiaci u 78 % pacientov k žiadnej rádiografickej progresii (zmena mTSS menšia alebo rovnaká ako 0,5) oproti 89 % a 87 % pacientov liečených tofacitinibom 5 mg, resp. 10 mg (v kombinácii s MTX) dvakrát denne (obe významné oproti placebo v kombinácii s MTX).

V skúšaní ORAL Start monoterapia tofacitinibom viedla v 6. a 12. mesiaci k významne vyššej inhibícii progresie štruktúrneho poškodenia ako MTX, ako to zobrazuje tabuľka 10, čo sa tiež zachovalo aj v 24. mesiaci. Analýzy erózneho a JSN skóre boli konzistentné s celkovými výsledkami.

V skupine MTX nedošlo v 6. mesiaci u 70 % pacientov k žiadnej rádiografickej progresii oproti 83 % a 90 % pacientov liečených tofacitinibom 5 mg alebo 10 mg dvakrát denne, obe významné oproti MTX.

**Tabuľka 10: Rádiografické zmeny v 6. a 12. mesiaci**

	<b>ORAL Scan: Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na MTX</b>				
	<b>Placebo + MTX N = 139 Priemer (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 5 mg dvakrát denne + MTX N = 277 Priemer (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 5 mg dvakrát denne + MTX priemerný rozdiel v porovnaní s placebom<sup>b</sup> (CI)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dvakrát denne + MTX N = 290 Priemer (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 10 mg dvakrát denne + MTX priemerný rozdiel v porovnaní s placebom<sup>b</sup> (CI)</b>
mTSS <sup>c</sup>					
Vstupná hodnota	33 (42) 0,5 (2,0)	31 (48) 0,1 (1,7)	– -0,3 (-0,7; 0,0)	37 (54) 0,1 (2,0)	– -0,4 (-0,8; 0,0)
6. mesiac	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
12. mesiac					
	<b>ORAL Start: Pacienti bez predchádzajúcej liečby MTX</b>				
	<b>MTX N = 168 Priemer (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 5 mg dvakrát denne N = 344 Priemer (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 5 mg dvakrát denne priemerný rozdiel v porovnaní s MTX<sup>d</sup> (CI)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dvakrát denne N = 368 Priemer (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 10 mg dvakrát denne priemerný rozdiel v porovnaní s MTX<sup>d</sup> (CI)</b>
mTSS <sup>c</sup>					
Vstupná hodnota	16 (29) 0,9 (2,7)	20 (41) 0,2 (2,3)	– -0,7 (-1,0; -0,3)	19 (39) 0,0 (1,2)	– -0,8 (-1,2; -0,4)
6. mesiac	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)
12. mesiac					

<sup>a</sup> SD = smerodajná odchýlka

<sup>b</sup> Rozdiel medzi priemermi najmenších štvorcov tofacitinibu mínus placebo (95 % CI = interval spoľahlivosti 95 %)

<sup>c</sup> Údaje v 6. a 12. mesiaci sú priemernou zmenou od vstupnej hodnoty

<sup>d</sup> Rozdiel medzi priemermi najmenších štvorcov tofacitinibu mínus MTX (95 % CI = interval spoľahlivosti 95 %)

#### *Odpoveď fyzických funkcií a výstupy súvisiace so zdravím*

Tofacitinib podávaný samostatne alebo v kombinácii s MTX vykázal podľa merania HAQ-DI zlepšenia vo fyzickej funkcii. Pacienti dostávajúci tofacitinib 5 alebo 10 mg dvakrát denne preukázali



významne väčšie zlepšenie vo fyzických funkciách v porovnaní s placebom od začiatku po 3. mesiac (štúdie ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard a ORAL Step) a 6. mesiac (štúdie ORAL Sync a ORAL Standard). Pacienti liečení tofacitinibom 5 alebo 10 mg dvakrát denne preukázali významne väčšie zlepšenie vo fyzických funkciách ako pacienti s placebom už 2. týždeň skúšania ORAL Solo a ORAL Sync. Zmeny od vstupnej hodnoty v HAQ-DI v štúdiách ORAL Standard, ORAL Step, ORAL Sync sú zobrazené v tabuľke 11.

**Tabuľka 11: Priemerná zmena od vstupnej hodnoty v HAQ-DI v 3. mesiaci**

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg dvakrát denne + MTX	Tofacitinib 10 mg dvakrát denne + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
<b>ORAL Standard: Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na MTX</b>			
<b>N = 96</b>	<b>N = 185</b>	<b>N = 183</b>	<b>N = 188</b>
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
<b>ORAL Step: Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na inhibítor TNF</b>			
<b>N = 118</b>	<b>N = 117</b>	<b>N = 125</b>	<b>NA</b>
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
<b>ORAL Sync: Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na DMARD</b>			
Placebo + DMARD	Tofacitinib 5 mg dvakrát denne + DMARD	Tofacitinib 10 mg dvakrát denne + DMARD	
<b>N = 147</b>	<b>N = 292</b>	<b>N = 292</b>	<b>NA</b>
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

\*\*\* p < 0,0001; tofacitinib oproti placebo + MTX, LS = najmenšie štvorce, N = počet pacientov, QOW = každý druhý týždeň, NA = neaplikovateľné, HAQ-DI = index disability podľa dotazníka hodnotenia zdravia

Kvalita života súvisiaca so zdravím bola hodnotená pomocou krátkeho zdravotného dotazníka (SF-36). U pacientov dostávajúcich 5 alebo 10 mg tofacitinibu dvakrát denne v 3. mesiaci došlo k významne väčšiemu zlepšeniu od vstupnej hodnoty v porovnaní s placebom vo všetkých 8 doménach, ako aj v skóre súhrnu fyzickej zložky a súhrnu mentálnej zložky v skúšaniach ORAL Solo, ORAL Scan a ORAL Step. V skúšaní ORAL Scan boli u pacientov liečených tofacitinibom priemerné zlepšenia v SF-36 zachované až 12 mesiacov.

Zlepšenie ohľadom únavy bolo hodnotené pomocou škály Funkčné hodnotenie liečby chronického ochorenia - Únava (FACIT-F) v 3. mesiaci všetkých štúdií. U pacientov dostávajúcich tofacitinib 5 alebo 10 mg dvakrát denne (v porovnaní s placebom) sa preukázalo významne väčšie zlepšenie ohľadom únavy od vstupnej hodnoty vo všetkých 5 štúdiách. V skúšaniach ORAL Standard a ORAL Scan boli u pacientov liečených tofacitinibom priemerné zlepšenia vo FACIT-F zachované až 12 mesiacov.

Zlepšenie spánku bolo hodnotené pomocou súhrnných škál Problémy so spánkom – Index I a II meraním Medical Outcomes Study Sleep (MOS-Sleep) v 3. mesiaci všetkých štúdií. U pacientov dostávajúcich tofacitinib 5 alebo 10 mg dvakrát denne sa v skúšaniach ORAL Sync, ORAL Standard a ORAL Scan preukázalo významne väčšie zlepšenie od vstupnej hodnoty v oboch škálach v porovnaní s placebom. V skúšaniach ORAL Standard a ORAL Scan boli u pacientov liečených tofacitinibom priemerné zlepšenia v oboch škálach zachované až 12 mesiacov.

#### Trvanie klinických odpovedí

Trvanie účinku bolo hodnotené podielom odpovedí ACR20, ACR50, ACR70 v štúdiách s trvaním do dvoch rokov. Priemerné zmeny HAQ-DI a DAS28-4 (FW) sa u oboch liečebných skupín tofacitinibom zachovali až do konca štúdií.

Dôkazy o pretrvávajúcej účinnosti liečby tofacitinibom až 7 rokov sú tiež poskytnuté z údajov v jednom pretrvávajúcom a jednom dokončenom otvorenom dlhodobom predĺžení štúdie.

#### *Psoriatická artritída*

Účinnosť a bezpečnosť tofacitinibu boli hodnotené v 2 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 u dospelých pacientov s aktívnou PsA ( $\geq 3$  opuchnuté kĺby a  $\geq 3$  citlivé kĺby). Pri skriningovej návšteve museli mať pacienti aktívnu plakovú (ložiskovú) psoriázu. Pre obe štúdie boli primárnymi koncovými ukazovateľmi miera odpovede ACR20 a zmena HAQ-DI po 3 mesiacoch v porovnaní s východiskovými hodnotami.

Štúdia PsA-I (OPAL BROADEN) hodnotila 422 pacientov, ktorí predtým nedostatočne odpovedali (v dôsledku nedostatočnej účinnosti alebo intolerancie) na csDMARD (MTX u 92,7 % pacientov); 32,7 % pacientov v tejto štúdii predtým nedostatočne odpovedalo na > 1 csDMARD alebo 1 csDMARD a cieleň syntetický DMARD (tsDMARD, targeted synthetic DMARD). V skúšaní OPAL BROADEN nebola povolená predchádzajúca liečba TNF inhibítorom. Všetci pacienti museli súbežne užívať jeden csDMARD; 83,9 % pacientov súbežne dostávalo MTX, 9,5% pacientov súbežne dostávalo sulfasalazín a 5,7% pacientov súbežne dostávalo leflunomid. Medián trvania PsA bol 3,8 roka. V úvode malo 79,9 % pacientov entezeitídu a 56,2 % pacientov malo daktylitídu. Pacienti randomizovaní na liečbu tofacitinibom dostávali 5 mg dvakrát denne alebo tofacitinib 10 mg dvakrát denne počas 12 mesiacov. Pacienti randomizovaní na liečbu placebom pokračovali od 3. mesiaca zaslepeným spôsobom buď tofacitinibom 5 mg dvakrát denne, alebo tofacitinibom 10 mg dvakrát denne a liečili sa do 12. mesiaca. Pacienti randomizovaní na adalimumab (aktívne kontrolné rameno) dostávali 40 mg subkutánne každé 2 týždne počas 12 mesiacov.

Štúdia PsA-II (OPAL BEYOND) hodnotila 394 pacientov, u ktorých sa ukončila liečba TNF inhibítorom v dôsledku nedostatočnej účinnosti alebo intolerancie; 36,0 % v minulosti nedostatočne odpovedalo na > 1 biologický DMARD. Všetci pacienti museli súbežne užívať 1 csDMARD; 71,6 % pacientov súbežne dostávalo MTX, 15,7% pacientov súbežne dostávalo sulfasalazín a 8,6% pacientov súbežne dostávalo leflunomid. Medián trvania PsA bol 7,5 roka. V úvode malo 80,7 % pacientov entezeitídu a 49,2 % pacientov malo daktylitídu. Pacienti randomizovaní na tofacitinib dostávali 5 mg dvakrát denne alebo tofacitinib 10 mg dvakrát denne počas 6 mesiacov. Pacienti randomizovaní na placebo pokračovali od 3. mesiaca zaslepeným spôsobom buď tofacitinibom 5 mg dvakrát denne, alebo tofacitinibom 10 mg dvakrát denne a liečba trvala do 6. mesiaca.

