

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 5 mg comprimate filmate
XELJANZ 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

XELJANZ 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține tofacitinib citrat, echivalent la tofacitinib 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 59,44 mg.

XELJANZ 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține tofacitinib citrat, echivalent la tofacitinib 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 118,88 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

XELJANZ 5 mg comprimate filmate

Comprimat de culoare albă, rotund, cu diametrul de 7,9 mm, marcat „Pfizer” pe o parte și „JKI 5” pe cealaltă parte.

XELJANZ 10 mg comprimate filmate

Comprimat de culoare albastră, rotund, cu diametrul de 9,5 mm, marcat „Pfizer” pe o parte și „JKI 10” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

Tofacitinib în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat în tratamentul poliartritei reumatoide (PR) active, moderată până la severă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, sau care nu tolerează unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) (vezi pct. 5.1).

Tofacitinib poate fi administrat ca monoterapie în caz de intoleranță la MTX sau atunci când tratamentul cu MTX nu este adecvat (vezi pct 4.4 și 4.5).

Artrita psoriazică

Tofacitinib în asociere cu MTX este indicat în tratamentul artritei psoriazice (APs) active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat, sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD) (vezi pct. 5.1).

Spondilita anchilozantă

Tofacitinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă (SA) activă, care au răspuns inadecvat la tratamentul convențional.

Colita ulcerativă

Tofacitinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic (vezi pct. 5.1).

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ)

Tofacitinib este indicat în tratamentul artritei idiopatice juvenile poliarticulare active (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv [RF+] sau negativ [RF-] și oligoartrită extinsă) și al artritei psoriazice juvenile (APs), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu DMARD.

Tofacitinib poate fi administrat în asociere cu metotrexat (MTX) sau ca monoterapie, în caz de intoleranță la MTX sau în cazul în care continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care tofacitinib este indicat.

Doze

Poliartrita reumatoidă și artrita psoriazică

Doza recomandată este de 5 mg comprimate filmate, administrată de două ori pe zi, doză care nu trebuie depășită.

Nu este necesară ajustarea dozei când se utilizează în asociere cu MTX.

Pentru informații privind schimbul între formele farmaceutice de tofacitinib comprimate filmate și tofacitinib comprimate cu eliberare prelungită vezi Tabelul 1.

Tabelul 1: Schimbul între formele farmaceutice de tofacitinib comprimate filmate și tofacitinib comprimate cu eliberare prelungită

Schimbul între formele farmaceutice de tofacitinib 5 mg comprimate filmate și tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită ^a	Schimbul bidirecțional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat.
--	--

^a Vezi pct. 5.2 pentru compararea farmacocineticii formelor farmaceutice comprimate cu eliberare prelungită și comprimate filmate.

Spondilita anchilozantă

Doza recomandată de tofacitinib este de 5 mg administrată de două ori pe zi.

Colita ulcerativă

Tratamentul de inducție

Doza recomandată este de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni.

Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere. Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.

Tratamentul de menținere

Doza recomandată pentru tratamentul de menținere este de tofacitinib 5 mg, administrat pe cale orală de două ori pe zi.

Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere nu este recomandat la pacienții cu CU care prezintă factori de risc cunoscuți pentru tromboembolism venos (TEV), cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de TEV (vezi pct. 4.4), tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF). Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.

La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Reluarea tratamentului în CU

Dacă tratamentul este întrerupt, poate fi luată în considerare reînceperea tratamentului cu tofacitinib. Dacă a existat o pierdere a răspunsului terapeutic, poate fi luată în considerare reinducția cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi. Perioada de întrerupere a tratamentului în studiile clinice s-a prelungit până la 1 an. Eficiența poate fi redobândită după 8 săptămâni de tratament cu 10 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.1).

AIJ poliarticulară și APs juvenilă (copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani)

Tofacitinib poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu MTX.

Doza pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste se stabilește în funcție de următoarele categorii de greutate corporală:

Tabelul 2: Doza de tofacitinib pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară și APs juvenilă cu vârsta de 2 ani și peste

Greutate corporală (kg)	Regimul de dozare
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml soluție orală) de două ori pe zi
20 - < 40	4 mg (4 ml soluție orală) de două ori pe zi
≥ 40	5 mg (5 ml soluție orală sau 5 mg comprimate filmate) de două ori pe zi

Pacienții cu greutate corporală ≥ 40 kg, cărora li se administrează tofacitinib 5 ml soluție orală de două ori pe zi pot fi trecuți la tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi. Tratamentul pacienților cu greutatea corporală <40 kg nu poate fi schimbat de la soluția orală de tofacitinib.

Întreruperea temporară și permanentă a dozei la pacienții adulți și la copii și adolescenți

Tratamentul cu tofacitinib trebuie întrerupt dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, până când infecția este controlată.

Întreruperea temporară a dozei poate fi necesară pentru gestionarea modificărilor testelor de laborator legate de doză, inclusiv limfopenie, neutropenie și anemie. Așa cum sunt descrise în Tabelele 3, 4 și 5 de mai jos, recomandările pentru întreruperea temporară a dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului sunt efectuate conform severității modificărilor testelor de laborator (vezi pct. 4.4).

Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu un număr absolut de limfocite (NAL) mai mic de 750 celule/mm³.

Tabelul 3: Număr absolut de limfocite scăzut

Număr absolut de limfocite (NAL) scăzut (vezi pct. 4.4)	
Valoare de laborator (celule/mm³)	Recomandare
NAL mai mare sau egal cu 750	Doza trebuie menținută.
NAL 500-750	Pentru o scădere persistentă în acest interval (valori cuprinse în acest interval la 2 testări de rutină consecutive), doza trebuie redusă sau întreruptă temporar. Pentru pacienții cărora li se administrează tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, doza trebuie redusă la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi. Pentru pacienții cărora li se administrează tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, doza trebuie întreruptă temporar. Atunci când NAL este mai mare de 750, tratamentul trebuie reluat, așa cum este corespunzător din punct de vedere clinic.
NAL mai mic de 500	Dacă valoarea de laborator se confirmă prin testarea repetată în interval de 7 zile, doza trebuie întreruptă permanent.

Se recomandă să nu fie inițiat tratamentul la pacienții adulți cu un număr absolut de neutrofile (NAN) mai mic de 1000 celule/mm³. Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții copii și adolescenți cu un număr absolut de neutrofile (NAN) mai mic de 1200 celule/mm³.

Tabelul 4: Număr absolut de neutrofile scăzut

Număr absolut de neutrofile (NAN) scăzut (vezi pct. 4.4)	
Valoare de laborator (celule/mm³)	Recomandare
NAN mai mare de 1000	Doza trebuie menținută.
NAN 500-1000	<p>Pentru scăderi persistente în acest interval (valori cuprinse în acest interval la 2 testări de rutină consecutive), doza trebuie redusă sau întreruptă temporar.</p> <p>Pentru pacienții cărora li se administrează tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, doza trebuie redusă la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.</p> <p>Pentru pacienții cărora li se administrează tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, doza trebuie întreruptă temporar.</p> <p>Atunci când NAN este mai mare de 1000, tratamentul trebuie reluat, așa cum este corespunzător din punct de vedere clinic.</p>
NAN mai mic de 500	Dacă valorile de laborator se confirmă prin testare repetată în interval de 7 zile, doza trebuie întreruptă permanent.

Se recomandă să nu fie inițiat tratamentul la pacienții adulți cu hemoglobină mai mică de 9 g/dl.
Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții copii și adolescenți cu hemoglobină mai mică de 10 g/dl.

Tabelul 5: Valoare scăzută a hemoglobinei

Valoare scăzută a hemoglobinei (vezi pct. 4.4)	
Valoare de laborator (g/dl)	Recomandare
Scădere mai mică sau egală cu 2 g/dl și valoarea hemoglobinei mai mare sau egală cu 9,0 g/dl	Doza trebuie menținută.
Scădere mai mare de 2 g/dl sau valoarea hemoglobinei mai mică de 8,0 g/dl (confirmată prin testare repetată)	Doza trebuie întreruptă temporar, până când valorile hemoglobinei se normalizează.

Interacțiuni

Doza totală zilnică de tofacitinib trebuie redusă la jumătate, la pacienții cărora li se administrează inhibitori puternici ai citocromului P450 (CYP) 3A4 (de exemplu, ketoconazol) și la pacienții cărora li se administrează concomitent unul sau mai multe medicamente care au ca rezultat atât inhibarea moderată a CYP3A4, precum și inhibarea puternică a CYP2C19 (de exemplu, fluconazol) (vezi pct. 4.5), după cum urmează:

- Doza de tofacitinib trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi, la pacienții cărora li se administrează 5 mg de două ori pe zi (pacienți adulți și copii și adolescenți).
- Doza de tofacitinib trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi, la pacienții cărora li se administrează 10 mg de două ori (pacienți adulți).

Numai pentru pacienții copii și adolescenți: datele disponibile sugerează că ameliorarea clinică este observată în decurs de 18 săptămâni de la inițierea tratamentului cu tofacitinib. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată cu atenție la un pacient care nu prezintă nicio ameliorare clinică în acest interval de timp.

Înteruperea permanentă a dozei în SA

Datele disponibile sugerează că ameliorarea clinică în SA este observată în decurs de 16 săptămâni de la inițierea tratamentului cu tofacitinib. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată cu atenție la un pacient care nu prezintă nicio ameliorare clinică în acest interval de timp.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. Există date limitate despre pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste. Vezi pct. 4.4 pentru Utilizarea la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Insuficiență hepatică

Tabelul 6: Ajustarea dozei pentru insuficiență hepatică

Categorie de insuficiență hepatică	Clasificare	Ajustarea dozei în insuficiența hepatică pentru comprimate de diferite concentrații
Ușoară	Child Pugh A	Nu este necesară ajustarea dozei.
Moderată	Child Pugh B	Doza trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției hepatice normale este de 5 mg de două ori pe zi. Doza trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției hepatice normale este de 10 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.2).
Severă	Child Pugh C	Tofacitinib nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Tabelul 7: Ajustarea dozei pentru insuficiență renală

Categorie de insuficiență renală	Clearance-ul creatininei	Ajustarea dozei în insuficiența hepatică pentru comprimate de diferite concentrații
Ușoară	50-80 ml/min	Nu este necesară ajustarea dozei.
Moderată	30-49 ml/min	Nu este necesară ajustarea dozei.
Severă (inclusiv pacienți care efectuează ședințe de hemodializă)	< 30 ml/min	Doza trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției renale normale este de 5 mg de două ori pe zi. Doza trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției renale normale este de 10 mg de două ori pe zi. Pacienții cu insuficiență renală severă ar trebui să rămână la o doză redusă chiar și după hemodializă. (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficiența tofacitinib la copii cu vârsta mai mică de 2 ani, cu AIJ poliarticulară și APs juvenilă nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficiența tofacitinib la copiii cu vârsta sub 18 ani, în alte indicații (de exemplu, colită ulcerativă) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Tofacitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente.

Pentru pacienții care au dificultăți la înghițire, tofacitinib comprimate filmate poate fi sfărâmat și administrat cu apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tuberculoza activă (TBC), infecțiile grave cum sunt sepsisul sau infecțiile oportuniste (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).
- Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea la pacienți cu vârsta peste 65 de ani

Având în vedere riscul crescut de infecții grave, infarct miocardic și neoplazii asociate cu tofacitinib la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, tofacitinib trebuie administrat la acești pacienți numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate (vezi detalii suplimentare la pct. 4.4 și 5.1).