#### *Klinické a subjektívne príznaky*

Liečba tofacitinibom viedla k významným zlepšeniam niektorých klinických a subjektívnych príznakov PsA, čo sa vyhodnocovalo prostredníctvom kritérií odpovede ACR20 v porovnaní s placebom v 3. mesiaci. V tabuľke 12 sú uvedené výsledky účinnosti pre dôležité koncové ukazovatele.

**Tabuľka 12: Podiel (%) pacientov s PsA, ktorí dosiahli klinickú odpoveď a priemerná zmena oproti východiskovým hodnotám v štúdiách OPAL BROADEN a OPAL BEYOND**

	Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na klasický syntetický DMARD <sup>a</sup> (neliečení TNFi)			Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na TNFi <sup>b</sup>	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND <sup>c</sup>	
Liečebná skupina	Placebo	Tofacitinib 5 mg dvakrát denne	Adalimumab 40 mg SC raz za 2 týždne	Placebo	Tofacitinib 5 mg dvakrát denne
N	105	107	106	131	131
ACR20					
3. mesiac	33 %	50 % <sup>d,*</sup>	52 % <sup>*</sup>	24 %	50 % <sup>d,***</sup>
6. mesiac	NA	59 %	64 %	NA	60 %
12. mesiac	NA	68 %	60 %	–	–
ACR50					
3. mesiac	10 %	28 % <sup>e,**</sup>	33 % <sup>***</sup>	15 %	30 % <sup>e,*</sup>
6. mesiac	NA	38 %	42 %	NA	38 %
12. mesiac	NA	45 %	41 %	–	–
ACR70					
3. mesiac	5 %	17 % <sup>e,*</sup>	19 % <sup>*</sup>	10 %	17 %
6. mesiac	NA	18 %	30 %	NA	21 %
12. mesiac	NA	23 %	29 %	–	–
$\Delta$ LEI <sup>f</sup>					
3. mesiac	-0,4	-0,8	-1,1 <sup>*</sup>	-0,5	-1,3 <sup>*</sup>
6. mesiac	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
12. mesiac	NA	-1,7	-1,6	–	–
$\Delta$ DSS <sup>f</sup>					
3. mesiac	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 <sup>*</sup>
6. mesiac	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
12. mesiac	NA	-7,4	-6,1	–	–
PASI75 <sup>g</sup>					
3. mesiac	15 %	43 % <sup>d,***</sup>	39 % <sup>**</sup>	14 %	21 %
6. mesiac	NA	46 %	55 %	NA	34 %
12. mesiac	NA	56 %	56 %	–	–

\* Nominálne  $p \leq 0,05$ ; \*\* Nominálne  $p < 0,001$ ; \*\*\* Nominálne  $p < 0,0001$  pre aktívnu liečbu oproti placebo v 3. mesiaci.

Skratky: BSA = plocha povrchu tela;  $\Delta$ LEI = zmena Leeds indexu enteazitídy oproti východiskovej hodnote;

$\Delta$ DSS = zmena v skóre závažnosti daktylitídy oproti východiskovej hodnote; ACR20/50/70 = zlepšenie

$o \geq 20 \%$ ,  $50 \%$ ,  $70 \%$  podľa Americkej reumatologickej spoločnosti; csDMARD = klasický syntetický

chorobu modifikujúci antireumatický liek; N = počet randomizovaných a liečených pacientov;

NA = neaplikovateľné, pretože údaje pre liečbu placebo nie sú k dispozícii po 3. mesiaci, pretože placebo sa

zmenilo na tofacitinib 5 mg dvakrát denne alebo tofacitinib 10 mg dvakrát denne; SC q2w= subkutánne raz za

dva týždne; TNFi = inhibitor faktora nekrotizujúceho nádory; PASI = index plochy postihnutia a závažnosti

psoriázy; PASI75 =  $\geq 75 \%$  zlepšenie PASI.

<sup>a</sup> Nedostatočná odpoveď na aspoň 1 csDMARD v dôsledku nedostatočnej účinnosti a/alebo intolerancie.

<sup>b</sup> Nedostatočná odpoveď na aspoň 1 TNFi v dôsledku nedostatočnej účinnosti a/alebo intolerancie.

<sup>c</sup> OPAL BEYOND skúšanie trvalo 6 mesiacov.

<sup>d</sup> Celkovo dosiahnutá štatistická významnosť, pri  $p \leq 0,05$  s použitím vopred špecifikovaného „step-down“ testovacieho postupu.

<sup>e</sup> Dosiahnutá štatistická významnosť pre odpovede ACR (ACR50 a ACR70) pri  $p \leq 0,05$  s použitím vopred špecifikovaného „step-down“ testovacieho postupu.

<sup>f</sup> Pre pacientov s východiskovým skóre  $> 0$ .

<sup>g</sup> Pre pacientov s východiskovým BSA  $\geq 3 \%$  a PASI  $> 0$ .

Aj pacienti, ktorí predtým nedostávali TNF inhibitor, aj pacienti, ktorí naň nedostatočne odpovedali, liečení tofacitinibom 5 mg dvakrát denne mali významne vyššie miery odpovede ACR20 v porovnaní s placebo v 3. mesiaci. Preskúmaním veku, pohlavia, rasy, východiskovej aktivity ochorenia a podtypu PsA sa neidentifikovali rozdiely v odpovedi na tofacitinib. Počet pacientov s mutujúcou artritídou alebo s axiálnym postihnutím bol príliš malý na to, aby umožňoval zmysluplné posúdenie.

Štatisticky významné miery odpovedí ACR20 sa pozorovali s tofacitinibom 5 mg dvakrát denne v oboch štúdiách už v 2. týždni (prvé vyhodnocovanie po úvodných hodnoteniach) v porovnaní s placebom.

V skúšaní OPAL BROADEN sa minimálna aktivita ochorenia (MDA) dosiahla u 26,2 % pacientov užívajúcich tofacitinib 5 mg dvakrát denne, u 25,5 % pacientov užívajúcich adalimumab a u 6,7 % pacientov užívajúcich placebo (liečba tofacitinibom 5 mg dvakrát denne sa líšila od placeba o 19,5 % [95 % CI: 9,9; 29,1]) v 3. mesiaci. V štúdií OPAL BEYOND sa MDA dosiahla u 22,9 % pacientov liečených tofacitinibom 5 mg dvakrát denne a u 14,5 % pacientov liečených placebom, avšak liečbou tofacitinibom 5 mg dvakrát denne sa nedosiahla nominálna štatistická významnosť (rozdiel liečby oproti placebu 8,4 % [95 % CI: -1,0, 17,8] v 3. mesiaci).

#### Rádiografická odpoveď

V štúdií OPAL BROADEN sa rádiograficky hodnotila progresia štrukturálneho poškodenia kĺbov s využitím van der Heijdem modifikovaného celkového Sharpovho skóre (mTSS) a podiel pacientov s rádiografickou progresiou (zvýšenie mTSS oproti východiskovej hodnote o viac ako 0,5) sa vyhodnocoval v 12. mesiaci. V 12. mesiaci nedošlo k rádiografickej progresii (zvýšenie mTSS oproti východiskovému stavu o 0,5 alebo o menej) u 96 % pacientov dostávajúcich tofacitinib 5 mg dvakrát denne a u 98 % pacientov dostávajúcich adalimumab 40 mg subkutánne každé 2 týždne.

#### Kvalita života súvisiaca s fyzickými funkciami a so zdravím

Zlepšenie fyzických funkcií sa meralo prostredníctvom HAQ-DI. U pacientov dostávajúcich tofacitinib 5 mg dvakrát denne sa preukázalo výraznejšie zlepšenie fyzických funkcií ( $p \leq 0,05$ ) oproti východiskovým hodnotám v porovnaní s placebom v 3. mesiaci (pozri tabuľku 13).

**Tabuľka 13: Zmena v HAQ-DI oproti východiskovému stavu v štúdiách OPAL BROADEN a OPAL BEYOND u pacientov s PsA**

	Priemerná zmena metódou najmenších štvorcov v HAQ-DI oproti východiskovému stavu				
	Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na klasický syntetický DMARD <sup>a</sup> (bez predchádzajúcej liečby TNFi)			Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na TNFi <sup>b</sup>	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
Liečebná skupina	Placebo	Tofacitinib 5 mg dvakrát denne	Adalimumab 40 mg SC raz za 2 týždne	Placebo	Tofacitinib 5 mg dvakrát denne
N	104	107	106	131	129
3. mesiac	-0,18	-0,35 <sup>c,*</sup>	-0,38 <sup>*</sup>	-0,14	-0,39 <sup>c,***</sup>
6. mesiac	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
12. mesiac	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

\* Nominálne  $p \leq 0,05$ ; \*\*\* Nominálne  $p < 0,0001$  pre aktívnu liečbu oproti placebu v 3. mesiaci.

Skratky: DMARD = chorobu modifikujúci antireumatický liek; HAQ-DI = index disability podľa dotazníka hodnotenia zdravia; N = celkový počet pacientov v štatistickej analýze; SC q2w = subkutánne raz za 2 týždne; TNFi = inhibítora faktora nekrotizujúceho tumor .

<sup>a</sup> Nedostatočná reakcia na aspoň jeden konvenčný syntetický DMARD (csDMARD) v dôsledku nedostatočnej účinnosti a/alebo intolerancie.

<sup>b</sup> Nedostatočná reakcia na najmenej jeden TNF inhibítora (TNFi) v dôsledku nedostatočnej účinnosti a/alebo intolerancie.

<sup>c</sup> Celkovo dosiahnutá štatistická významnosť pri  $p \leq 0,05$  s použitím vopred špecifikovaného „step-down“ testovacieho postupu.

Podiel pacientov s odpoveďou podľa HAQ-DI (odpoveď definovaná ako pokles oproti východiskovej hodnote o  $\geq 0,35$ ) v 3. mesiaci v štúdiách OPAL BROADEN bol 53 % a OPAL BEYOND 50 % u pacientov dostávajúcich tofacitinib 5 mg dvakrát denne, 31 % (OPAL BROADEN) a 28 % (OPAL BEYOND) u pacientov dostávajúcich placebo a 53 % u pacientov dostávajúcich adalimumab 40 mg subkutánne raz za 2 týždne (len OPAL BROADEN).