Asocierea cu alte tratamente

Tofacitinib nu a fost studiat și utilizarea sa trebuie evitată în asociere cu biologice, cum sunt antagoniștii de TNF, antagoniștii de receptor al interleukinei (IL)-1R, antagoniștii de receptor IL-6R, anticorpii monoclonali anti-CD20, antagoniștii de IL-17, antagoniștii de IL-12/IL-23, anti-integrinele, modulatori selectivi ai co-stimulării și imunosupresorii puternici cum sunt azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina și tacrolimus, din cauza posibilității de imunosupresie crescută și riscului crescut de infecție.

A existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse pentru asocierea tofacitinib cu MTX, comparativ cu tofacitinib în monoterapie în studiile clinice efectuate pentru PR.

Utilizarea tofacitinib în asociere cu inhibitorii de fosfodiesterază 4 nu a fost studiată în studiile clinice efectuate cu tofacitinib.

Tromboembolism venos (TEV)

La pacienții care luau tofacitinib au fost observate evenimente de TEV grave, inclusiv embolism pulmonar (EP), dintre care unele au fost letale și tromboză venoasă profundă (TVP). Într-un studiu randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, a fost observat un risc crescut de TEV, dependent de doză, la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu inhibitori de TNF (vezi pct. 4.8 și 5.1).

În cadrul unei analize exploratorii post-hoc din cadrul acestui studiu, care a inclus pacienți cu factori cunoscuți de risc pentru TEV, apariția evenimentelor de TEV ulterioare a fost observată mai frecvent la pacienții tratați cu tofacitinib, care, după o perioadă de tratament de 12 luni aveau o valoare a D-dimerilor $\geq 2 \times$ LSN, în comparație cu pacienții cu o valoare a D-dimerilor $< 2 \times$ LSN; acest lucru nu s-a observat la pacienții tratați cu inhibitor de TNF. Interpretarea este limitată de numărul scăzut de

evenimente de TEV și de disponibilitatea redusă a testului pentru D-dimeri (evaluați numai la momentul inițial, în luna 12 și la sfârșitul studiului). La pacienții care nu au dezvoltat TEV în timpul studiului, valorile medii ale D-dimerilor au fost reduse semnificativ în luna 12, față de momentul inițial, în toate grupurile de tratament. Cu toate acestea, s-au observat valori ale D-dimerilor $\geq 2 \times$ LSN în luna 12, la aproximativ 30% dintre pacienții fără evenimente de TEV ulterioare, ceea ce indică specificitatea limitată a testării D-dimerilor în acest studiu.

Tofacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori cunoscuți de risc pentru TEV, independent de indicație sau de doză.

Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere nu este recomandat pacienților cu CU care prezintă factori de risc cunoscuți pentru TEV, cu excepția situației în care nu este disponibil un tratament alternativ adecvat (vezi pct. 4.2).

Factorii de risc pentru TEV includ TEV în antecedente, pacienți supuși intervențiilor chirurgicale majore, imobilitate, infarct miocardic (în intervalul anterior de trei luni), insuficiență cardiacă, utilizarea de contraceptive hormonale combinate sau terapie de substituție hormonală, tulburare de coagulare congenitală, afecțiuni maligne. Trebuie avuți de asemenea în vedere factori de risc suplimentari pentru TEV precum vârsta, obezitatea ($IMC \geq 30$), diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, statusul de fumător. Pacienții trebuie reevaluați periodic în timpul tratamentului cu tofacitinib pentru a evalua modificările riscului de TEV.

Pentru pacienții cu PR cu factori cunoscuți de risc pentru TEV, se va lua în considerare testarea valorilor D-dimerilor după aproximativ 12 luni de tratament. Dacă rezultatul testului pentru D-dimeri este $\geq 2 \times$ LSN, trebuie confirmat faptul că beneficiile clinice depășesc riscurile, înainte de a se lua o decizie privind continuarea tratamentului cu tofacitinib.

Evaluați prompt pacienții cu semne și simptome de TEV și întrerupeți tofacitinib la pacienții cu suspiciune de TEV, independent de doză sau indicație.

Tromboza venoasă retiniană

Tromboza venoasă retiniană (TVR) a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să solicite prompt asistență medicală în cazul în care prezintă simptome sugestive pentru TVR.

Infecții grave

La pacienții cărora li se administrează tofacitinib au fost raportate infecții grave și uneori letale cauzate de agenți patogeni bacterieni, micobacterieni, fungici invazivi, virali sau alți agenți patogeni oportuniști. Riscul infecțiilor oportuniste este mai mare în regiunile geografice asiatice (vezi pct. 4.8). Pacienții cu poliartrită reumatoidă cărora li se administrează corticosteroizi pot fi predispuși la infecții.

Tofacitinib nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active, inclusiv infecții localizate.

Riscurile și beneficiile tratamentului trebuie avute în vedere înainte de inițierea tratamentului cu tofacitinib, la pacienții:

- cu infecții recurente,
- cu antecedente de infecții grave sau oportuniste,
- care au locuit sau au călătorit în zone cu micoze endemice,
- care au afecțiuni de fond care îi pot predis pune la infecții.

Pacienții trebuie monitorizați atent în ceea ce privește dezvoltarea semnelor și simptomelor de infecție în timpul și după tratamentul cu tofacitinib. Tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul dezvoltă o infecție gravă, o infecție oportunistă sau sepsis. Un pacient care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu tofacitinib trebuie să fie supus testării diagnostice prompte și complete,

corespunzătoare pentru un pacient imunocompromis, trebuie inițiat tratamentul antimicrobian corespunzător și pacientul trebuie atent monitorizat.

Deoarece, în general, există o incidență mai mare a infecțiilor la grupele de pacienți vârstnici și la diabetici trebuie utilizate precauții atunci când sunt tratați vârstnicii și pacienții cu diabet (vezi pct. 4.8). La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, tofacitinib trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate (vezi pct. 5.1).

Riscul de infecții poate fi mai mare pe măsură ce crește gradul de limfopenie și trebuie luat în considerare numărul de limfocite atunci când se evaluează riscul individual de infecție al pacientului. Întreruperea permanentă a tratamentului și criteriile de monitorizare pentru limfopenie sunt discutate la pct. 4.2.

Tuberculoză

Riscurile și beneficiile tratamentului trebuie luate în considerare înainte de inițierea tofacitinib la pacienții:

- care au fost expuși la TBC,
- care s-au întors sau au călătorit în zone TBC endemice.

Pacienții trebuie evaluați și testați pentru infecție latentă sau activă înainte de și, în conformitate cu recomandările aplicabile, în timpul administrării tofacitinib.

Pacienții cu TBC latentă, cu test pozitiv trebuie tratați cu tratament antimicobacterian standard înainte de administrarea tofacitinib.

De asemenea, trebuie avut în vedere tratamentul antituberculos înainte de administrarea tofacitinib la pacienții cu test negativ pentru TBC, dar care au antecedente de TBC latentă sau activă și când o conduită terapeutică adecvată nu poate fi confirmată; sau la cei cu un test negativ, dar care prezintă factori de risc pentru infecția TBC. Se recomandă consultarea unui profesionist din domeniul sănătății cu expertiză în tratamentul TBC pentru a ajuta să se decidă dacă inițierea tratamentului antituberculos este potrivită pentru un anumit pacient. Pacienții trebuie atent monitorizați în ceea ce privește dezvoltarea semnelor și simptomelor de TBC, inclusiv pacienții cu test negativ pentru infecția TBC latentă anterior inițierii tratamentului.

Reactivare virală

La pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib au fost observate reactivarea virală și cazuri de reactivare a virusului herpetic (de exemplu, herpes zoster) (vezi pct. 4.8).

La pacienții tratați cu tofacitinib, incidența herpes zoster pare să fie crescută la:

- Pacienții japonezi sau coreeni.
- Pacienții cu un NAL mai mic de 1000 celule/mm³ (vezi pct. 4.2).
- Pacienții cu PR cu evoluție îndelungată, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) biologice.
- Pacienții tratați cu 10 mg de două ori pe zi.

Impactul tofacitinib asupra reactivării hepatitei virale cronice nu este cunoscut. Pacienții cu rezultate pozitive la testele de depistare pentru hepatita B sau C au fost excluși din studiile clinice. Screening-ul pentru hepatita virală trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice, înainte de a începe tratamentul cu tofacitinib.

Evenimente adverse cardiovasculare majore (inclusiv infarct miocardic)

La pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib au fost observate evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE).

Într-un studiu randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o incidență crescută a infarctului miocardic la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF (vezi pct. 4.8 și 5.1). La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, la pacienții fumători actuali sau care au fumat în trecut și la pacienții cu alți factori de risc cardiovascular, tofacitinib ar trebui administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Neoplazie și tulburare limfoproliferativă

Tofacitinib poate să afecteze sistemul imunitar al gazdei, de apărare împotriva neoplaziilor.

Într-un studiu randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o incidență crescută a neoplaziilor, altele decât cancerul de piele non-melanom (CPNM), în special a cancerului pulmonar și a limfomului, la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Cancere pulmonare și limfom la pacienții tratați cu tofacitinib, au fost observate și în alte studii clinice și după punerea sa pe piață.

În studiile clinice și după punerea pe piață au fost observate alte afecțiuni maligne la pacienții tratați cu tofacitinib, inclusiv, dar fără a se limita la cancer mamar, melanom, cancer de prostată și cancer pancreatic.

La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, pacienții fumători actuali sau care au fumat în trecut și pacienții cu alți factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau anterioară de neoplazie, altele decât cancerul de piele non-melanom tratat cu succes), tofacitinib ar trebui administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Cancer de piele non-melanom

La pacienții tratați cu tofacitinib a fost raportat CPNM. Riscul de CPNM poate fi mai mare la pacienții tratați cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi decât la pacienții tratați cu 5 mg de două ori pe zi. Se recomandă examinarea periodică a pielii la pacienții care au un risc crescut pentru cancer de piele (vezi Tabelul 8 de la pct. 4.8).

Boală interstițială pulmonară

Se recomandă, de asemenea, precauție la pacienții cu antecedente de boală pulmonară cronică, deoarece ei pot fi mai predispuși la infecții. La pacienții cu PR tratați cu tofacitinib, în studiile clinice și după autorizarea de punere pe piață au fost raportate evenimente de boală interstițială pulmonară (dintre care unele au fost letale), deși rolul inhibării Janus kinazei (JAK) în aceste evenimente nu este cunoscut. Este cunoscut faptul că pacienții asiatici cu PR au un risc mai crescut pentru boală interstițială pulmonară și, de aceea, la tratarea acestor pacienți trebuie manifestată precauție.

Perforații gastrointestinale

În studiile clinice au fost raportate evenimente de perforație gastrointestinală, deși rolul inhibării JAK în aceste evenimente nu este cunoscut. Tofacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care pot avea risc crescut de perforații gastrointestinale (de exemplu, pacienți cu antecedente de diverticulită, pacienți care utilizează concomitent corticosteroizi și/sau medicamente antiinflamatoare nonsteroidiene). Pacienții care se prezintă cu debut nou de semne și simptome abdominale trebuie evaluați prompt, pentru identificarea precoce a perforației gastrointestinale.

Fracturi

La pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib au fost observate fracturi.

Tofacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru fracturi, precum pacienți vârstnici, pacienți de sex feminin și pacienți care utilizează corticosteroizi, indiferent de indicație și doză.

Enzime hepatice

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu o incidență sporită a creșterii enzimelor hepatice la unii pacienți (vezi pct. 4.8 teste ale enzimelor hepatice). Trebuie luate precauții atunci când se are în vedere inițierea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu alanin aminotransferază (ALT) sau aspartat aminotransferază (AST) crescută, în mod special când se inițiază în asociere cu medicamente potențial hepatotoxice, cum este MTX. După inițiere, se recomandă monitorizarea de rutină a testelor hepatice și investigarea promptă a cauzelor oricărei creșteri observate a enzimelor hepatice, pentru a identifica potențialele cauze ale leziunii ficatului indusă de medicament. Dacă se suspectează afectarea hepatică indusă de medicament, administrarea tofacitinib trebuie întreruptă până când acest diagnostic a fost exclus.