Kvalita života súvisiaca so zdravím sa hodnotila prostredníctvom dotazníka SF-36v2, únava sa hodnotila prostredníctvom dotazníka FACIT-F. U pacientov liečených tofacitinibom 5 mg dvakrát denne sa preukázalo výraznejšie zlepšenie oproti východiskovému stavu v porovnaní s placebom v SF-36v2 fyzickej funkčnej doméne, SF-36v2 súhrnnom skóre pre fyzické komponenty a vo FACIT-F skóre v 3. mesiaci v štúdiách OPAL BROADEN a OPAL BEYOND (nominálne  $p \leq 0,05$ ). Zlepšenia oproti východiskovému stavu v SF-36v2 a FACIT-F ostávali zachované aj v 6. mesiaci (OPAL BROADEN a OPAL BEYOND) a 12. mesiaci (OPAL BROADEN).

U pacientov liečených tofacitinibom 5 mg dvakrát denne sa preukázalo výraznejšie zlepšenie artritckej bolesti (meranej na vizuálnej analógovej stupnici od 0 do 100) oproti východiskovému stavu od 2. týždňa (prvé hodnotenie po východiskovom hodnotení) do 3. mesiaca v porovnaní s placebom v štúdiách OPAL BROADEN a OPAL BEYOND (nominálne  $p \leq 0,05$ ).

#### *Ulcerózna kolitída*

Účinnosť a bezpečnosť tofacitinibu na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 s endoskopickým subskóre  $\geq 2$  a subskóre krvácania z konečníka  $\geq 1$ ) sa hodnotila v 3 multicentrických, dvojito zaslepených, randomizovaných štúdiách kontrolovaných placebom: 2 identické štúdie v indukčnej fáze liečby (OCTAVE Induction 1 a OCTAVE Induction 2), po ktorých nasledovala 1 štúdia s udržiavacou liečbou (OCTAVE Sustain). U zaradených pacientov zlyhala aspoň 1 konvenčná liečba vrátane kortikosteroidov, imunomodulátorov a/alebo TNF inhibítorov. Bolo povolené súbežné podávanie stabilných dávok perorálnych aminosalicylátov a kortikosteroidov (prednizón alebo jeho ekvivalent s dennou dávkou do 25 mg), pričom dávka kortikosteroidov sa postupne znižovala až sa povinne vysadili do 15 týždňov od vstupu do štúdie s udržiavacou liečbou. Tofacitinib sa podával ako monoterapia (tzn. bez súbežného používania biológik a imunosupresív) v liečbe ulceróznej kolitídy.

V Tabuľke 14 sú uvedené ďalšie informácie týkajúce sa dizajnu daných štúdií a charakteristík ich populácií.

**Tabuľka 14: Klinické štúdie fázy 3 pre dávky tofacitinibu 5 a 10 mg dvakrát denne u pacientov s ulceróznou kolitídou**

	<b>OCTAVE Induction 1</b>	<b>OCTAVE Induction 2</b>	<b>OCTAVE Sustain</b>
<b>Liečebné skupiny (Randomizačný pomer)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dvakrát denne Placebo (4:1)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dvakrát denne Placebo (4:1)</b>	<b>Tofacitinib 5 mg dvakrát denne Tofacitinib 10 mg dvakrát denne Placebo (1:1:1)</b>
Počet zaradených pacientov	598	541	593
Trvanie štúdie	8 týždňov	8 týždňov	52 týždňov
Primárny ukazovateľ účinnosti	Remisia	Remisia	Remisia
Kľúčové sekundárne ukazovatele účinnosti	Zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii	Zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii	Zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii  Pretrvávajúca remisia bez kortikosteroidov u pacientov, ktorí boli v remisii pri vstupe do skúšania
Predchádzajúce zlyhanie TNFi	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Predchádzajúce zlyhanie kortikosteroidov	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Predchádzajúce zlyhanie imunosupresív	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Používanie kortikosteroidov pri vstupe do skúšania	45,5 %	46,8 %	50,3 %

Skratky: TNFi = inhibítor tumor nekrotizujúceho faktora

Okrem toho sa bezpečnosť a účinnosť tofacitinibu vyhodnocovala v otvorenej dlhodobej predĺženej štúdií (OCTAVE Open). Pre OCTAVE Open boli vhodní pacienti, ktorí ukončili 1 zo štúdií s indukčnou liečbou (OCTAVE Induction 1 alebo OCTAVE Induction 2), ale nedosiahli klinickú odpoveď, alebo pacienti, ktorí ukončili štúdiu s udržiavacou liečbou (OCTAVE Sustain) alebo ho predčasne prerušili v dôsledku zlyhania liečby. Pacienti zo skúšaní OCTAVE Induction 1 alebo OCTAVE Induction 2, ktorí nedosiahli klinickú odpoveď po 8 týždňoch v skúšaní OCTAVE Open, museli prerušiť účasť v skúšaní OCTAVE Open. Aj po vstupe do skúšania OCTAVE Open sa vyžadovalo postupné znižovanie kortikosteroidov.

Údaje o účinnosti pri indukčnej liečbe (OCTAVE Induction 1 a OCTAVE Induction 2)

Primárnym cieľovým ukazovateľom v skúšaní OCTAVE Induction 1 a OCTAVE Induction 2 bol podiel pacientov v remisii v 8. týždni a kľúčovým sekundárnym ukazovateľom bol podiel pacientov so zlepšeným vzhľadom sliznice pri endoskopii v 8. týždni. Remisia bola definovaná ako klinická remisia (celkové Mayo skóre  $\leq 2$  a žiadne individuálne subskóre  $> 1$ ) a subskóre krvácania z konečníka 0. Zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii bolo definované ako endoskopické subskóre 0 alebo 1.

V oboch štúdiách dosiahol remisiu, zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii a klinickú odpoveď v 8. týždni významne vyšší podiel pacientov liečených tofacitinibom 10 mg dvakrát denne ako pacientov liečených placebom, ako je uvedené v Tabuľke 15.

Výsledky účinnosti na základe hodnotenia endoskopie v miestach štúdie boli konzistentné s výsledkami účinnosti na základe centrálného hodnotenia endoskopie.

**Tabuľka 15: Podiel pacientov, ktorí dosiahli ukazovatele účinnosti v 8. týždni (štúdie OCTAVE Induction 1 a OCTAVE Induction 2)**

Ukazovateľ	Štúdia OCTAVE Induction 1			
	Centrálné hodnotenie endoskopie		Lokálne hodnotenie endoskopie	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg dvakrát denne	Placebo	Tofacitinib 10 mg dvakrát denne
	N = 122	N = 476	N = 122	N = 476
Remisia <sup>a</sup>	8,2 %	18,5 % <sup>‡</sup>	11,5 %	24,8 % <sup>‡</sup>
Zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii <sup>b</sup>	15,6 %	31,3 % <sup>†</sup>	23,0 %	42,4 % <sup>*</sup>
Normalizácia vzhľadu sliznice pri endoskopii <sup>c</sup>	1,6 %	6,7 % <sup>‡</sup>	2,5 %	10,9 % <sup>‡</sup>
Klinická odpoveď <sup>d</sup>	32,8 %	59,9 % <sup>*</sup>	34,4 %	60,7 % <sup>*</sup>
Ukazovateľ	Štúdia OCTAVE Induction 2			
	Centrálné vyhodnotenie endoskopie		Lokálne vyhodnotenie endoskopie	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg dvakrát denne	Placebo	Tofacitinib 10 mg dvakrát denne
	N = 112	N = 429	N = 112	N = 429
Remisia <sup>a</sup>	3,6 %	16,6 % <sup>†</sup>	5,4 %	20,7 % <sup>†</sup>
Zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii <sup>b</sup>	11,6 %	28,4 % <sup>†</sup>	15,2 %	36,4 % <sup>*</sup>
Normalizácia vzhľadu sliznice pri endoskopii <sup>c</sup>	1,8 %	7,0 % <sup>‡</sup>	0,0 %	9,1 % <sup>‡</sup>
Klinická odpoveď <sup>d</sup>	28,6 %	55,0 % <sup>*</sup>	29,5 %	58,0 % <sup>*</sup>

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

N = počet pacientov v analyzovanom súbore.

- a. Primárny ukazovateľ: Remisia bola definovaná ako klinická remisia (Mayo skóre ≤ 2 a žiadne individuálne subscore > 1) a subscore krvácania z konečníka 0.
- b. Kľúčový sekundárny ukazovateľ: Zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii bolo definované ako Mayo endoskopické subscore 0 (normálne alebo neaktívne ochorenie) alebo 1 (erytém, zhoršená vaskulárna kresba).
- c. Normalizácia vzhľadu sliznice pri endoskopii bola definovaná ako Mayo endoskopické subscore 0.
- d. Klinická odpoveď bola definovaná ako zníženie Mayo skóre oproti východiskovému stavu o ≥ 3 body a ≥ 30 % a zároveň zníženie subscore pre krvácanie z konečníka o ≥ 1 bod alebo absolútne subscore pre krvácanie z konečníka 0 alebo 1.

V oboch podskupinách pacientov s alebo bez predchádzajúceho zlyhania TNF inhibítora sa dosiahla remisia a zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii v 8. týždni u väčšieho podielu pacientov liečených tofacitinibom 10 mg dvakrát denne ako u pacientov liečených placebom. Tento rozdiel v liečbe bol konzistentný medzi týmito 2 podskupinami (Tabuľka 16).

**Tabuľka 16. Podiel pacientov, ktorí dosiahli primárny ukazovateľ účinnosti a kľúčový sekundárny ukazovateľ účinnosti v 8. týždni v podskupinách podľa liečby TNF inhibítorom (štúdia OCTAVE Induction 1 a štúdia OCTAVE Induction 2, centrálné hodnotenie endoskopie)**

<b>Štúdia OCTAVE Induction 1</b>		
<b>Ukazovateľ</b>	<b>Placebo N = 122</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dvakrát denne N = 476</b>
<b>Remisia<sup>a</sup></b>		
S predchádzajúcim zlyhaním TNF inhibítora	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Bez predchádzajúceho zlyhania TNF inhibítora <sup>b</sup>	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
<b>Zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii<sup>c</sup></b>		
S predchádzajúcim zlyhaním TNF inhibítora	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Bez predchádzajúceho zlyhania TNF inhibítora <sup>b</sup>	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)
<b>Štúdia OCTAVE Induction 2</b>		
<b>Ukazovateľ</b>	<b>Placebo N = 112</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dvakrát denne N = 429</b>
<b>Remisia<sup>a</sup></b>		
S predchádzajúcim zlyhaním TNF inhibítora	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
Bez predchádzajúceho zlyhania TNF inhibítora <sup>b</sup>	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
<b>Zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii<sup>c</sup></b>		
S predchádzajúcim zlyhaním TNF inhibítora	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
Bez predchádzajúceho zlyhania TNF inhibítora <sup>b</sup>	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

TNF = tumor nekrotizujúci faktor; N = počet pacientov v analyzovanom súbore.