Hipersensibilitate

În experiența acumulată ulterior punerii pe piață, s-au raportat cazuri de hipersensibilitate asociate cu administrarea de tofacitinib. Reacțiile alergice au inclus angioedem și urticarie; au existat reacții grave. În cazul apariției oricărui fel de reacție alergică sau reacție anafilactică gravă, tratamentul cu tofacitinib trebuie oprit imediat.

Parametri de laborator

Limfocite

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu o incidență crescută a limfocitopeniei comparativ cu placebo. Numărul de limfocite mai mic de 750 celule/mm³ a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave. Nu se recomandă inițierea sau continuarea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu un număr de limfocite confirmat mai mic de 750 celule/mm³. Limfocitele trebuie monitorizate la momentul inițial și, ulterior, la fiecare 3 luni. Pentru modificările recomandate pe baza numărului de limfocite, vezi pct. 4.2.

Neutrofile

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu o incidență crescută a neutropeniei (mai puțin de 2000 celule/mm³) comparativ cu placebo. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu tofacitinib la pacienții adulți cu NAN mai mic de 1000 celule/mm³ și la pacienții copii și adolescenți cu NAN mai mic de 1200 celule/mm³. NAN trebuie monitorizat la momentul inițial și după 4 până la 8 săptămâni de tratament și, ulterior, la fiecare 3 luni. Pentru modificările recomandate pe baza NAN, vezi pct. 4.2.

Hemoglobină

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu scăderi ale valorilor hemoglobinei. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu tofacitinib la pacienții adulți cu o valoare a hemoglobinei mai mică de 9 g/dl și la pacienții copii și adolescenți cu o valoare a hemoglobinei mai mică de 10 g/dl. Hemoglobina trebuie monitorizată la momentul inițial și după 4 până la 8 săptămâni de tratament și, ulterior, la fiecare 3 luni. Pentru modificările recomandate pe baza valorilor hemoglobinei, vezi pct. 4.2.

Monitorizarea lipidelor

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu creșteri ale parametrilor lipidici cum sunt colesterolul total, colesterolul de tip lipoproteină cu densitate mică (LDL) și colesterolul de tip lipoproteină cu densitate mare (HDL). Efectele maxime au fost observate în general în interval de 6 săptămâni. Evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată la 8 săptămâni după inițierea tratamentului cu tofacitinib. Pacienții trebuie tratați în conformitate cu recomandările clinice pentru tratamentul hiperlipidemie. Creșterile colesterolului total și LDL colesterol asociate cu tofacitinib pot fi scăzute la concentrațiile anterioare tratamentului prin tratament cu statine.

Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet zaharat

S-au raportat cazuri de hipoglicemie, ca urmare a inițierii tratamentului cu tofacitinib, la pacienții cărora li s-au administrat medicamente pentru diabet zaharat. Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor antidiabetice în eventualitatea în care apare hipoglicemia.

Vaccinări

Înainte de inițierea tratamentului cu tofacitinib se recomandă ca toți pacienții, în special pacienții cu AIJ poliarticulară și APs juvenilă, să aibă efectuate toate imunizările, în concordanță cu ghidurile curente de imunizare. Se recomandă ca vaccinurile cu virusuri vii să nu se administreze în același timp cu tofacitinib. Decizia de a utiliza vaccinuri cu virusuri vii înainte de tratamentul cu tofacitinib trebuie să țină seama de imunosupresia preexistentă a unui pacient dat.

Vaccinarea profilactică împotriva herpes zoster trebuie luată în considerare, în acord cu ghidurile pentru vaccinare. O atenție specială trebuie acordată pacienților cu PR cu evoluție îndelungată, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe DMARD biologice. Dacă se administrează vaccin zosterian cu virus viu, el trebuie administrat numai la pacienții cu antecedente cunoscute de varicelă sau acelora care sunt seropozitivi pentru virusul varicelo-zosterian (VZV). Dacă antecedentele de varicelă sunt considerate îndoielnice sau nu pot fi sigure se recomandă testarea pentru anticorpi împotriva VZV.

Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii trebuie să aibă loc cu cel puțin 2 săptămâni, dar preferabil cu 4 săptămâni înainte de inițierea tofacitinib sau conform ghidurilor pentru vaccinare curente referitoare la medicamente imunomodulatoare. Nu există date disponibile despre transmiterea secundară a infecțiilor prin vaccinuri cu virusuri vii la pacienții cărora li se administrează tofacitinib.

Conținutul de excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențialul altor medicamente de a influența farmacocinetica (FC) tofacitinib

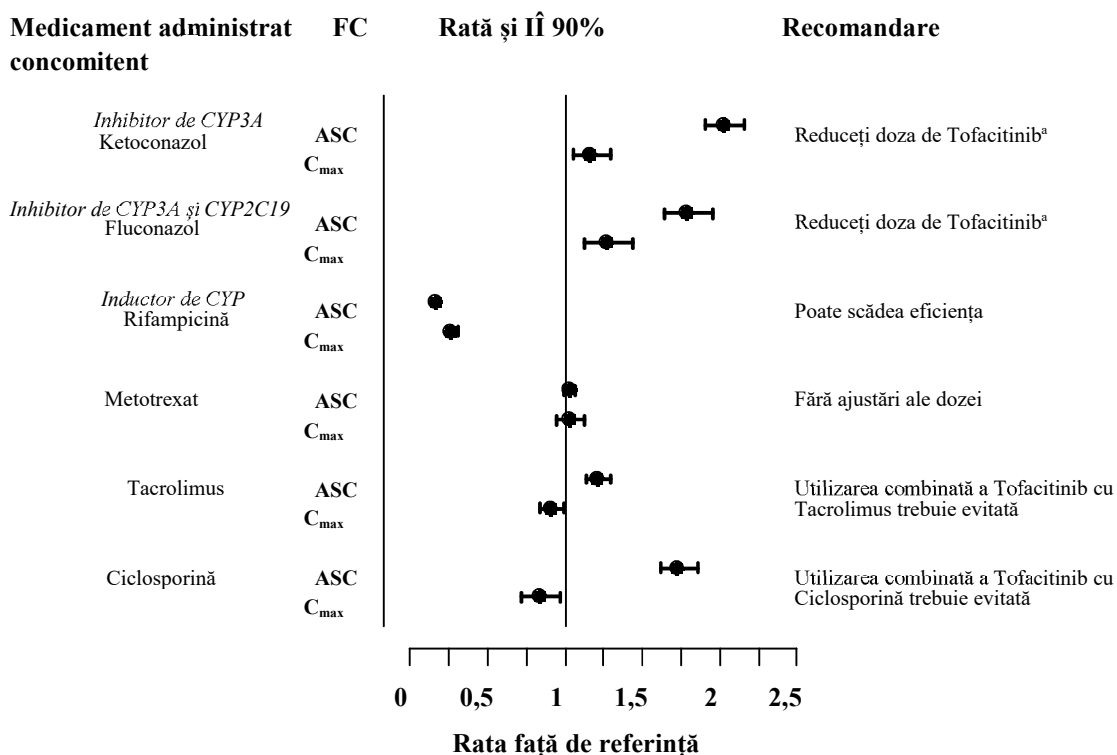
Deoarece tofacitinib este metabolizat de către CYP3A4, este posibilă interacțiunea cu medicamentele care inhibă sau induc CYP3A4. Expunerea la tofacitinib este crescută atunci când este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol) sau atunci când administrarea concomitentă a unuia sau mai multor medicamente determină atât inhibarea moderată a CYP3A4, cât și inhibarea puternică a CYP2C19 (de exemplu, fluconazol) (vezi pct. 4.2).

Expunerea la tofacitinib este scăzută atunci când este administrat concomitent cu inductori puternici ai CYP (de exemplu, rifampicină). Este puțin probabil ca inhibitorii CYP2C19 în monoterapie sau glicoproteina-P să modifice semnificativ FC tofacitinib.

Administrarea concomitentă cu ketoconazol (inhibitor puternic al CYP3A4), fluconazol (inhibitor moderat al CYP3A4 și puternic al CYP2C19), tacrolimus (inhibitor ușor al CYP3A4) și ciclosporină (inhibitor moderat al CYP3A4) a crescut ASC a tofacitinib, în timp ce rifampicina (inductor puternic al CYP) a scăzut ASC a tofacitinib. Administrarea concomitentă a tofacitinib cu inductori puternici ai CYP (de exemplu, rifampicină) poate duce la pierderea răspunsului clinic sau la un răspuns clinic redus (vezi Figura 1). Nu se recomandă administrarea concomitentă a inductorilor puternici de CYP3A4 cu tofacitinib. Administrarea concomitentă cu ketoconazol și fluconazol a crescut C_{max} a tofacitinib, în timp

ce tacrolimus, ciclosporina și rifampicina au scăzut C_{max} a tofacitinib. Administrarea concomitentă cu MTX 15-25 mg o dată pe săptămână nu a avut niciun efect asupra FC tofacitinib la pacienții cu PR (vezi Figura 1).

Figura 1. Impactul altor medicamente asupra FC tofacitinib



Notă: grupul de referință este administrarea tofacitinib în monoterapie

^a Doza de tofacitinib trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi, la pacienții cărora li se administrează 10 mg de două ori pe zi. Doza de tofacitinib trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi, la pacienții cărora li se administrează 5 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Potențialul tofacitinib de a influența FC altor medicamente

Administrarea concomitentă a tofacitinib nu a avut efect asupra FC contraceptivelor orale, levonorgestrel și etinilestradiol, la voluntarii sănătoși de sex feminin.

La pacienții cu PR, administrarea concomitentă de tofacitinib cu MTX 15-25 mg o dată pe săptămână a scăzut ASC și C_{max} a MTX cu 10% și, respectiv, 13%. Proporția scăderii expunerii la MTX nu justifică modificări ale dozei individualizate de MTX.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate despre utilizarea tofacitinib la femeile gravide. S-a demonstrat că tofacitinib este teratogen la șobolani și iepuri și că afectează nașterea și dezvoltarea peri/postnatală (vezi pct. 5.3).

Ca o măsură de precauție, utilizarea tofacitinib în timpul sarcinii este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu tofacitinib și timp de cel puțin 4 săptămâni după ultima doză.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tofacitinib se secretă în laptele uman. Riscul la copilul alăptat nu poate fi exclus. Tofacitinib a fost secretat în laptele șobolanilor care alăptau (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, utilizarea tofacitinib în timpul alăptării este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii formale privind efectul potențial asupra fertilității umane. Tofacitinib afectează fertilitatea feminină, dar nu afectează fertilitatea masculină la șobolani (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tofacitinib nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Poliartrita reumatoidă

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost infecțiile grave (vezi pct. 4.4). În grupul total de pacienți expuși pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung, cele mai frecvente infecții grave raportate la tofacitinib au fost pneumonie (1,7%), herpes zoster (0,6%), infecții ale tractului urinar (0,4%), celulită (0,4%), diverticulită (0,3%) și apendicită (0,2%). Dintre infecțiile oportuniste, la tofacitinib au fost raportate TBC și alte infecții micobacteriene, cryptococcus, histoplasmoză, candidoză esofagiană, herpes zoster multidermatomal, infecție cu citomegalovirus, infecții cu virus BK și listerioză. Unii pacienți au prezentat mai curând o boală diseminată decât boală localizată. De asemenea, pot să apară alte infecții grave, care nu au fost raportate în studiile clinice (de exemplu, coccidiomicoză).

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul primelor 3 luni în studiile dublu-orb, controlate cu placebo sau MTX au fost cefalee (3,9%), infecții ale tractului respirator superior (3,8%), infecție virală a căilor respiratorii superioare (3,3%), diaree (2,9%), greață (2,7%) și hipertensiune arterială (2,2 %).