- <sup>a</sup>. Remisia bola definovaná ako klinická remisia (Mayo skóre  $\leq 2$  a žiadne individuálne subskóre  $> 1$ ) a subskóre krvácania z konečníka 0.
- <sup>b</sup>. Vráťane pacientov, ktorí predtým neboli liečení inhibítorom TNF
- <sup>c</sup>. Zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii bolo definované ako Mayo endoskopické subskóre 0 (normálne alebo neaktívne ochorenie) alebo 1 (erytém, zhoršená vaskulárna kresba).

Už po 2 týždňoch, na najskoršej plánovanej návšteve v rámci štúdie a pri každej nasledujúcej návšteve sa pozorovali významné rozdiely medzi tofacitinibom 10 mg dvakrát denne a placebom v zmene krvácania z konečníka a frekvencie stolice a parciálnom Mayo skóre oproti východiskovému stavu.

#### Udržiavacia liečba (OCTAVE Sustain)

Pacienti, ktorí ukončili 8 týždňov v 1 zo štúdie s indukčnou liečbou a dosiahli klinickú odpoveď, boli znova randomizovaní do skúšania OCTAVE Sustain. 179 z 593 (30,2 %) pacientov bolo v remisii pri vstupe do skúšania OCTAVE Sustain.

Primárnym cieľovým ukazovateľom v skúšaní OCTAVE Sustain bol podiel pacientov v remisii v 52. týždni. Dva kľúčové sekundárne ukazovatele boli podiel pacientov so zlepšeným vzhľadom sliznice pri endoskopii v 52. týždni a podiel pacientov s pretrvávajúcou remisii bez kortikosteroidov v 24. týždni aj v 52. týždni z pacientov, ktorí boli v remisii pri vstupe do skúšania OCTAVE Sustain.

V porovnaní s placebom dosiahol v 52. týždni významne vyšší podiel pacientov v skupine tofacitinib 5 mg dvakrát denne, ako aj v skupine tofacitinib 10 mg dvakrát denne, nasledujúce ukazovatele: remisia, zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii, normalizácia vzhľadu sliznice pri



endoskopii, pretrvávanie klinickej odpovede, remisia u pacientov, ktorí boli v remisii pri vstupe do skúšania, a pretrvávanie remisie bez kortikosteroidov v 24. týždni aj v 52. týždni u pacientov v remisii pri vstupe do skúšania, ako je uvedené v Tabuľke 17.

**Tabuľka 17: Podiel pacientov, ktorí dosiahli ukazovatele účinnosti v 52. týždni (OCTAVE Sustain)**

Ukazovateľ	Centrálne vyhodnotenie endoskopie			Lokálne vyhodnotenie endoskopie		
	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg dvakrát denne N = 198	Tofacitinib 10 mg dvakrát denne N = 197	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg dvakrát denne N = 198	Tofacitinib 10 mg dvakrát denne N = 197
Remisia <sup>a</sup>	11,1 %	34,3 %*	40,6 %*	13,1 %	39,4 %*	47,7 %*
Zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii <sup>b</sup>	13,1 %	37,4 %*	45,7 %*	15,7 %	44,9 %*	53,8 %*
Normalizácia vzhľadu sliznice pri endoskopii <sup>c</sup>	4,0 %	14,6 %**	16,8 %*	5,6 %	22,2 %*	29,4 %*
Pretrvávanie klinickej odpovede <sup>d</sup>	20,2 %	51,5 %*	61,9 %*	20,7 %	51,0 %*	61,4 %*
Remisia u pacientov, ktorí boli v remisii pri vstupe do skúšania <sup>a,f</sup>	10,2 %	46,2 %*	56,4 %*	11,9 %	50,8 %*	65,5 %*
Pretrvávajúca remisia bez kortikosteroido v aj v 24. týždni, aj v 52. týždni u pacientov, ktorí boli v remisii pri vstupe do skúšania <sup>e,f</sup>	5,1 %	35,4 %*	47,3 %*	11,9 %	47,7 %*	58,2 %*
Remisia bez kortikosteroido v u pacientov užívajúcich kortikosteroidy pri vstupe do skúšania <sup>a,g</sup>	10,9 %	27,7 % <sup>†</sup>	27,6 % <sup>†</sup>	13,9 %	32,7 % <sup>†</sup>	31,0 % <sup>†</sup>

\* p < 0,0001; \*\*p < 0,001; †p < 0,05 pre tofacitinib oproti placebo.

N = počet pacientov v analyzovanom súbore.

- a. Remisia bola definovaná ako klinická remisia (Mayo skóre ≤ 2 a žiadne individuálne subscore > 1) a subscore krvácania z konečníka 0.
- b. Zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii bolo definované ako Mayo endoskopické subscore 0 (normálne alebo neaktívne ochorenie) alebo 1 (erytém, zhoršená vaskulárna kresba).
- c. Normalizácia vzhľadu sliznice pri endoskopii bola definovaná ako Mayo endoskopické subscore 0.
- d. Pretrvávanie klinickej odpovede bolo definované ako pokles východiskového Mayo skóre o ≥ 3 body

- a  $\geq 30$  %, v štúdií s indukčnou liečbou (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) a zároveň pokles subskóre krvácania z konečníka o  $\geq 1$  bod alebo subskóre krvácania z konečníka 0 alebo 1. Pacienti museli mať dosiahnutú klinickú odpoveď pri vstupe do štúdie s udržiavacou liečbou OCTAVE Sustain.
- e. Pretrvávajúce remisie bez kortikosteroidov bolo definované ako remisia, pri ktorej pacient neužíval kortikosteroidy, trvajúca najmenej 4 týždne pred návštevou tak v 24. týždni, ako aj v 52. týždni.
- f. N = 59 pre placebo, N = 65 pre tofacitinib 5 mg dvakrát denne, N = 55 pre tofacitinib 10 mg dvakrát denne.
- g. N = 101 pre placebo, N = 101 pre tofacitinib 5 mg dvakrát denne, N = 87 pre tofacitinib 10 mg dvakrát denne.

Oproti placebo dosiahol vyšší podiel pacientov v oboch podskupinách, či už s predchádzajúcim zlyhaním inhibítora TNF, alebo bez predchádzajúceho zlyhania inhibítora TNF, liečených buď tofacitinibom 5 mg dvakrát denne, alebo tofacitinibom 10 mg dvakrát denne nasledujúce cieľové ukazovatele v 52. týždni skúšania OCTAVE Sustain: remisia, zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii alebo pretrvávajúce remisie bez kortikosteroidov, tak v 24. týždni, ako aj v 52. týždni, z pacientov, ktorí boli pri vstupe do skúšania v remisii (Tabuľka 18). Tento liečebný rozdiel oproti placebo bol podobný medzi tofacitinibom 5 mg dvakrát denne a tofacitinibom 10 mg dvakrát denne v podskupine pacientov, u ktorých predtým nedošlo k zlyhaniu inhibítora TNF. V podskupine pacientov, u ktorých predtým zlyhala liečba inhibítorom TNF, bol pozorovaný liečebný rozdiel oproti placebo numericky vyšší pre tofacitinib 10 mg dvakrát denne ako pre tofacitinib 5 mg dvakrát denne o 9,7 až 16,7 percentuálnych bodov aj v primárnom ukazovateli, aj v kľúčových sekundárnych ukazovateľoch.

**Tabuľka 18: Podiel pacientov, ktorí dosiahli primárny ukazovateľ účinnosti a kľúčový sekundárny ukazovateľ účinnosti v 52. týždni v podskupinách podľa liečby inhibítorom TNF (skúšanie OCTAVE Sustain, centrálné hodnotenie endoskopie)**

Ukazovateľ	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg dvakrát denne N = 198	Tofacitinib 10 mg dvakrát denne N = 197
<b>Remisia<sup>a</sup></b>			
S predchádzajúcim zlyhaním TNF inhibítora	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Bez predchádzajúceho zlyhania TNF inhibítora <sup>b</sup>	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
<b>Zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii<sup>c</sup></b>			
S predchádzajúcim zlyhaním TNF inhibítora	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)
Bez predchádzajúceho zlyhania TNF inhibítora <sup>b</sup>	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
<b>Pretrvávajúca remisia bez kortikosteroidov aj v 24. týždni, aj v 52. týždni u pacientov, ktorí boli v remisii pri vstupe do skúšania<sup>d</sup></b>			
S predchádzajúcim zlyhaním TNF inhibítora	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
Bez predchádzajúceho zlyhania TNF inhibítora <sup>b</sup>	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)

TNF = tumor nekrotizujúci faktor; N = počet pacientov v analyzovanom súbore.

a. Remisia bola definovaná ako klinická remisia (Mayo skóre  $\leq 2$  a žiadne individuálne subskóre  $> 1$ ) a subskóre krvácania z konečníka 0.

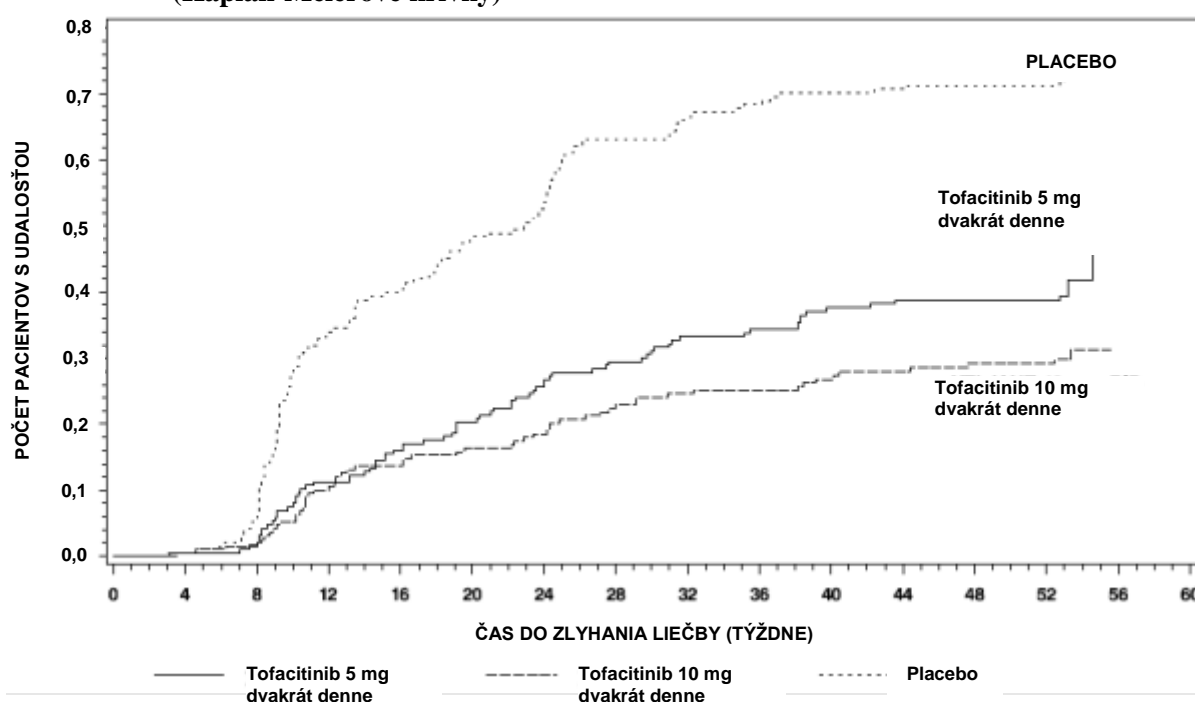
b. Vráťane pacientov, ktorí predtým neboli liečení inhibítorom TNF.

c. Zlepšenie vzhľadu sliznice pri endoskopii bolo definované ako Mayo endoskopické subskóre 0 (normálne alebo neaktívne ochorenie) alebo 1 (erytém, zhoršená vaskulárna kresba).

d. Zachovanie remisie bez kortikosteroidov bolo definované ako remisia, pri ktorej pacient neužíval kortikosteroidy, trvajúca najmenej 4 týždne pred návštevou tak v 24. týždni, ako aj v 52. týždni.