Proporția pacienților care au întrerupt permanent tratamentul din cauza reacțiilor adverse în timpul primelor 3 luni ale studiilor dublu-orb, controlate cu placebo sau MTX a fost de 3,8% pentru pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib. Cele mai frecvente infecții care au dus la întreruperea permanentă a tratamentului în timpul primelor 3 luni, în studiile clinice controlate au fost herpes zoster (0,19%) și pneumonie (0,15 %).

Artrita psoriazică

În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu APs activă tratați cu tofacitinib a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la pacienții cu PR tratați cu tofacitinib.

Spondilita anchilozantă

În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu SA activă tratați cu tofacitinib a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la pacienții cu PR tratați cu tofacitinib.

Colita ulcerativă

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în studiile de inducție au fost cefaleea, nazofaringita, greața și artralgia.

În studiile de inducție și de menținere, în cadrul grupurilor de tratament cu tofacitinib și placebo, cele mai frecvente categorii de reacții adverse grave au fost tulburările gastrointestinale și infecțiile și cea mai frecventă reacție adversă gravă a fost agravarea CU.

În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu CU tratați cu tofacitinib a fost în concordanță cu profilul de siguranță al tofacitinib din indicația de PR.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse enumerate în tabelul de mai jos sunt din studiile clinice efectuate la pacienți cu PR, APs, SA și CU și sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (CASO) și categoriile de frecvență definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 8: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Pneumonie Gripă Herpes zoster Infecție a tractului urinar Sinuzită Bronșită Nazofaringită Faringită	Tuberculoză Diverticulită Pielonefrită Celulită Herpes simplex Gastroenterită virală Infecție virală	Sepsis Urosepsis TBC diseminată Bacteriemie Pneumonie cu <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonie pneumococică Pneumonie bacteriană Infecție cu citomegalovirus Artrită bacteriană	Tuberculoză a sistemului nervos central Meningită criptococică Fasceită necrozantă Encefalită Bacteriemie stafilococică Infecție cu complexul <i>Mycobacterium avium</i> Infecție micobacteriană atipică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Cancer pulmonar Cancere de piele non-melanom	Limfom		
Tulburări hematologice și limfatice	Limfopenie Anemie	Leucopenie Neutropenie			
Tulburări ale sistemului imunitar					Hipersensibilitate* Angioedem* Urticarie*

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări metabolice și de nutriție		Dislipidemie Hiperlipidemie Deshidratare			
Tulburări psihice		Insomnie			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Parestezie			
Tulburări cardiace		Infarct miocardic			
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Tromboembolis m venos**			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Dispnee Congestie a sinusurilor			
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală Vărsături Diaree Greață Gastrită Dispepsie				
Tulburări hepatobiliare		Steatoză hepatică Enzime hepatice crescute Transaminaze crescute Gama-glutamilttransferază crescută	Modificări ale testelor funcției hepatice		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Eritem Prurit			
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Tumefacție articulară Tendinită	Durere musculo-scheletică		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Febră Fatigabilitate			

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Investigații diagnostice	Creatin fosfokinaza sangvină crescută	Creatinina sangvină crescută Colesterol sangvin crescut Creștere a lipoproteinei cu densitate scăzută Greutate corporală crescută			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Entorsă ligamentară Întindere musculară			

* Date raportate spontan

**Tromboembolismul venos include EP, TVP și tromboză venoasă retiniană

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tromboembolism venos

Poliartrită reumatoidă

Într-un studiu de mari dimensiuni, randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru supravegherea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular (CV) suplimentar, TEV a fost observat cu o incidență crescută și dependentă de doză, la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu inhibitorii de TNF. Majoritatea acestor evenimente au fost grave și unele au dus la deces. Într-o analiză intermediară privind profilul de siguranță, ratele de incidență (ÎI 95%) pentru EP pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și inhibitorii de TNF au fost de 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) și, respectiv, 0,09 (0,02-0,26) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Comparativ cu inhibitorii de TNF, rata hazardului (Hazard Ratio, HR) pentru EP a fost de 5,96 (1,75-20,33) și 2,99 (0,81-11,06) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și, respectiv, tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.1).

Într-o analiză de subgrup la pacienți cu factori de risc pentru TEV din analiza intermediară mai sus menționată din studiu, riscul pentru EP a fost și mai crescut. Comparativ cu inhibitorii de TNF, HR pentru EP a fost de 9,14 (2,11-39,56) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și 3,92 (0,83-18,48) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Spondilita anchilozantă

Nu au existat evenimente TEV, în studiile clinice combinate de fază 2 și fază 3, controlate, randomizate, în care au fost incluși 420 de pacienți (233 pacient-ani perioadă de observație) care au primit tratament cu tofacitinib timp de până la 48 de săptămâni.

Colita ulcerativă (CU)

În studiul de extensie privind CU aflat în desfășurare, au fost observate cazuri de EP și TVP la pacienții care utilizează tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și cu factor(i) de risc preexistenți pentru TEV.

Infecții

Poliartrită reumatoidă

În studiile clinice controlate de fază 3, ratele de infecție la 0-3 luni în grupurile de tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (în total 616 pacienți) și 10 mg de două ori pe zi (în total 642 pacienți) administrat în monoterapie, au fost de 16,2% (100 pacienți) și, respectiv, 17,9% (115 pacienți), comparativ cu 18,9% (23 pacienți) în grupul placebo (în total 122 de pacienți). În studiile clinice controlate de fază 3 cu DMARD ca terapie de fond, ratele de infecție la 0-3 luni în grupul de tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (în total 973 pacienți) și 10 mg de două ori pe zi (în total 969 pacienți) plus DMARD, au fost de 21,3% (207 pacienți) și, respectiv, 21,8% (211 pacienți), comparativ cu 18,4% (103 pacienți) în grupul placebo plus DMARD (în total 559 pacienți).

Cele mai frecvente infecții raportate au fost infecții ale tractului respirator superior și nazofaringită (3,7% și, respectiv, 3,2%).

Rata totală de incidență a infecțiilor asociate tratamentului cu tofacitinib, în populația totală de pacienți expuși pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung (în total 4867 pacienți), a fost de 46,1 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani (43,8 și 47,2 pacienți cu evenimente pentru 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi). Pentru pacienții (în total 1750) cu tratament administrat în monoterapie, ratele au fost de 48,9 și 41,9 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani pentru 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. Pentru pacienții (în total 3117) cu DMARD ca terapie de fond, ratele au fost de 41,0 și 50,3 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani pentru 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi.

Spondilita anchilozantă

În studiile clinice combinate de fază 2 și fază 3, în timpul perioadei controlate cu placebo de până la 16 săptămâni, frecvența infecțiilor în grupul de tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (185 de pacienți) a fost de 27,6% iar frecvența în grupul placebo (187 de pacienți) a fost de 23,0%. În studiile clinice combinate de fază 2 și fază 3, în rândul celor 316 pacienți tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi pe o perioadă de până la 48 de săptămâni, frecvența infecțiilor a fost de 35,1%.

Colita ulcerativă

În studiile de inducție de fază 2/3, randomizate, cu durata de 8 săptămâni, proporția de pacienți cu infecții a fost de 21,1% (198 de pacienți) în grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, comparativ cu 15,2% (43 de pacienți) în grupul cu placebo. În studiul de menținere de fază 3, randomizat, cu durata de 52 de săptămâni, proporția de pacienți cu infecții a fost de 35,9% (71 de pacienți) în grupul cu 5 mg de două ori pe zi și 39,8% (78 de pacienți) în grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, comparativ cu 24,2% (48 de pacienți) în grupul cu placebo.

În întreaga experiență de tratament cu tofacitinib, infecția raportată cel mai frecvent a fost nazofaringita, apărând la 18,2% dintre pacienți (211 pacienți).

În întreaga experiență de tratament cu tofacitinib, rata globală a incidenței infecțiilor a fost de 60,3 evenimente la 100 pacient-ani (implicând 49,4% dintre pacienți; în total 572 de pacienți).

Infecții grave

Poliartrită reumatoidă

În studiile clinice controlate la 6 luni și 24 de luni, rata infecțiilor grave în grupul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi administrat în monoterapie, a fost de 1,7 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. În grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi administrat în monoterapie, rata a fost de 1,6 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani, pentru grupul placebo rata a fost de 0 evenimente la 100 pacient-ani, iar pentru grupul MTX rata a fost de 1,9 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani.

În studiile cu durata de 6, 12 sau 24 de luni, ratele infecțiilor grave în grupurile de tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi plus DMARD, au fost de 3,6 și, respectiv,

3,4 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani, comparativ cu 1,7 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani în grupul placebo plus DMARD.

În populația totală de pacienți expuși pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung, ratele totale ale infecțiilor grave au fost de 2,4 și 3,0 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani pentru grupurile tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. Cele mai frecvente infecții grave au inclus pneumonie, herpes zoster, infecție a tractului urinar, celulită, gastroenterită și diverticulită. Au fost raportate cazuri de infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Spondilita anchilozantă

În studiile clinice combinate de fază 2 și fază 3, în rândul celor 316 pacienți tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi pe o perioadă de până la 48 de săptămâni, a fost raportată o singură infecție gravă (meningită aseptică), rezultând o rată de 0,43 de pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani.

Colita ulcerativă

Ratele de incidență și tipurile de infecții grave în studiile clinice din CU au fost în general similare cu cele raportate în studiile clinice din PR în grupurile de tratament cu tofacitinib în monoterapie.

Infecții grave la vârstnici

Din cei 4271 pacienți cu PR care s-au înrolat în studiile I-VI (vezi pct. 5.1), în total 608 pacienți cu PR au avut vârsta de 65 de ani și peste, inclusiv 85 pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste. Frecvența infecțiilor grave în rândul pacienților tratați cu tofacitinib cu vârsta de 65 de ani și peste a fost mai mare decât cea a pacienților cu vârsta sub 65 de ani (4,8 la 100 pacient-ani, respectiv 2,4 la 100 pacient-ani).

Deoarece în general, există o incidență mai mare a infecțiilor la grupul de pacienți vârstnici, trebuie luate precauții atunci când se tratează vârstnici (vezi pct. 4.4).

Infecții grave dintr-un studiu non-intervențional postautorizare privind profilul de siguranță

Datele provenite dintr-un studiu non-intervențional postautorizare, care a evaluat profilul de siguranță al tofacitinib la pacienții cu PR dintr-un registru (US Corrona) au arătat o rată de incidență a infecțiilor grave, numeric mai mare pentru comprimatul cu eliberare prelungită de 11 mg administrat o dată pe zi, decât pentru comprimatul filmat de 5 mg administrat de două ori pe zi. Ratele brute de incidență (Î 95%) (adică neajustate pentru vârstă sau sex) provenite din datele disponibile pentru fiecare formă farmaceutică la 12 luni de la inițierea tratamentului au fost 3,45 (1,93, 5,69) și 2,78 (1,74, 4,21), iar la 36 de luni au fost 4,71 (3,08, 6,91) și 2,79 (2,01, 3,77) pacienți cu evenimente per 100 pacient-ani, în grupurile de tratament cu 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi și respectiv cu 5 mg comprimat filmat, de două ori pe zi. Rata hazardului neajustată a fost de 1,30 (Î 95%: 0,67, 2,50) la 12 luni și 1,93 (Î 95%: 1,15, 3,24) la 36 de luni pentru doza de 11 mg cu eliberare prelungită, o dată pe zi, comparativ cu doza de 5 mg comprimat filmat, de două ori pe zi. Datele se bazează pe un număr mic de pacienți cu evenimente observați, cu intervale de încredere relativ ample și o perioadă de urmărire limitată.