Podiel pacientov, u ktorých zlyhala liečba, bol v oboch skupinách s tofacitinibom nižší ako s placebom v každom časovom bode, už od 8. týždňa, teda prvého časového bodu, keď sa vyhodnocovalo zlyhanie liečby, ako znázorňuje obrázok 2.

**Obrázok 2. Čas do zlyhania liečby v štúdiu s udržiavacou liečbou OCTAVE Sustain (Kaplan-Meierove krivky)**



$p < 0,0001$  pre tofacitinib 5 mg dvakrát denne oproti placebu.

$p < 0,0001$  pre tofacitinib 10 mg dvakrát denne oproti placebu.

Zlyhanie liečby bolo definované ako zvýšenie Mayo skóre o  $\geq 3$  body oproti hodnote pri vstupe do štúdie s udržiavacou liečbou zároveň so zvýšením subskóre krvácania z konečníka o  $\geq 1$  bod a zvýšením endoskopického subskóre o  $\geq 1$  bod, keď to viedlo k absolútnemu endoskopickému subskóre  $\geq 2$  po minimálne 8-týždňovej liečbe v štúdiu.

#### Výstupy súvisiace so zdravím a kvalitou života

Liečba tofacitinibom 10 mg dvakrát denne preukázala výraznejšie zlepšenie oproti východiskovému stavu ako liečba placebom skóre súhrnu fyzickej zložky a skóre súhrnu mentálnej zložky vo všetkých 8 doménach SF-36 v štúdiách s indukčnou liečbou (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2).

V štúdiu s udržiavacou liečbou (OCTAVE Sustain) preukázala liečba tofacitinibom 5 mg dvakrát denne alebo tofacitinibom 10 mg dvakrát denne výraznejšie pretrvávanie zlepšenia oproti placebu v skóre súhrnu fyzickej zložky a skóre súhrnu mentálnej zložky vo všetkých 8 doménach SF-36 v 24. týždni a v 52. týždni.

Oproti placebu preukázala liečba tofacitinibom 10 mg dvakrát denne väčšie zlepšenia oproti východiskovému stavu v 8. týždni v celkovom skóre a v skóre všetkých 4 doménach podľa dotazníka pre zápalové ochorenie čriev (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)*) (črevné príznaky, systémová funkcia, emočná funkcia a sociálna funkcia) v štúdiách s indukčnou liečbou (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). V štúdiu s udržiavacou liečbou (OCTAVE Sustain) preukázala liečba tofacitinibom 5 mg dvakrát denne alebo tofacitinibom 10 mg dvakrát denne výraznejšie pretrvávanie zlepšenia celkového skóre aj skóre všetkých 4 domén IBDQ oproti placebu v 24. týždni a v 52. týždni.

Oproti placebu sa tiež pozorovali zlepšenia v štúdiách s indukčnou aj udržiavacou liečbou v EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) a v rôznych doménach dotazníka o zhoršení pracovnej produktivity a aktivity (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI-UC).

### Otvorené predĺženie štúdií (OCTAVE Open)

Pacienti, ktorí nedosiahli klinickú odpoveď v jednej zo štúdií s indukčnou liečbou (OCTAVE Induction 1 alebo OCTAVE Induction 2) po 8 týždňoch užívania tofacitinibu 10 mg dvakrát denne, mohli vstúpiť do otvorenej predĺženej štúdie (OCTAVE Open). Po ďalších 8 týždňoch užívania tofacitinibu 10 mg dvakrát denne v skúšaní OCTAVE Open dosiahlo 53 % (154/293) pacientov klinickú odpoveď a 14 % (42/293) pacientov dosiahlo remisiu.

Pacientom, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v 1 zo štúdií s indukčnou liečbou (OCTAVE Induction 1 alebo OCTAVE Induction 2) pri liečbe tofacitinibom 10 mg dvakrát denne, u ktorých ale došlo k zlyhaniu liečby potom, ako sa dávka znížila na tofacitinib 5 mg dvakrát denne alebo po prerušení liečby v skúšaní OCTAVE Sustain (tzn. keď boli randomizovaní na placebo), sa v skúšaní OCTAVE Open dávka zvýšila na tofacitinib 10 mg dvakrát denne. Po 8 týždňoch užívania tofacitinibu 10 mg dvakrát denne v skúšaní OCTAVE Open dosiahlo remisiu 35 % (20/58) pacientov, ktorí dostávali tofacitinib 5 mg dvakrát denne v skúšaní OCTAVE Sustain a 40 % (40/99) pacientov s prerušením dávkovania v skúšaní OCTAVE Sustain. V 12. mesiaci v skúšaní OCTAVE Open dosiahlo remisiu 52 % (25/48), respektíve 45 % (37/83) týchto pacientov.

Navyše, v 12. mesiaci štúdie OCTAVE Open, u 74 % (48/65) z pacientov, ktorí dosiahli remisiu na konci štúdie OCTAVE Sustain a užívali buď tofacitinib 5 mg dvakrát denne, alebo tofacitinib 10 mg dvakrát denne, pretrvávala remisia počas liečby tofacitinibom 5 mg dvakrát denne.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tofacitinibom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s juvenilnou idiopatickou artritídou a ulceróznou kolitídou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

PK profil tofacitinibu je charakterizovaný rýchlou absorpciou (maximálne koncentrácie v plazme sú dosiahnuté do 0,5 - 1 hodiny), rýchlou elimináciou (polčas ~ 3 hodiny) a zvýšeniami systémovej expozície úmernými k dávke. Stabilné koncentrácie sa dosiahnu po 24 - 48 hodinách s nepatrnou akumuláciou po podaní dvakrát denne.

### Absorpcia a distribúcia

Tofacitinib sa dobre absorbuje s biologickou dostupnosťou 74 %. Súbežné podávanie tofacitinibu s veľmi mastným jedlom nevedlo k žiadnym zmenám AUC, ale  $C_{max}$  sa znížila o 32 %. V klinických skúšaní sa tofacitinib podával bez ohľadu na jedlo.

Po intravenóznom podaní je distribučný objem 87 l. Približne 40 % cirkulujúceho tofacitinibu sa viaže na plazmatické proteíny. Tofacitinib sa prednostne viaže na albumín a nezdá sa, že by sa viazal na  $\alpha$ 1-acid glykoproteín. Tofacitinib sa rovnomerne distribuuje medzi červené krvinky a plazmu.

### Biotransformácia a eliminácia

Približne 70 % materského liečiva tofacitinibu sa metabolizuje pečeňou a 30 % materského liečiva sa vylučuje obličkami. Metabolizmus tofacitinibu je primárne sprostredkovaný cez CYP3A4 s malým príspevkom CYP2C19. V štúdií s rádioaktívnym značením na ľuďoch bolo viac ako 65 % celkovej cirkulujúcej rádioaktivity priradené nezmenenému liečivu, pričom zvyšných 35 % bolo pripísaných 8 metabolitom, z ktorých každý prispieval k celkovej rádioaktivite menej ako 8 %. U zvieracích druhov boli pozorované všetky metabolity a predpokladá sa, že majú menej ako 10-násobný potenciál ako tofacitinib na inhibíciu JAK1/3. V ľudských vzorkách neboli zistené žiadne dôkazy stereokonverzie. Farmakologická aktivita tofacitinibu je pripisovaná materskej molekule. Tofacitinib nie je inhibítor ani induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4 a nie je inhibítor UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. *In vitro* je tofacitinib substrátom pre MDR1, ale nie pre proteín rezistencie rakoviny prsníka (breast cancer resistance

protein, BCRP), OATP1B1/1B3 alebo OCT1/2 a nie je inhibítorom MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 alebo MRP v klinicky významných koncentráciách.

### Farmakokinetika u pacientov

Enzymatická aktivita enzýmov CYP je u pacientov s RA znížená kvôli chronickému zápalu. U pacientov s RA sa klírens tofacitinibu po perorálnom podaní nemení v čase, z čoho vyplýva, že liečba tofacitinibom nenormalizuje enzymovú aktivitu CYP.

Populačná analýza PK u pacientov s RA ukázala, že systémové vystavenie (AUC) tofacitinibu pri extrémnej telesnej hmotnosti (40 kg, 140 kg) bolo podobné (do 5 %) ako u pacienta s telesnou hmotnosťou 70 kg. U starších pacientov vo veku 80 rokov sa odhaduje, že majú AUC vyššie o menej ako 5 % oproti priemeru vo veku 55 rokov. U žien sa odhaduje, že majú AUC o 7 % nižšie ako muži. Dostupné údaje tiež ukázali, že pri AUC tofacitinibu nie sú žiadne veľké rozdiely medzi pacientmi bielej, čiernej a ázijskej rasy. Bol pozorovaný približne lineárny vzťah medzi telesnou hmotnosťou a distribučným objemom, čo viedlo k vyššej maximálnej hodnote ( $C_{max}$ ) a nižšej minimálnej hodnote ( $C_{min}$ ) koncentrácií u pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou. Tento rozdiel sa však nepovažuje za klinicky významný. Variabilita medzi účastníkmi (percentuálny koeficient variácie) v AUC tofacitinibu sa odhaduje na približne 27 %.