Reactivarea virală

Pacienții tratați cu tofacitinib care sunt japonezi sau coreeni, sau pacienții cu PR cu evoluție îndelungată cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe DMARD biologice, sau pacienții cu un NAL mai mic de 1000 celule/mm³, sau pacienți tratați cu 10 mg de două ori pe zi pot avea un risc crescut de herpes zoster (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani sau peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, a fost observată o creștere a evenimentelor de tip herpes zoster, la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF. Ratele de incidență (Î 95%) pentru herpes zoster pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și inhibitori de TNF au fost de 3,75 (3,22, 4,34), 3,94 (3,38, 4,57) și respectiv 1,18 (0,90, 1,52) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani.

Teste de laborator

Limfocite

În studiile clinice controlate efectuate pentru PR, scăderile confirmate ale NAL sub 500 celule/mm³ au avut loc la 0,3% dintre pacienți și pentru NAL între 500 și 750 celule/mm³ la 1,9% dintre pacienți, pentru dozele combinate de 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi.

În grupul de pacienți cu PR pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung, scăderile confirmate ale NAL sub 500 celule/mm³ au avut loc la 1,3% dintre pacienți și pentru NAL între 500 și 750 celule/mm³ la 8,4% dintre pacienți, pentru dozele combinate de 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi.

NAL confirmat mai mic de 750 celule/mm³ a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice din CU, modificările NAL observate în timpul tratamentului cu tofacitinib au fost similare cu modificările observate în studiile clinice din PR.

Neutrofile

În studiile clinice controlate efectuate pentru PR, scăderile confirmate ale NAN sub 1000 celule/mm³ au avut loc la 0,08% dintre pacienți pentru dozele combinate de 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi. Nu au existat scăderi confirmate ale NAN sub 500 celule/mm³ observate în orice grup de tratament. Nu a existat o relație clară între neutropenie și apariția infecțiilor grave.

În grupul de pacienți cu PR pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung, modelul și incidența scăderilor confirmate ale NAN au rămas concordante cu ceea ce s-a observat în studiile clinice controlate (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice din CU, modificările NAN observate în timpul tratamentului cu tofacitinib au fost similare cu modificările observate în studiile clinice din PR.

Trombocite

Pacienții incluși în studiile clinice controlate de fază 3 (PR, APs, SA, CU) trebuiau să aibă un număr de trombocite ≥ 100000 celule/mm³ pentru a fi eligibili pentru înrolare, prin urmare nu există informații disponibile pentru pacienții cu un număr de trombocite < 100000 celule/mm³, înainte de începerea tratamentului cu tofacitinib.

Teste ale enzimelor hepatice

La pacienții cu PR au fost observate mai puțin frecvent creșteri confirmate ale enzimelor hepatice mai mari de 3 ori decât limita superioară a normalului (3x LSN). La acei pacienți, care prezentau o creștere a enzimelor hepatice, modificarea regimului de tratament, cum sunt reducerea dozei de DMARD concomitent, întreruperea tofacitinib sau reducerea dozei de tofacitinib, a determinat scăderea sau normalizarea enzimelor hepatice.

În etapa controlată a studiului pentru PR de fază 3, cu administrarea tratamentului în monoterapie (0-3 luni) (studiul I, vezi pct. 5.1) au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 1,65%, 0,41% și 0% dintre pacienții care primeau placebo, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. În acest studiu au fost observate creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN la 1,65%, 0,41% și 0% dintre pacienții care primeau placebo, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi.

În studiul pentru PR de fază 3, cu administrarea tratamentului în monoterapie (0-24 luni) (studiul VI, vezi pct. 5.1) au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 7,1%, 3,0% și 0% dintre pacienții care primeau MTX, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. În acest studiu, au fost observate creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN la 3,3%, 1,6% și 1,5% dintre pacienții care primeau MTX, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi.

În etapa controlată a studiilor pentru PR de fază 3 cu DMARD ca terapie de fond (0-3 luni) (studiile II-V, vezi pct. 5.1), au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 0,9%, 1,24% și 1,14% dintre pacienții care primeau placebo, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. În aceste studii, au fost observate creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN la 0,72%, 0,5% și 0,31% dintre pacienții care primeau placebo, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi.

În studiile pentru PR de extensie pe termen lung, la pacienții tratați cu tofacitinib în monoterapie au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 1,1% și, respectiv, 1,4% dintre pacienții care primeau tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg, de două ori pe zi. Creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN au fost observate la <1,0% din ambele grupuri, tratate cu tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg, de două ori pe zi.

În studiile pentru PR de extensie pe termen lung, la pacienții tratați cu DMARD ca terapie de fond au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 1,8% și, respectiv, 1,6% dintre pacienții care primeau tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg, de două ori pe zi. Creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN au fost observate la <1,0% din ambele grupuri, tratate cu tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg, de două ori pe zi.

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani sau peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, au fost observate creșteri ale ALT mai mari sau egale cu 3x LSN la 6,01%, 6,54% și 3,77% dintre pacienții care primeau tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și respectiv inhibitori de TNF. Au fost observate creșteri ale AST mai mari sau egale cu 3x LSN la 3,21%, 4,57% și 2,38% dintre pacienții care primeau tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și respectiv inhibitori de TNF.

În studiile clinice din CU, modificările testelor pentru enzimele hepatice observate în timpul tratamentului cu tofacitinib au fost similare cu modificările observate în studiile clinice din PR.

Lipide

Creșterile parametrilor lipidici (colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride) au fost evaluate prima dată la 1 lună după inițierea tofacitinib, în studiile clinice dublu-orb controlate, care au inclus pacienți cu PR. Creșterile au fost observate în acest moment al studiului și au rămas stabile ulterior.

Modificările parametrilor lipidici față de momentul inițial până la sfârșitul studiului (6-24 de luni) în studiile clinice controlate, care au inclus pacienți cu PR, sunt rezumate mai jos:

- LDL colesterol mediu a crescut cu 15% în grupul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 20% în grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în luna 12 și a crescut cu 16% în grupul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 19% în grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în luna 24.
- HDL colesterol mediu a crescut cu 17% în grupul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 18% în grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în luna 12 și a crescut cu 19% în grupul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 20% în grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în luna 24.

După întreruperea tratamentului cu tofacitinib, valorile lipidicelor au revenit la cele de la momentul inițial.

Ratele medii LDL colesterol/HDL colesterol și apolipoproteina B (ApoB)/ApoA1 au fost în esență neschimbate la pacienții tratați cu tofacitinib.

Într-un studiu clinic controlat, pentru PR, creșterile LDL colesterolului și ApoB au scăzut până la valorile dinaintea tratamentului, ca răspuns la tratamentul cu statine.

În grupul de pacienți cu PR pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung, creșterea parametrilor lipidici a rămas concordantă cu ceea ce s-a observat în studiile clinice controlate.

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani sau peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, modificările parametrilor lipidici din momentul inițial până la 24 de luni sunt rezumate mai jos:

- Valorile medii ale LDL colesterol au crescut cu 13,80%, 17,04% și 5,50% la pacienții care primeau tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și respectiv inhibitori de TNF, în luna 12. În luna 24, creșterea a fost de 12,71%, 18,14% și respectiv 3,64%,
- Valorile medii ale HDL colesterol au crescut cu 11,71%, 13,63% și 2,82% la pacienții care primeau tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și respectiv inhibitori de TNF, în luna 12. În luna 24, creșterea a fost de 11,58%, 13,54% și respectiv 1,42%.

În studiile clinice din CU, modificările lipidelor observate în timpul tratamentului cu tofacitinib au fost similare cu modificările observate în studiile clinice din PR.

Infarct miocardic

Poliartrită reumatoidă

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362) randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, ratele de incidență (ÎI 95 %) pentru infarctul miocardic non-fatal pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și inhibitori de TNF au fost de 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) și, respectiv, 0,16 (0,07, 0,31) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Au fost raportate puține cazuri de infarct miocardic fatal, cu rate similare la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu inhibitorii de TNF (vezi pct. 4.4 și 5.1). Studiul a necesitat urmărirea a cel puțin 1.500 de pacienți timp de 3 ani.

Neoplazii, altele decât CPNM

Poliartrită reumatoidă

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362) randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, ratele de incidență (ÎI 95 %) pentru cancerul pulmonar pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și inhibitori de TNF au fost de 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) și, respectiv, 0,13 (0,05, 0,26) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani (vezi pct. 4.4 și 5.1). Studiul a necesitat urmărirea a cel puțin 1.500 de pacienți timp de 3 ani.

Ratele de incidență (ÎI 95 %) pentru limfom pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și inhibitori de TNF au fost de 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) și, respectiv, 0,02 (0,00, 0,10) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți

Artrita idiopatică juvenilă poliarticulară și APs juvenilă

Reacțiile adverse la pacienții cu AIJ din programul de dezvoltare clinică au fost consistente ca tip și frecvență cu cele observate la pacienții adulți cu PR, cu excepția unor infecții (gripă, faringită, sinuzită,

infecție virală) și tulburări gastrointestinale sau generale (dureri abdominale, greață, vărsături, febră, cefalee, tuse), care au fost mai frecvente la copiii cu AIJ. MTX a fost cel mai frecvent DMARDcs administrat concomitent (în ziua 1, 156 din 157 de pacienți tratați cu DMARDcs, erau în tratament cu MTX). Nu există date suficiente privind profilul de siguranță al tofacitinib utilizat concomitent cu orice alte DMARDcs.

Infecții

În etapa dublu-orb din studiul de autorizare de fază 3 (Studiul AIJ-I), reacția adversă cel mai frecvent raportată a fost infecția (44,3%). Infecțiile au fost în general ușoare până la moderate, ca severitate.

În grupul de pacienți pentru evaluarea integrată a profilului de siguranță, 7 pacienți au avut infecții grave în timpul tratamentului cu tofacitinib în perioada de raportare (până la 28 de zile după ultima doză de medicament de studiu), reprezentând o rată de incidență de 1,92 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani: pneumonie, empiem epidural (cu sinuzită și abces subperiostal), chist pilonidal, apendicită, pielonefrita acută, abces la nivelul membrelor și infecție de tract urinar.

În grupul de pacienți pentru evaluarea integrată a profilului de siguranță, 3 pacienți au avut evenimente non-grave de herpes zoster în perioada de raportare, reprezentând o rată de incidență de 0,82 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Suplimentar, un (1) pacient a avut un eveniment de HZ grav, în afara perioadei de raportare.

Evenimente hepatice

Pacienții din studiul de autorizare pentru AIJ trebuiau să aibă niveluri AST și ALT mai mici de 1,5 ori decât limita superioară a normalului (LSN), pentru a fi eligibili pentru înrolare. În grupul de pacienți pentru evaluarea integrată a profilului de siguranță, au existat 2 pacienți cu creșteri ale ALT ≥ 3 ori mai mari, decât LSN la 2 vizite consecutive. Niciun eveniment nu a îndeplinit criteriile legii Hy. Ambilor pacienți li s-a administrat ca terapie de fond MTX și fiecare eveniment a fost soluționat, după întreruperea tratamentului cu MTX și întreruperea permanentă a tratamentului cu tofacitinib.

Analize de laborator

Modificările testelor de laborator la pacienții cu AIJ, incluși în cadrul programului de dezvoltare clinică, au fost în concordanță cu cele observate la pacienții adulți cu PR. Pacienții din studiul de autorizare pentru AIJ trebuiau să aibă un număr de trombocite ≥ 100000 celule/mm³ pentru a fi eligibili pentru înrolare, prin urmare, nu există informații disponibile pentru pacienții cu AIJ cu un număr de trombocite <100000 celule/mm³, înainte de a începe tratamentul cu tofacitinib.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru semne și simptome ale reacțiilor adverse. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu tofacitinib. Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere.