Výsledky populačnej PK analýzy u pacientov s aktívnou PsA alebo stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou sú konzistentné s výsledkami u pacientov s RA.

### Porucha funkcie obličiek

Osoby s miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 - 49 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu < 30 ml/min) poruchou funkcie obličiek mali o 37 %, 43 % a 123 % vyššiu AUC ako osoby s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2). U osôb vo finálnom štádiu ochorenia obličiek (ESRD) bol príspevok dialýzy na celkový klírens tofacitinibu relatívne nízky. Po jednej dávke 10 mg priemerná AUC u osôb s ESRD založená na koncentráciách meraných v deň, kedy neprebíhala dialýza, bola približne o 40 % (90 % intervaly spoľahlivosti: 1,5 – 95 %) vyššia ako u osôb s normálnou funkciou obličiek. V klinických skúšaniach sa tofacitinib nehodnotil u pacientov so vstupnými hodnotami klírens kreatinínu (odhadnuté podľa Cockcroft-Gaultovej rovnice) nižšími ako 40 ml/min (pozri časť 4.2).

### Porucha funkcie pečene

Osoby s miernou (skóre Child Pugh A) a stredne ťažkou (skóre Child Pugh B) poruchou funkcie pečene mali o 3 % a 65 % vyššiu AUC oproti osobám s normálnou funkciou pečene. V klinických skúšaniach nebol tofacitinib hodnotený u osôb s ťažkou (skóre Child Pugh C) poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4), ani u pacientov s pozitívnym skrúingom na hepatitídu typu B alebo C.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V predklinických štúdiách boli pozorované účinky tofacitinibu na imunitný a hematopoetický systém, ktoré boli pripisované farmakologickým vlastnostiam (inhibícia JAK). Pri klinicky relevantných dávkach boli pozorované sekundárne účinky kvôli imunosupresii, ako napríklad bakteriálne a vírusové infekcie a lymfóm. Lymfóm bol pozorovaný u 3 z 8 dospelých opíc pri 6- alebo 3-násobku hladiny klinickej expozície tofacitinibu (neviazané AUC u ľudí pri dávkovaní 5 mg alebo 10 mg dvakrát denne) a u 0 zo 14 mladých opíc pri 5- alebo 2,5-násobku hladiny klinickej expozície pri dávkovaní 5 mg alebo 10 mg dvakrát denne. Hladina expozície u opíc bez pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL) pre lymfómy bola približne 1- alebo 0,5-násobok hladiny klinickej expozície pri dávkovaní 5 mg alebo 10 mg dvakrát denne. Ostatné nálezy pri dávkach prekračujúcich expozíciu u ľudí zahŕňali účinky na pečeň a gastrointestinálny systém.

Na základe výsledkov sérií *in vitro* a *in vivo* testov génových mutácií a chromozomálnych aberácií sa zistilo, že tofacitinib nie je mutagénny ani genotoxický.

Karcinogénny potenciál tofacitinibu sa hodnotil v 6-mesačnej štúdií karcinogenity na rasH2 transgénnych myšiach a v 2-ročnej štúdií karcinogenity na potkanoch. U myší nebol tofacitinib karcinogénny pri 38- alebo 19-násobných expozíciách oproti hladine klinickej expozície pri dávkovaní 5 mg alebo 10 mg dvakrát denne. U potkanov boli pozorované benígne nádory testikulárnych intersticiálnych buniek (Leydigove bunky): benígne nádory Leydigových buniek u potkanov nie sú spojené s rizikom nádorov Leydigových buniek u ľudí. U samíc potkanov boli pozorované hibernómy (malignity hnedého tukového tkaniva) pri expozíciách vyšších alebo rovných 83- alebo 41-násobku hladiny klinickej expozície pri dávkovaní 5 mg alebo 10 mg dvakrát denne. U samíc potkanov boli pozorované benígne tymómy pri 187- alebo 94-násobku hladiny klinickej expozície pri dávkovaní 5 mg alebo 10 mg dvakrát denne.

Preukázalo sa, že tofacitinib je teratogénny u potkanov a králikov, a u potkanov má účinky na samičiu fertilitu (znížená frekvencia gravidity, znížené počty žltých teliesok, implantačných miest a životaschopných plodov, zvýšenie skorej resorpcie), pôrod a peri/postnatálny vývoj. Tofacitinib nemá žiadny účinok na mužskú fertilitu, pohyblivosť spermíí ani koncentráciu spermíí. Tofacitinib sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkanov približne v 2-násobných koncentráciách oproti sérovým od 1 do 8 hodín po dávke.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza  
Monohydrát laktózy  
Kroskarmelóza sodná  
Stearát horečnatý

#### Filmový obal

Hypromelóza 6cP (E464)  
Oxid titaničitý (E171)  
Monohydrát laktózy  
Makrogol 3350  
Triacetín (E1518)  
FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum Lake (E132) - indigokarmín (E 132) (len pre 10 mg)  
FD&C Blue #1/Brilliant Blue FCF Aluminum Lake (E133) - indigokarmín (E 133) (len pre 10 mg)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajú sa v pôvodnej fľaši a/alebo blistri na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

### XELJANZ 5 mg filmom obalené tablety

HDPE fľaše so silikagélovým vysúšadlom a uzávermi zabezpečenými pred deťmi obsahujúce 60 alebo 180 filmom obalených tabliet.

Blistre s hliníkovou fóliou/hliníkovou fóliou vystuženou PVC obsahujúce 14 filmom obalených tabliet. Každé balenie obsahuje 56, 112 alebo 182 filmom obalených tabliet.

### XELJANZ 10 mg filmom obalené tablety

HDPE fľaše so silikagélovým vysúšadlom a uzávermi zabezpečenými pred deťmi obsahujúce 60 alebo 180 filmom obalených tabliet.

Blistre s hliníkovou fóliou/hliníkovou fóliou vystuženou PVC obsahujúce 14 filmom obalených tabliet. Každé balenie obsahuje 56, 112 alebo 182 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. marca 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**



## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Nemecko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením XELJANZU na trh v každom členskom štáte si MAH musí dať odsúhlasiť obsah a formát edukačného programu, vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a akýchkoľvek iných aspektov programu národnou kompetentnou autoritou.

Hlavným cieľom programu je zvýšiť povedomie o rizikách lieku najmä z hľadiska závažných infekcií, herpes zoster, tuberkulózy (TBC) a iných oportúnnych infekcií, malignít, gastrointestinálnych perforácií, intersticiálnej choroby pľúc a laboratórnych abnormalít.

MAH má zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom je XELJANZ uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/ošetrovatelia, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať alebo používať XELJANZ, mali prístup k/bol im poskytnutý nasledujúci edukačný balík:

- Edukačný materiál pre lekára
- Informačný balík pre pacienta
- **Edukačný materiál pre lekára** má obsahovať:
  - Súhrn charakteristických vlastností lieku
  - Pokyny pre zdravotníckych pracovníkov
  - Kontrolný zoznam pre predpisujúceho lekára
  - Bezpečnostná karta pacienta
  - Odkaz na internetovú stránku s edukačným materiálom a bezpečnostnou kartou pacienta
- **Pokyny pre zdravotníckych pracovníkov** majú obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:
  - Relevantné informácie o obavách o bezpečnosť, ktorými sa zaoberajú opatrenia na minimalizáciu rizík (aRMM) (napr. závažnosť, vážnosť, frekvencia, čas do nástupu ochorenia, reverzibilita NÚ, ak sa vyskytnú)
  - Detaily o populácii, ktorá je vo zvýšenom riziku obavy o bezpečnosť, ktorou sa zaoberajú opatrenia na minimalizáciu rizík (aRMM) (t.j. kontraindikácie, rizikové faktory, zvýšené riziko interakcií s určitým liečivom)
  - Detaily na minimalizáciu obavy o bezpečnosť, ktorou sa zaoberajú opatrenia na minimalizáciu rizík (aRMM) prostredníctvom vhodného sledovania a riadenia (t.j. čo urobiť, čo neurobiť, a kto bude najpravdepodobnejšie ovplyvnený rôznymi scenármi: kedy obmedziť alebo ukončiť prepisovanie/užívanie, ako podávať liečivo, kedy zvýšiť/znížiť dávkovanie podľa laboratórných vyšetrení, prejavov a príznakov)
  - Kľúčovú správu, ktorá má byť tlmočená pacientovi pri poradenstve
  - Pokyny, ako zvládnuť možné nežiaduce udalosti
  - Informácie o BSRBR, ARTIS, RABBIT a BIODABASER a registroch pre ulceróznu kolitídu a dôležitosť o prispievaní do nich
- **Kontrolný zoznam pre predpisujúceho lekára** má obsahovať nasledujúce kľúčové správy:
  - Zoznam vyšetrení, ktoré sa majú vykonať počas úvodného skríningu pacienta
  - Všetky očkovania majú byť ukončené pred liečbou
  - Relevantné sprievodné ochorenia, pri ktorých sa odporúča opatrnosť, ak sa podáva XELJANZ, a podmienky, pri ktorých sa XELJANZ nesmie podávať
  - Zoznam súbežne podávaných liekov, ktoré nie sú zlučiteľné s liečbou so XELJANZOM
  - Potreba pohovárať sa s pacientmi o rizikách spojených s užívaním XELJANZU, najmä s ohľadom na infekcie, herpes zoster, tuberkulózu (TBC) a iné oportúnne infekcie, malignity, gastrointestinálne perforácie, intersticiálnu chorobu pľúc a laboratórne abnormality
  - Potreba sledovať akékoľvek prejavy a príznaky a laboratórne abnormality kvôli včasnej identifikácii vyššie uvedených rizík.
- **Bezpečnostná karta pacienta** má obsahovať nasledujúce kľúčové správy:
  - Upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí v ktoromkoľvek čase liečia pacienta, vrátane urgentných stavov, že pacient užíva XELJANZ
  - Liečba so XELJANZOM môže zvýšiť riziko infekcií a nemelanómovej rakoviny kože
  - Pacienti majú informovať zdravotníckych pracovníkov, ak plánujú podstúpiť očkovanie alebo otehotnieť
  - Prejavy a príznaky, pri ktorých je obava o bezpečnosť a kedy je potrebné vyhľadať pomoc zdravotníckeho pracovníka: infekcie, reaktivácia herpes zoster, nemelanómová rakovina kože, zvýšená hladina transamináz a možnosť vzniku liekom vyvolaného poškodenia pečene, gastrointestinálna perforácia, intersticiálna choroba pľúc, zvýšená imunosupresia pri používaní v kombinácii s biologickými liekmi a imunosupresívami vrátane látok, ktoré znižujú počet B lymfocytov, zvýšené riziko nežiaducich udalostí, ak sa XELJANZ podáva v kombinácii s MTX, zvýšená expozícia XELJANZU, ak sa podáva súbežne s inhibítormi