Datele farmacocinetice incluzând o doză unică, mai mică sau egală cu 100 mg, administrată la voluntari sănătoși au arătat că este de așteptat ca mai mult de 95% din doza administrată să fie eliminată în interval de 24 de ore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA29

Mecanism de acțiune

Tofacitinib este un inhibitor puternic și selectiv al familiei JAK. În teste enzimactice, tofacitinib inhibă JAK1, JAK2, JAK3 și într-o măsură mai mică TyK2. Pe de altă parte, tofacitinib are un grad mare de selectivitate împotriva altor kinaze ale genomului uman. În celulele umane, tofacitinib inhibă preferențial semnalizarea prin receptorii heterodimerici ai citokinelor care asociază cu JAK3 și/sau JAK1, cu selectivitate funcțională față de receptorii citokinelor care semnalizează prin intermediul perechilor de JAK2. Inhibarea JAK1 și JAK3 de către tofacitinib atenuează semnalizarea interleukinelor (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) și interferonilor tip I și tip II, ceea ce duce la modularea răspunsului imun și inflamator.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu PR, tratamentul de până la 6 luni cu tofacitinib a fost asociat cu reduceri dependente de doză ale celulelor circulante natural killer (NK) CD16/56+, reducerile maxime fiind estimate ca având loc la aproximativ 8-10 săptămâni după inițierea tratamentului. Aceste modificări s-au soluționat în general în interval de 2-6 săptămâni după întreruperea tratamentului. Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu creșteri dependente de doză ale numărului de celule B. Modificările numărului de limfocite-T circulante și ale subgrupurilor de limfocite-T (CD3+, CD4+ și CD8+) au fost mici și inconsecvente.

În urma tratamentului pe termen lung (durata mediană a tratamentului cu tofacitinib de aproximativ 5 ani), numărul de CD4+ și CD8+ a arătat reduceri mediane de 28% și respectiv 27% față de momentul inițial. În contrast cu scăderea observată după dozajul pe termen scurt, numărul de celule natural killer CD16/56+ a arătat o creștere mediană de 73% față de momentul inițial. Numărul de celule B CD19+ nu a prezentat creșteri suplimentare după tratamentul pe termen lung cu tofacitinib. Toate aceste modificări ale subgrupurilor de limfocite au revenit spre valoarea inițială după întreruperea temporară a tratamentului. Nu a existat nicio dovadă a unei legături între infecțiile grave sau oportuniste sau herpes zoster și numărul de limfocite din subgrupuri (vezi pct. 4.2 pentru monitorizarea numărului absolut de limfocite).

Modificările concentrațiilor serice totale ale IgG, IgM și IgA în decursul a 6 luni cu doze de tofacitinib la pacienți cu PR au fost mici, nedependente de doză și similare cu cele prezente la placebo, indicând o lipsă a supresiei umorale sistemice.

După inițierea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu PR, au fost observate scăderi rapide ale proteinei C-reactive (CRP), care s-au menținut pe durata dozajului. Modificările CRP observate în timpul tratamentului cu tofacitinib nu sunt complet reversibile în interval de 2 săptămâni după întrerupere, indicând o durată mai mare a activității farmacodinamice comparativ cu timpul de înjumătățire plasmatică.

Studii cu vaccinuri

Într-un studiu clinic controlat care a inclus pacienți cu PR, care au început tratamentul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi sau placebo, numărul de pacienți care au răspuns la vaccinul gripal a fost similar în ambele grupuri: tofacitinib (57%) și placebo (62%). Pentru vaccinul pneumococic polizaharidic, numărul de pacienți care au răspuns a fost după cum urmează: 32% la pacienții care primeau atât tofacitinib, cât și MTX; 62% pentru tofacitinib în monoterapie; 62% pentru MTX în monoterapie și 77% pentru placebo. Semnificația clinică a acestui fapt este necunoscută; totuși, rezultate similare au fost obținute într-un studiu separat cu vaccinuri, cu vaccinurile gripal și pneumococic polizaharidic, la pacienți care primeau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, pe termen lung.

A fost efectuat un studiu controlat care a inclus pacienți cu PR și MTX ca terapie de fond, imunizați cu un vaccin herpetic cu virus viu atenuat, cu 2 până la 3 săptămâni înainte de inițierea unui tratament de 12 săptămâni cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau placebo. La 6 săptămâni au fost observate dovezi de răspunsuri umorale și mediate celular la VZV, atât la pacienții tratați cu tofacitinib, cât și la cei tratați cu placebo. Aceste răspunsuri au fost similare cu cele observate la voluntarii sănătoși cu vârsta de 50 de ani și peste. Un pacient fără antecedente anterioare de infecție de tip varicelă și fără anticorpi anti-varicelă la momentul inițial, a prezentat diseminarea tulpinii de varicelă din vaccin la 16 zile după vaccinare. Tofacitinib a fost întrerupt și pacientul s-a recuperat după tratament cu dozele standard de medicament antiviral. Acest pacient a dezvoltat ulterior un răspuns umoral și celular intens, deși întârziat, la vaccin (vezi pct. 4.4).

Eficiență și siguranță clinică

Poliartrita reumatoidă

Eficiența și profilul de siguranță al tofacitinib comprimate filmate au fost evaluate în 6 studii multicentrice, randomizate, controlate dublu-orb, care au inclus pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani, cu PR activă diagnosticată în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR). Tabelul 9 oferă informații referitoare la concepția relevantă a studiului și la caracteristicile populației.

Tabelul 9: Studiile clinice de fază 3 cu doze de tofacitinib de 5 mg și 10 mg, de două ori pe zi, la pacienți cu PR

Studii	Studiul I (ORAL Solo)	Studiul II (ORAL Sync)	Studiul III (ORAL Standard)	Studiul IV (ORAL Scan)	Studiul V (ORAL Step)	Studiul VI (ORAL Start)	Studiul VII (ORAL Strategy)
Populații	DMARD-RI	DMARD-RI	MTX-RI	MTX-RI	TNFi-RI	MTX-netratați anterior ^a	MTX-RI
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Tratament de fond	Niciunul ^b	DMARDcs	MTX	MTX	MTX	Niciunul ^b	3 grupuri de studiu paralele: • Tofacitinib în monoterapie • Tofacitinib+MTX • ADA+MTX
Caracteristici cheie	Monoterapie	Diferite DMARDcs	Control activ (ADA)	Evaluare radiologică	TNFi-RI	Monoterapie, comparator activ (MTX), evaluare radiologică	Tofacitinib cu și fără MTX în comparație cu ADA + MTX
Număr de pacienți tratați	610	792	717	797	399	956	1146
Durata totală a studiului	6 luni	1 an	1 an	2 ani	6 luni	2 ani	1 an
Criterii finale principale asociate de evaluare a eficienței ^c	Luna 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSH) < 2,6	Luna 6: ACR20 DAS28-4(VSH) < 2,6 Luna 3: HAQ-DI	Luna 6: ACR20 DAS28-4(VSH) < 2,6 Luna 3: HAQ-DI	Luna 6: ACR20 mTSS DAS28-4(VSH) < 2,6 Luna 3: HAQ-DI	Luna 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSH) < 2,6	Luna 6: mTSS ACR70	Luna 6: ACR50
Timp de salvare obligatorie de la placebo la tofacitinib 5 sau 10 mg de două ori pe zi	Luna 3	Luna 6 (pacienții din grupul placebo cu < 20% îmbunătățire pentru articulațiile tumefiate și dureroase au fost trecuți pe tratament cu tofacitinib în luna 3)			Luna 3	NC	NC

Studii	Studiul I (ORAL Solo)	Studiul II (ORAL Sync)	Studiul III (ORAL Standard)	Studiul IV (ORAL Scan)	Studiul V (ORAL Step)	Studiul VI (ORAL Start)	Studiul VII (ORAL Strategy)
--------	-----------------------------	------------------------------	-----------------------------------	------------------------------	-----------------------------	-------------------------------	-----------------------------------

^a. ≤3 doze săptămânale (MTX-netratați anterior).

^b. Antimalaricele au fost permise.

^c. Criterii finale principale asociate de evaluare: modificarea medie față de momentul inițial a mTSS; procent de subiecți care ating răspunsurile ACR20 sau ACR70; modificarea medie față de momentul inițial a HAQ-DI; procent de subiecți care ating un DAS28-4(VSH) < 2,6 (remisie).

mTSS=Scorul Sharp Total modificat, ACR20(70)=îmbunătățire ≥ 20% (≥ 70%) conform Colegiului American de Reumatologie, DAS28=Scorul de activitate a bolii 28 de articulații, VSH=Viteza de sedimentare a hematiilor, HAQ-DI=Chestionarul de evaluare a stării de sănătate - indicele de dizabilitate, DMARD=medicament antireumatic modificator al bolii, RI=pacient cu răspuns inadecvat, DMARDcs=DMARD convențional sintetic, TNFi=inhibitor al factorului de necroză tumorală, NC=Nu este cazul, ADA=adalimumab, MTX=metotrexat.

Răspunsul clinic

Răspuns ACR

Procentajele de pacienți tratați cu tofacitinib care au atins răspunsuri ACR20, ACR50 și ACR70 în studiile ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start și ORAL Strategy sunt prezentate în Tabelul 10. În toate studiile, pacienții tratați fie cu 5 mg sau 10 mg tofacitinib de două ori pe zi au avut rate de răspuns ACR20, ACR50 și ACR70 semnificative statistic în luna 3 și luna 6, față de pacienții tratați cu placebo (sau față de cei tratați cu MTX în ORAL Start).

Pe durata studiului ORAL Strategy, răspunsul la tratamentul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX a fost numeric similar comparativ cu cel la tratamentul cu adalimumab 40 mg + MTX și amândouă au fost numeric mai mari decât răspunsul la tratamentul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Efectul tratamentului a fost similar la pacienți, independent de statusul factorului reumatoid, vârstă, sex, rasă sau starea bolii. Timpul până la debutul răspunsului a fost rapid (încă din săptămâna 2 în studiile ORAL Solo, ORAL Sync și ORAL Step), iar dimensiunea răspunsului a continuat să se îmbunătățească cu durata tratamentului. La fel ca în cazul răspunsului ACR total la pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi, fiecare dintre componentele răspunsului ACR a fost îmbunătățită în mod constant față de momentul inițial, incluzând: numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, evaluarea globală efectuată de către pacient și medic, scorurile indicelui de dizabilitate, evaluarea durerii și a CRP comparativ cu pacienții care au primit placebo plus MTX sau alte DMARD în toate studiile.