CYP3A4 a CYP2C19, účinky na tehotenstvo a plod, použitie počas dojčenia, účinok na účinnosť očkovania a použitie živých/atenuovaných očkovacích látok

- Kontaktné údaje o predpisujúcom lekárovi
  
- **Centralizovaná internetová stránka** má obsahovať:
  - Edukačný materiál v digitálnom formáte
  - Bezpečnostná karta pacienta v digitálnom formáte
  
- **Informačný balík pre pacienta** má obsahovať:
  - Písomná informácia pre používateľa
  - Bezpečnostná karta pacienta

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA NA 5 MG BLISTROVÉ BALENIE**

**1. NÁZOV LIEKU**

XELJANZ 5 mg filmom obalené tablety  
tofacitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 5 mg tofacitinibu (ako tofacitinib citrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 filmom obalených tabliet  
112 filmom obalených tabliet  
182 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/17/1178/003 56 filmom obalených tabliet  
EU/1/17/1178/004 182 filmom obalených tabliet  
EU/1/17/1178/014 112 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

XELJANZ 5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE PRE 5 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY**

**1. NÁZOV LIEKU**

XELJANZ 5 mg tablety  
tofacitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

Po, Ut, St, Št, Pia, So, Ne



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**OZNAČENIE PRE VNÚTORNÝ OBAL FIAŠE PRE 5 MG**

**1. NÁZOV LIEKU**

XELJANZ 5 mg filmom obalené tablety  
tofacitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 5 mg tofacitinibu (ako tofacitinib citrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 filmom obalených tabliet  
180 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/17/1178/001 60 filmom obalených tabliet  
EU/1/17/1178/002 180 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

XELJANZ 5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA NA 10 MG BLISTROVÉ BALENIE**

**1. NÁZOV LIEKU**

XELJANZ 10 mg filmom obalené tablety  
tofacitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 10 mg tofacitinibu (ako tofacitinib citrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 filmom obalených tabliet  
112 filmom obalených tabliet  
182 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/17/1178/007 56 filmom obalených tabliet  
EU/1/17/1178/008 112 filmom obalených tabliet  
EU/1/17/1178/009 182 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

XELJANZ 10 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE PRE 10 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY**

**1. NÁZOV LIEKU**

XELJANZ 10 mg tablety  
tofacitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

Po, Ut, St, Št, Pia, So, Ne

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**OZNAČENIE PRE VNÚTORNÝ OBAL FEAŠE PRE 10 MG**

**1. NÁZOV LIEKU**

XELJANZ 10 mg filmom obalené tablety  
tofacitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 10 mg tofacitinibu (ako tofacitinib citrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 filmom obalených tabliet  
180 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/17/1178/005 60 filmom obalených tabliet  
EU/1/17/1178/006 180 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

XELJANZ 10 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



**Písomná informácia pre používateľa**  
**XELJANZ 5 mg filmom obalené tablety**  
**XELJANZ 10 mg filmom obalené tablety**  
tofacitinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

Okrem tejto písomnej informácie vám lekár tiež dá bezpečnostnú kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité bezpečnostné informácie, ktoré potrebujete vedieť pred tým, ako vám bude podaný XELJANZ a počas liečby so XELJANZOM. Túto bezpečnostnú kartu pacienta noste so sebou.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je XELJANZ a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete XELJANZ
3. Ako užívať XELJANZ
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať XELJANZ
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

## **1. Čo je XELJANZ a na čo sa používa**

XELJANZ je liek, ktorý obsahuje liečivo tofacitinib.

XELJANZ sa používa na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

- reumatoidná artritída
- psoriatická artritída
- ulcerózna kolitída

### **Reumatoidná artritída**

XELJANZ sa používa na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, dlhodobým ochorením, ktoré vám spôsobuje najmä bolesť a opuch kĺbov.

XELJANZ sa používa spolu s metotrexátom, ak predchádzajúca liečba reumatoidnej artritídy nebola postačujúca alebo nebola dobre znášaná. XELJANZ môžete tiež užívať samotný v prípade neznášanlivosti liečby metotrexátom alebo ak sa liečba metotrexátom neodporúča.

Ukázalo sa, že XELJANZ znižuje bolesť a opuch kĺbov a zlepšuje schopnosť vykonávať každodenné činnosti, keď sa podáva samotný alebo spolu s metotrexátom.

### **Psoriatická artritída**

XELJANZ sa používa na liečbu ochorenia, ktorý sa nazýva psoriatická artritída. Je to zápalové ochorenie kĺbov, ktoré často sprevádza psoriáza. Ak máte aktívnu psoriatickú artritídu, najprv dostanete iný liek na liečbu vašej psoriatickej artritídy. Ak naň nebudete dostatočne dobre reagovať

alebo ak tento liek nebudete tolerovať, môžete dostať XELJANZ, aby sa redukovali prejavy a príznaky aktívnej psoriatickej artritídy a zlepšila vaša schopnosť vykonávať každodenné činnosti.

XELJANZ sa používa spolu s metotrexátom na liečbu dospelých pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou.

### **Ulcerózna kolitída**

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva. XELJANZ sa používa na zníženie prejavov a príznakov ulceróznej kolitídy, ak ste dostatočne dobre nereagovali na predchádzajúcu liečbu ulceróznej kolitídy alebo ste ju netolerovali.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete XELJANZ**

### **Neužívajte XELJANZ:**

- ak ste alergický na tofacitinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte závažnú infekciu, ako napríklad infekciu krvného riečiska alebo aktívnu tuberkulózu.
- ak ste boli informovaný o tom, že máte závažné problémy s pečeňou vrátane cirhózy (zjazvenie pečene).
- ak ste tehotná alebo dojčíte.

Neužívajte XELJANZ 10 mg dvakrát denne, ak máte ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov:

- užívate kombinovanú hormonálnu antikoncepciu alebo hormonálnu náhradnú liečbu
- máte zlyhávanie srdca (ak srdce nepracuje tak, ako má)
- mali ste krvné zrazeniny v žilách
- máte rakovinu
- budete podstupovať alebo ste nedávno podstúpili závažný chirurgický zákrok.

Ak si nie ste istý akoukoľvek z vyššie poskytnutých informácií, kontaktujte svojho lekára.

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať XELJANZ, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak si myslíte, že máte infekciu alebo máte príznaky infekcie, ako napríklad horúčka, potenie, zimnica, bolesti svalov, kašeľ, dýchavičnosť, nový hlien alebo zmena hlienu, úbytok telesnej hmotnosti, teplá alebo červená alebo bolestivá koža alebo rany na tele, ťažkosti alebo bolesť pri prehĺtaní, hnačka alebo bolesť žalúdka, pálenie pri močení alebo častejšie močenie, pocit veľkej únavy
- ak máte akýkoľvek stav, ktorý zvyšuje vaše riziko infekcie (napr. cukrovka, HIV/AIDS alebo slabý imunitný systém)
- ak máte akýkoľvek druh infekcie, ste liečený na akúkoľvek infekciu alebo ak máte infekcie, ktoré sa vracajú. Ak sa necítite dobre, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. XELJANZ môže znížiť schopnosť vášho tela odpovedať na infekcie a môže zhoršiť existujúcu infekciu alebo zvýšiť šancu získania novej infekcie
- ak máte tuberkulózu alebo ste ju mali či ste boli v blízkom kontakte s osobou s tuberkulózou. Váš lekár vás pred začiatkom užívania XELJANZU vyšetří na tuberkulózu a počas liečby vás môže opakovane vyšetriť
- ak máte akékoľvek chronické ochorenie pľúc
- ak máte problémy s pečeňou
- ak máte alebo ste mali hepatitídu typu B alebo hepatitídu typu C (vírusy postihujúce pečeň). Vírus sa počas užívania XELJANZU môže stať aktívnym. Váš lekár vám môže urobiť krvné testy na hepatitídu pred začiatkom liečby so XELJANZOM aj počas užívania XELJANZU
- ak ste niekedy mali akýkoľvek typ rakoviny. XELJANZ môže zvýšiť vaše riziko určitých typov rakoviny. U pacientov liečených XELJANZOM boli hlásené lymfómy a iné typy rakoviny (ako napríklad rakovina pľúc, prsníka, melanóm, rakovina prostaty a pankreasu). Ak sa u vás rozvinie rakovina počas užívania XELJANZU, lekár posúdi, či treba liečbu XELJANZOM prerušiť.

- ak máte vysoké riziko vzniku rakoviny kože, lekár vám môže počas užívania XELJANZU odporučiť pravidelné kontroly kože
- ak ste mali divertikulitídu (určitý typ zápalu hrubého čreva) alebo žalúdočné vredy či vredy v čreve (pozri časť 4)
- ak máte problémy s obličkami
- ak sa plánujete nechať zaočkovať, povedzte o tom svojmu lekárovi. Niektoré typy očkovacích látok by sa nemali pri užívaní XELJANZU podávať. Pred začiatkom užívania XELJANZU musíte mať aktualizované všetky odporúčané očkovania. Váš lekár rozhodne, či potrebujete očkovanie proti herpes zoster
- ak máte problémy so srdcom, vysoký krvný tlak alebo vysokú hladinu cholesterolu.

U pacientov liečených XELJANZOM boli hlásené prípady vzniku krvných zrazenín. Povedzte svojmu lekárovi, ak fajčíte. Lekár taktiež vyhodnotí, či vaša telesná hmotnosť, vek alebo problémy s pohybom ovplyvnia vaše riziko vzniku krvných zrazenín.

### Dalšie vyšetrenia

Váš lekár vám musí urobiť krvné testy pred začiatkom užívania XELJANZU, po 4 až 8 týždňoch liečby, a potom každé 3 mesiace, aby stanovil, či nemáte nízky počet bielych krviniek (neutrofilov alebo lymfocytov) alebo červených krviniek (anémia).

Ak je váš počet bielych krviniek (neutrofilov alebo lymfocytov) alebo červených krviniek príliš nízky, XELJANZ nesmiete dostať. Váš lekár môže prerušiť vašu liečbu so XELJANZOM, ak je to potrebné, aby sa znížilo riziko infekcie (počet bielych krviniek) alebo anémie (počet červených krviniek).

Váš lekár vám tiež môže urobiť ďalšie testy, napríklad skontrolovať hladinu cholesterolu v krvi alebo sledovať zdravie vašej pečene. Váš lekár musí vyšetriť vašu hladinu cholesterolu 8 týždňov po začiatku liečby so XELJANZOM. Váš lekár musí pravidelne vykonávať pečenevé testy.

### **Starší ľudia**

U pacientov vo veku 65 rokov a viac je vyššia frekvencia infekcií. Hneď, ako si všimnete akékoľvek prejavy alebo príznaky infekcií, povedzte to svojmu lekárovi.

### **Ázijskí pacienti**

U japonských a kórejských pacientov je vyššia frekvencia pásového oparu. Ak si na koži všimnete akékoľvek bolestivé pľuzgiere, povedzte to svojmu lekárovi.

Môžete mať tiež zvýšené riziko niektorých pľúcnych ťažkostí. Ak si všimnete akékoľvek problémy s dýchaním, povedzte to svojmu lekárovi.

### **Deti a dospievajúci**

XELJANZ sa neodporúča používať u detí alebo dospievajúcich vo veku do 18 rokov. Bezpečnosť a prínosy XELJANZU u detí alebo dospievajúcich ešte neboli stanovené.

### **Iné lieky a XELJANZ**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

XELJANZ sa môže užívať v kombinácii s metotrexátom alebo niekedy samotný, keď sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy. Ak sa XELJANZ užíval pri reumatoidnej artritíde samotný, pozorovalo sa vo všeobecnosti menej vedľajších účinkov.

Niektoré lieky by sa nemali užívať so XELJANZOM. Ak sa užívajú so XELJANZOM, môžu zmeniť hladinu XELJANZU vo vašom tele, a preto môže byť potrebné upraviť dávku XELJANZU. Povedzte svojmu lekárovi, ak používate lieky (cez ústa), ktoré obsahujú niektoré z nasledujúcich liečiv:

- antibiotiká, ako sú klaritromycín a rifampicín na liečbu bakteriálnych infekcií,
- flukonazol, ketokonazol, klotrimazol, itrakonazol a vorikonazol na liečbu hubových infekcií.

XELJANZ sa neodporúča používať s liekmi, ktoré oslabujú imunitný systém, vrátane takzvanej cielenej biologickej (protilátkovej) liečby, ktorá inhibuje faktor nekrotizujúci nádory, inhibuje interleukín-17, interleukín-12/interleukín-23, anti-integríny a silných chemických imunosupresív, ktoré zahŕňajú azatioprin, merkaptopurín, cyklosporín a takrolimus. Užívanie XELJANZU s týmito liekmi môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov vrátane infekcie.

U ľudí, ktorí užívajú aj kortikosteroidy (napr. prednizón), môže častejšie dochádzať k závažným infekciám.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste žena v plodnom veku, musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby so XELJANZOM a aspoň 4 týždne po poslednej dávke.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. XELJANZ sa nesmie počas gravidity používať. Ak počas užívania XELJANZU otehotníte, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Ak užívate XELJANZ a dojčíte, musíte prestať dojčiť, kým sa neporozprávate so svojim lekárom o ukončení liečby so XELJANZOM.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

XELJANZ nemá žiadny alebo má zanedbateľný účinok na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **XELJANZ obsahuje laktózu**

XELJANZ 5 mg filmom obalené tablety obsahuje približne 59 mg laktózy v každej tablete a XELJANZ 10 mg filmom obalené tablety obsahuje približne 119 mg laktózy v každej tablete. Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať XELJANZ**

Tento liek vám dal a dohliada nad ním špecializovaný lekár, ktorý vie, ako liečiť váš problém.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Reumatoidná artritída**

- Odporúčaná dávka je 5 mg dvakrát denne.

### **Psoriatická artritída**

- Odporúčaná dávka je 5 mg dvakrát denne.

### **Ulcerózna kolitída**

- Odporúčaná dávka je 10 mg dvakrát denne počas 8 týždňov a potom 5 mg dvakrát denne.
- Váš lekár môže rozhodnúť, že liečbu úvodnou dávkou 10 mg dvakrát denne predĺži o ďalších 8 týždňov (celkovo na 16 týždňov) a potom sa bude pokračovať s dávkovaním 5 mg dvakrát denne.
- Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení podávania XELJANZU, ak nie je účinný do 16 týždňov.
- U pacientov, ktorí predtým užívali biologické lieky na liečbu ulceróznej kolitídy (ako sú lieky blokujúce aktivitu tumor nekrotizujúceho faktora v tele) a tieto lieky neboli účinné, môže lekár rozhodnúť o pokračovaní liečby dávkou 10 mg dvakrát denne. Lekár vám povie, či sa to vzťahuje aj na vás.
- Ak je dávkovanie XELJANZU počas udržiavacej liečby 5 mg dvakrát denne vo vašom prípade neúčinné, váš lekár môže rozhodnúť o zvýšení dávkovania na 10 mg dvakrát denne.
- Ak sa vaša liečba preruší, váš lekár môže rozhodnúť o jej opätovnom začatí.

Snažte sa užívať tablety každý deň v rovnakom čase (jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer).

Váš lekár vám môže znížiť dávku, ak máte problémy s pečeňou či obličkami alebo ak vám boli predpísané niektoré iné lieky. Váš lekár vám tiež môže dočasne alebo natrvalo prerušiť liečbu, ak vaše krvné testy ukážu nízky počet bielych alebo červených krviniek.

XELJANZ je na perorálne použitie (cez ústa). XELJANZ môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

**Ak užijete viac XELJANZU, ako máte**

Ak užijete viac tabliet, ako máte, **ihneď** to povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**Ak zabudnete užiť XELJANZ**

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu. Užite ďalšiu tabletu vo zvyčajnom čase a pokračujte ako predtým.

**Ak prestanete užívať XELJANZ**

XELJANZ by ste nemali prestať užívať bez toho, aby ste sa o tom poradili so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré môžu byť závažné a vyžadovať lekársku starostlivosť.

**Možné závažné vedľajšie účinky**

V zriedkavých prípadoch môže byť infekcia život ohrozujúca.

**Ak spozorujete akýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, ihneď to povedzte lekárovi.**

**Prejavy závažných infekcií (časté) zahŕňajú**

- horúčku a zimnicu
- kašeľ
- pľuzgierie na koži
- bolesť brucha
- pretrvávajúce bolesti hlavy

**Prejavy alergických reakcií (zriedkavé) zahŕňajú**

- zvieranie na hrudníku
- sipot
- závažný závrat a točenie hlavy
- opuch pier, jazyka alebo hrdla
- žihľavka (svrbenie alebo vyrážka na koži)

**Prejavy problémov so žalúdkom (menej časté: vredy a prederavenia vo vašom žalúdku alebo črevách) zahŕňajú**

- horúčku
- bolesť žalúdka alebo brucha
- krv v stolici
- nevysvetliteľné zmeny vo vyprázdňovaní čriev

Prederavenia v žalúdku alebo črevách vznikajú najčastejšie u ľudí, ktorí užívajú aj nesteroidné protizápalové lieky alebo kortikosteroidy (napr. prednizón).

**Ďalšie vedľajšie účinky**, ktoré boli pozorované pri XELJANZE, sú uvedené nižšie.

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb): infekcia pľúc (pneumónia a bronchitída), pásový opar (herpes zoster), infekcie nosa, hrdla alebo priedušnice (nazofaryngitída), chrípka, zápal prínosových dutín, infekcia močového mechúra (cystitída), bolesť hrdla (faryngitída), zvýšené svalové enzýmy v krvi (prejavy problémov so svalmi), bolesť žalúdka (brucha) (ktorá môže byť spôsobená zápalom žalúdka), vracanie, hnačka, pocit na vracanie (nevoľnosť), problémy s trávením, vyvrtnutie kĺbov, nízky počet červených krviniek (anémia), horúčka, únava, opuch nôh a rúk, bolesť hlavy, vysoký krvný tlak (hypertenzia), kašeľ, vyrážka.

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb): tuberkulóza, infekcia obličiek, infekcia kože, jednoduchý opar (herpes simplex) alebo opar na perách (ústny herpes), nízky počet bielych krviniek, zvýšené pečenevé enzýmy v krvi (prejav problémov s pečeňou) zvýšená hladina kreatinínu v krvi (možný prejav problémov s obličkami), zvýšená hladina cholesterolu, prírastok telesnej hmotnosti, dehydratácia, natiahnutie svalu, bolesť svalov a kĺbov, zápal šliach (tendonitída), opuch kĺbov, abnormálne pocity, nespavosť, upchatie dutín, dýchavičnosť alebo problémy s dýchaním, sčervenanie pokožky, svrbenie, ukladanie tuku v pečeni, bolestivý zápal malých vačkov vo výstelke čreva (divertikulitída), vírusové infekcie, vírusové infekcie postihujúce črevo, niektoré typy rakoviny kože (nemelanómové typy).

**Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb): infekcia krvi (sepsa), roztrúsená tuberkulóza postihujúca kosti a iné orgány, iné nezvyčajné infekcie, infekcie kĺbov.

**Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb): tuberkulóza postihujúca mozog a miechu, meningitída.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať XELJANZ**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete na tablekách viditeľné prejavy poškodenia (napríklad sú zlomené alebo majú zmenenú farbu).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo XELJANZ obsahuje

#### **XELJANZ 5 mg filmom obalená tableta**

- Liečivo je tofacitinib.
- Každá 5 mg filmom obalená tableta obsahuje 5 mg tofacitinibu (ako tofacitinib citrát).
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy (pozri časť 2), kroskarmelóza sodná, stearát horečnatý, hypromelóza 6 cP (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350 a triacetín (E1518).

#### **XELJANZ 10 mg filmom obalená tableta**

- Liečivo je tofacitinib.
- Každá 10 mg filmom obalená tableta obsahuje 10 mg tofacitinibu (ako tofacitinib citrát).
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy (pozri časť 2), kroskarmelóza sodná, stearát horečnatý, hypromelóza 6 cP (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, triacetín (E1518), FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum Lake (E132) - indigokarmín (E132) a FD&C Blue #1/Brilliant Blue FCF Aluminum Lake (E133) - indigokarmín (E133).

#### **Ako vyzerá XELJANZ a obsah balenia**

XELJANZ 5 mg filmom obalená tableta je biela a okrúhla.

XELJANZ 10 mg filmom obalená tableta je modrá a okrúhla.

#### **XELJANZ 5 mg filmom obalené tablety**

Tablety sa dodávajú v blistroch obsahujúcich 14 tabliet. Každé balenie obsahuje 56, 112 alebo 182 tabliet a každá fľaša obsahuje 60 alebo 180 tabliet.

#### **XELJANZ 10 mg filmom obalené tablety**

Tablety sa dodávajú v blistroch obsahujúcich 14 tabliet. Každé balenie obsahuje 56, 112 alebo 182 tabliet a každá fľaša obsahuje 60 alebo 180 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

#### **Výrobca**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

Pfizer 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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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



**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.