Tabelul 10: Proportie (%) de pacienți cu un răspuns ACR

ORAL Solo: pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD				
Criteriul final de evaluare	Timp	Placebo N=122	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, în monoterapie N=241	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, în monoterapie N=243
ACR20	Luna 3	26	60***	65***
	Luna 6	NC	69	71
ACR50	Luna 3	12	31***	37***
	Luna 6	NC	42	47
ACR70	Luna 3	6	15*	20***
	Luna 6	NC	22	29
ORAL Sync: pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD				
Criteriul final de evaluare	Timp	Placebo + DMARD N=158	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + DMARD N=312	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + DMARD N=315
ACR20	Luna 3	27	56***	63***
	Luna 6	31	53***	57***
	Luna 12	NC	51	56
ACR50	Luna 3	9	27***	33***
	Luna 6	13	34***	36***

	Luna 12	NC	33	42	
ACR70	Luna 3	2	8**	14***	
	Luna 6	3	13***	16***	
	Luna 12	NC	19	25	
ORAL Standard: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX					
Criteriul final de evaluare	Timp	Placebo	Tofacitinib de două ori pe zi + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX
		N=105	5 mg N=198	10 mg N=197	N=199
ACR20	Luna 3	26	59***	57***	56***
	Luna 6	28	51***	51***	46**
	Luna 12	NC	48	49	48
ACR50	Luna 3	7	33***	27***	24***
	Luna 6	12	36***	34***	27**
	Luna 12	NC	36	36	33
ACR70	Luna 3	2	12**	15***	9*
	Luna 6	2	19***	21***	9*
	Luna 12	NC	22	23	17
ORAL Scan: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX					
Criteriul final de evaluare	Timp	Placebo + MTX N=156	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX N=316	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX N=309	
ACR20	Luna 3	27	55***	66***	
	Luna 6	25	50***	62***	
	Luna 12	NC	47	55	
	Luna 24	NC	40	50	
ACR50	Luna 3	8	28***	36***	
	Luna 6	8	32***	44***	
	Luna 12	NC	32	39	
	Luna 24	NC	28	40	
ACR70	Luna 3	3	10**	17***	
	Luna 6	1	14***	22***	
	Luna 12	NC	18	27	
	Luna 24	NC	17	26	
ORAL Step: pacienți cu răspuns inadecvat la inhibitor de TNF					
Criteriul final de evaluare	Timp	Placebo + MTX N=132	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX N=133	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX N=134	
ACR20	Luna 3	24	41*	48***	
	Luna 6	NC	51	54	
ACR50	Luna 3	8	26***	28***	
	Luna 6	NC	37	30	
ACR70	Luna 3	2	14***	10*	
	Luna 6	NC	16	16	
ORAL Start: netratați anterior cu MTX					
Criteriul final de evaluare	Timp	MTX N=184	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi în monoterapie N=370	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în monoterapie N=394	
ACR20	Luna 3	52	69***	77***	
	Luna 6	51	71***	75***	

	Luna 12	51	67**	71***
	Luna 24	42	63***	64***
ACR50	Luna 3	20	40***	49***
	Luna 6	27	46***	56***
	Luna 12	33	49**	55***
	Luna 24	28	48***	49***
ACR70	Luna 3	5	20***	26***
	Luna 6	12	25***	37***
	Luna 12	15	28**	38***
	Luna 24	15	34***	37***

ORAL Strategy: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX

Criteriul final de evaluare	Timp	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=384	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX N=376	Adalimumab + MTX N=386
ACR20	Luna 3	62,50	70,48†	69,17
	Luna 6	62,84	73,14†	70,98
	Luna 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Luna 3	31,51	40,96†	37,31
	Luna 6	38,28	46,01†	43,78
	Luna 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Luna 3	13,54	19,41†	14,51
	Luna 6	18,23	25,00†	20,73
	Luna 12	21,09	28,99†	25,91

*p<0,05, ** p < 0,001, ***p < 0,0001 față de placebo (față de MTX pentru ORAL Start),

†p<0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX față de tofacitinib 5 mg pentru ORAL Strategy (valorile p normale fără ajustări pentru comparații multiple)

QOW=la fiecare două săptămâni, N=număr de subiecți analizați, ACR20/50/70=îmbunătățire ≥ 20, 50, 70% a scorului Colegiului American de Reumatologie, NC=nu este cazul ; MTX=metotrexat.

Răspunsul DAS28-4(VSH)

Pacienții din studiile de fază 3 au avut un scor mediu de activitate a bolii (DAS28-4[VSH]) de 6,1-6,7 la momentul inițial. Au fost observate reduceri semnificative ale DAS28-4(VSH) față de momentul inițial (îmbunătățire medie), de 1,8-2,0 și 1,9-2,2 la pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi, comparativ cu pacienții tratați cu placebo (0,7-1,1) în luna 3. Proporția de pacienți care au atins o remisie clinică DAS28 (DAS28-4(VSH) < 2,6) în ORAL Step, ORAL Sync și ORAL Standard este prezentată în Tabelul 11.

Tabelul 11: Număr (%) de subiecți care ating remisia DAS28-4(VSH) < 2,6 în lunile 3 și 6

	Timp	N	%
ORAL Step: pacienți cu răspuns inadecvat la inhibitorul TNF			
Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX	Luna 3	133	6
Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX	Luna 3	134	8*
Placebo + MTX	Luna 3	132	2
ORAL Sync : pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD			
Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Luna 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi	Luna 6	315	11***
Placebo	Luna 6	158	3
ORAL Standard : pacienți cu răspuns inadecvat la MTX			
Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX	Luna 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX	Luna 6	197	11***
Adalimumab 40 mg s.c. QOW + MTX	Luna 6	199	6*
Placebo + MTX	Luna 6	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 față de placebo, s.c.=subcutanat, QOW=la fiecare două săptămâni, N=număr de subiecți analizați, DAS28=Scorul de activitate a bolii 28 de articulații, VSH=viteza de sedimentare a hematiilor.

Răspuns radiografic

În ORAL Scan și ORAL Start, inhibarea progresiei deteriorării structurale a articulației a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare medie față de momentul inițial în mTSS și componentele sale, scorul de eroziune și scorul de îngustare a spațiului articular (JSN), în lunile 6 și 12.

În ORAL Scan, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi plus MTX ca terapie de fond a determinat o inhibare semnificativ mai mare a progresiei deteriorării structurale comparativ cu placebo plus MTX în lunile 6 și 12. Atunci când a fost administrat în doză de 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib plus MTX a prezentat efecte similare asupra progresiei medii a deteriorării structurale (nesemnificativă statistic). Analiza scorurilor de eroziune și JSN a fost concordantă cu rezultatele totale.

În grupul placebo plus MTX, 78% dintre pacienți nu au avut nicio progresie radiografică (modificare mTSS mai mică sau egală cu 0,5) în luna 6 comparativ cu 89% și 87% dintre pacienții tratați cu tofacitinib 5 sau, respectiv, 10 mg (plus MTX) de două ori pe zi (ambele semnificative statistic față de placebo plus MTX).

În ORAL Start, tofacitinib în monoterapie a determinat o inhibare semnificativ mai mare a progresiei deteriorării structurale, comparativ cu MTX în lunile 6 și 12, așa cum se prezintă în Tabelul 12, ceea ce a fost de asemenea menținut și în luna 24. Analizele scorurilor de eroziune și JSN au fost concordante cu rezultatele generale.

În grupul MTX, 70% dintre pacienți nu au avut nicio progresie radiografică în luna 6 comparativ cu 83% și 90% dintre pacienții tratați cu tofacitinib 5 sau, respectiv, 10 mg de două ori pe zi, ambele semnificative față de MTX.

Tabelul 12: Modificări radiografice în lunile 6 și 12

	ORAL Scan: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX				
	Placebo + MTX N=139 Media (DS) ^a	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX N=277 Media (DS) ^a	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX Diferența medie față de placebo ^b (ÎÎ)	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX N=290 Media (DS) ^a	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX Diferența medie față de placebo ^b (ÎÎ)
mTSS ^c					
Momentul inițial	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Luna 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8; 0,0)
Luna 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
	ORAL Start: netratați anterior cu MTX				
	MTX N=168 Media (DS) ^a	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=344 Media (DS) ^a	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi Diferența medie față de MTX ^d (ÎÎ)	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=368 Media (DS) ^a	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi Diferența medie față de MTX ^d (ÎÎ)
mTSS ^c					
Momentul inițial	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Luna 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Luna 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

^a DS = Deviație standard^b Diferența dintre media celor mai mici pătrate: tofacitinib minus placebo (ÎÎ 95% = 95% interval de încredere)^c Datele din luna 6 și luna 12 sunt modificări medii față de momentul inițial^d Diferența dintre media celor mai mici pătrate: tofacitinib minus MTX (ÎÎ 95% = 95% interval de încredere)*Răspunsul funcției fizice și rezultate legate de starea de sănătate*

Tofacitinib, în monoterapie sau în combinație cu MTX, a evidențiat îmbunătățiri ale funcției fizice, așa cum a fost măsurată cu HAQ-DI. Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 sau 10 mg de două ori pe zi, au prezentat o îmbunătățire a funcției fizice semnificativ mai mare față de momentul inițial, comparativ cu placebo în luna 3 (studiile ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard și ORAL Step) și în luna 6 (studiile ORAL Sync și ORAL Standard). Pacienții tratați cu tofacitinib 5 sau 10 mg de două ori pe zi, au prezentat o îmbunătățire a funcției fizice semnificativ mai mare comparativ cu placebo, încă din săptămâna 2 în ORAL Solo și ORAL Sync. Modificările HAQ-DI față de momentul inițial în studiile ORAL Standard, ORAL Step și ORAL Sync sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 13: Modificarea mediei LS față de momentul inițial în HAQ-DI în luna 3

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: pacienți cu răspuns inadecvat la inhibitorul TNF			
N=118	N=117	N=125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + DMARD	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + DMARD	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + DMARD	
ORAL Sync: pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD			
N=147	N=292	N=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** $p < 0,0001$, tofacitinib față de placebo + MTX, LS = cele mai mici pătrate, N = număr de pacienți, QOW = o dată la două săptămâni, NA = nu este cazul, HAQ-DI = Chestionarul de evaluare a stării de sănătate - indicele de dizabilitate

Calitatea vieții legată de starea de sănătate a fost evaluată cu Formularul scurt al chestionarului de sănătate (SF-36). Pacienții care au primit tofacitinib, fie 5 sau 10 mg de două ori pe zi, au avut o îmbunătățire semnificativ mai mare față de momentul inițial, comparativ cu placebo în toate cele 8 domenii, precum și în scorurile de sinteză ale componentei fizice și ale componentei mentale în luna 3 în ORAL Solo, ORAL Scan și ORAL Step. În ORAL Scan, la pacienții tratați cu tofacitinib îmbunătățirile medii ale SF-36 au fost menținute 12 luni.

Îmbunătățirea referitoare la oboseală a fost evaluată cu scorul evaluării funcționale a terapiei pentru o boală cronică-oboșeală (FACIT-F) în luna 3, în toate studiile. Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 sau 10 mg de două ori pe zi, au prezentat o reducere semnificativ mai mare a oboselii față de momentul inițial comparativ cu placebo, în toate cele 5 studii. În ORAL Standard și ORAL Scan, la pacienții tratați cu tofacitinib, îmbunătățirile medii ale FACIT-F au fost menținute pentru 12 luni.

Îmbunătățirea calității somnului a fost evaluată utilizând măsurătoarea scorurilor de sinteză pentru indicii tulburărilor de somn I și II din Studiul privind rezultatele medicale pentru tulburări de somn (MOS-Sleep) în luna 3, în toate studiile. Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 sau 10 mg de două ori pe zi, au prezentat o îmbunătățire semnificativ mai mare față de momentul inițial pentru ambele scoruri, comparativ cu placebo, în ORAL Sync, ORAL Standard și ORAL Scan. În ORAL Standard și ORAL Scan, îmbunătățirile medii ale ambelor scoruri au fost menținute pentru 12 luni la pacienții tratați cu tofacitinib.

Menținerea răspunsurilor clinice

Menținerea efectului a fost evaluată cu ratele de răspuns ACR20, ACR50, ACR70, în studii cu o durată de până la doi ani. Modificările scorurilor medii HAQ-DI și DAS28-4(VSH) au fost menținute în ambele grupuri de tratament cu tofacitinib, până la sfârșitul studiilor.

Dovada persistenței eficienței tratamentului cu tofacitinib pentru o durată de până la 5 ani, reiese de asemenea din datele dintr-un studiu randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani sau peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, precum și din studiile în regim deschis de monitorizare pe termen lung, de până la 8 ani.

Date controlate pe termen lung, privind profilul de siguranță

Studiul ORAL Surveillance (A3921133) a fost un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, controlat activ, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru supravegherea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar (factorii de risc CV definiți ca: fumător curent de țigarete, diagnostic de hipertensiune arterială, diabet zaharat, antecedente familiale de boală coronariană prematură, antecedente de boală arterială coronariană, inclusiv antecedente de proceduri de revascularizare, bypass de artere coronare, infarct miocardic, stop cardiac, angină pectorală instabilă, sindrom coronarian acut și prezența de boală extra-articulară asociată cu PR, de exemplu noduli, sindrom Sjögren, anemia din bolile cronice, manifestări pulmonare). Pacienții trebuiau să fie în tratament cu o doză stabilă de metotrexat la intrarea în studiu; ajustarea dozei a fost permisă în timpul studiului.

Pacienții au fost randomizați în regim deschis în grupurile cu administrare de tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau un inhibitor de TNF (inhibitorul de TNF a fost fie etanercept 50 mg o dată pe săptămână, fie adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni) într-un raport 1:1:1. Criteriile finale principale asociate de evaluare au fost malignitățile atribuite excluzând CPNM și evenimentele adverse cardiovasculare majore atribuite (MACE); incidența cumulată și evaluarea statistică a criteriilor finale de evaluare au fost făcute în regim orb. Studiul fiind unul potențat de eveniment a necesitat, de asemenea, cel puțin 1500 de pacienți care să fie urmăriți timp de 3 ani.

Tratamentul de studiu cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a fost oprit și pacienții au fost trecuți la doza de 5 mg administrată de două ori pe zi, din cauza semnării unor evenimente tromboembolice venoase (TEV), dependente de doză. În cazul pacienților din grupul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi, datele colectate înainte și după schimbarea dozei au fost analizate în grupul de tratament în care au fost randomizați inițial.

Studiul nu a îndeplinit criteriul de non-inferioritate pentru comparația primară dintre dozele combinate de tofacitinib și inhibitori de TNF, întrucât limita superioară a ÎI 95 % pentru HR a depășit criteriul de non-inferioritate prestabilit de 1,8 pentru MACE atribuite și malignități atribuite, altele decât CPNM.

Rezultatele finale sunt prezentate mai jos pentru MACE, infarct miocardic, malignități, altele decât CPNM, cancer pulmonar și limfom, pentru fiecare grup de tratament randomizat. Sunt furnizate rezultate intermediare ale analizei privind profilul de siguranță (2019) pentru TEV, infecții grave și mortalitate.

MACE (inclusiv infarct miocardic)

La pacienții tratați cu tofacitinib s-a observat o creștere a ratei infarctului miocardic non-fatal comparativ cu pacienții tratați cu inhibitor de TNF.

Tabelul 14: Rata de incidență și rata hazardului pentru MACE și infarct miocardic

	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi^a	Tofacitinib Doze combinate^b	Inhibitor de TNF (TNFi)
MACE^c				
RI (ÎI 95 %) la 100 pacient-ani	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
HR (ÎI 95 %) versus inhibitor de TNF	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
IM fatal^c				
RI (ÎI 95 %) la 100 pacient-ani	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (ÎI 95 %) versus inhibitor de TNF	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
IM non-fatal^c				
RI (ÎI 95 %) la 100 pacient-ani	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
HR (ÎI 95 %) versus inhibitor de TNF	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	

^a Grupul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi include date de la pacienți care au trecut de la tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi la tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi ca urmare a unei modificări a protocolului de studiu.

^b Doze combinate de tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și tofacitinib 10 mg de două ori pe zi.

^c Pe baza evenimentelor care au apărut în timpul tratamentului sau în decurs de 60 de zile de la întreruperea tratamentului.

Abrevieri: MACE = evenimente adverse cardiovasculare majore, IM = infarct miocardic, TNF = factor de necroză tumorală, RI = rată de incidență, HR = rata hazardului, ÎI = interval de încredere, PY = pacient-ani, Inf = infinit

Următorii factori predictivi pentru dezvoltarea IM (fatal și non-fatal) au fost identificați utilizând un model Cox multivariat cu selecție inversă: vârsta ≥ 65 de ani, bărbat, status de fumător actual sau în trecut, antecedente de diabet și antecedente de boală arterială coronariană (care include infarct miocardic, boală coronariană, angină pectorală stabilă sau proceduri de arteră coronară) (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Neoplazii

La pacienții tratați cu tofacitinib s-a observat o creștere a ratei neoplaziilor, altele decât CPNM, în special a cancerului pulmonar și a limfomului, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitor de TNF.

Tabelul 15: Rata de incidență și rata hazardului pentru neoplazii, altele decât CPNM^a

	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi^b	Tofacitinib Doze combinate^c	Inhibitor de TNF (TNFi)
Neoplazii, altele decât CPNM				
RI (Î 95 %) la 100 pacient-ani	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
HR (Î 95 %) versus inhibitor de TNF	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Cancer pulmonar				
RI (Î 95 %) la 100 pacient-ani	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
HR (Î 95 %) versus inhibitor de TNF	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Limfom				
RI (Î 95 %) la 100 pacient-ani	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
HR (Î 95 %) versus inhibitor de TNF	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	

^a Pe baza evenimentelor care au apărut în perioada tratamentului sau după întreruperea tratamentului până la sfârșitul studiului

^b Grupul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi include date de la pacienți care au trecut de la tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi la tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi ca urmare a unei modificări a protocolului de studiu.

^c Doze combinate de tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și tofacitinib 10 mg de două ori pe zi.

Abrevieri: CPNM = cancer de piele non-melanom, TNF = factor de necroză tumorală, RI = rată de incidență, HR = rata hazardului, Î = interval de încredere, PY = pacient-ani

Următorii factori predictivi pentru dezvoltarea neoplaziilor, altele decât CPNM, au fost identificați utilizând un model Cox multivariat cu selecție inversă: vârsta ≥ 65 ani și status de fumător actual sau în trecut (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tromboembolism venos (TEV)

Într-o analiză interimară a studiului A3921133, a fost observată o incidență crescută și dependentă de doză a TEV la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu inhibitorii de TNF (vezi pct. 4.8). Majoritatea acestor evenimente au fost grave și unele cazuri de EP au dus la deces. Ratele de incidență (Î 95%) pentru EP pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, 5 mg de două ori pe zi și inhibitorii de TNF au fost de 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) și, respectiv, 0,09 (0,02-0,26) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Comparativ cu inhibitorii de TNF, HR pentru EP cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a fost de 5,96 (1,75-20,33) și pentru 5 mg de două ori pe zi HR a fost de 2,99 (0,81-11,06). Ratele de incidență (Î 95%) pentru TVP pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, 5 mg de două ori pe zi, și inhibitorii de TNF au fost de 0,38 (0,20-0,67), 0,30 (0,14-0,55) și, respectiv, 0,18 (0,07-0,39) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Comparativ cu inhibitorii de TNF, HR pentru TVP cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a fost de 2,13 (0,80-5,69) iar pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi HR a fost de 1,66 (0,60-4,57).

Mortalitate

Într-o analiză interimară a studiului A3921133, a fost observată o mortalitate crescută în interval de 28 de zile de la ultimul tratament, la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu inhibitorii de TNF. Ratele de incidență (Î 95%) au fost de 0,89 (0,59-1,29) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, de 0,57 (0,34-0,89) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și de 0,27 (0,12-0,51) pentru inhibitorii de TNF; cu HR (Î 95%) de 3,28 (1,55-6,95) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și de 2,11 (0,96-4,67) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, față de inhibitorii de TNF. Mortalitatea a fost în principal cauzată de evenimente cardiovasculare, infecții și neoplazii.

Pentru mortalitatea cardiovasculară în interval de 28 de zile de la ultimul tratament, ratele de incidență pentru 100 pacient-ani (Î 95%) au fost de 0,45 (0,24-0,75) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, 0,24 (0,10-0,47) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 0,21 (0,08-0,43) pentru inhibitorii de TNF; cu un raport al ratei de incidență (RRI) (Î 95%) de 2,12 (0,80-6,20) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și de 1,14 (0,36-3,70) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, față de inhibitorii de TNF.

Pentru infecțiile letale în interval de 28 de zile de la ultimul tratament, ratele de incidență pentru 100 pacient-ani (ÎI 95%) au fost de 0,22 (0,09-0,46), 0,18 (0,07-0,39) și 0,06 (0,01-0,22) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, și respectiv, inhibitorii de TNF; cu un RRI (ÎI 95%) de 3,70 (0,71-36,5) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și de 3,00 (0,54-30,4) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, față de inhibitorii de TNF.

Infecții grave

Într-o analiză intermediară, pentru infecțiile grave non-letale, ratele de incidență (ÎI 95%) la 100 pacient-ani au fost 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) și 2,79 (2,28-3,39), pentru tofacitinib 10 mg și 5 mg de două ori pe zi și, respectiv, inhibitorii de TNF. În studiul A3921133, riscul de infecții grave (letale și non-letale) a fost mai crescut la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, comparativ cu pacienții mai tineri.

Artrita psoriazică

Eficiența și profilul de siguranță al tofacitinib comprimate filmate au fost evaluate în 2 studii de fază 3, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienți adulți cu APs activă (≥ 3 articulații tumefiate și ≥ 3 articulații dureroase). Pacienții trebuiau să aibă psoriazis în plăci activ la vizita de selecție. Pentru ambele studii criteriile finale principale de evaluare au fost rata de răspuns ACR20 și modificarea față de momentul inițial a scorului HAQ-DI în luna 3.

Studiul APs-I (OPAL BROADEN) a evaluat 422 de pacienți care au avut un răspuns anterior inadecvat (din cauza lipsei eficienței sau intoleranței) la un DMARDcs (MTX pentru 92,7% din pacienți); 32,7% din pacienții din acest studiu au avut un răspuns anterior inadecvat la > 1 DMARDcs sau 1 DMARDcs și un DMARD sintetic țintit (DMARDts). În OPAL BROADEN, tratamentul anterior cu un inhibitor de TNF nu a fost permis. A fost obligatoriu ca toți pacienții să aibă tratament concomitent cu 1 DMARDcs; 83,9% din pacienți au primit MTX concomitent, 9,5% din pacienți au primit concomitent sulfasalazină și 5,7% din pacienți au primit concomitent leflunomidă. Durata mediană a bolii APs a fost de 3,8 ani. La momentul inițial, 79,9% și, respectiv, 56,2% din pacienți au avut entezită și, respectiv, dactilită. Pacienții randomizați către tofacitinib au primit 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, timp de 12 luni. Pacienții randomizați către placebo au fost trecuți, în mod orb, în luna 3 fie pe tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și au primit tratament până în luna 12. Pacienții randomizați către adalimumab (grupul de control activ) au primit 40 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni, timp de 12 luni.

Studiul APs-II (OPAL BEYOND) a evaluat 394 de pacienți care au întrerupt tratamentul cu un inhibitor de TNF din cauza lipsei eficienței sau intoleranței; 36,0% au avut un răspuns anterior inadecvat la > 1 DMARD biologic. A fost obligatoriu ca toți pacienții să aibă tratament concomitent cu 1 DMARDcs; 71,6% din pacienți au primit MTX concomitent, 15,7% din pacienți au primit concomitent sulfasalazină și 8,6% din pacienți au primit concomitent leflunomidă. Durata mediană a bolii APs a fost de 7,5 ani. La momentul inițial, 80,7% și, respectiv, 49,2% din pacienți au avut entezită și, respectiv, dactilită. Pacienții randomizați către tofacitinib au primit 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, timp de 6 luni. Pacienții randomizați către placebo au fost trecuți, în mod orb, în luna 3 fie pe tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și au primit tratament până în luna 6.

Semne și simptome

Tratamentul cu tofacitinib a dus la îmbunătățiri semnificative ale unor semne și simptome ale APs, așa cum au fost evaluate de criteriile de răspuns ACR20, comparativ cu placebo în luna 3. Rezultatele privind eficiența, pentru criteriile finale de evaluare importante ale studiului sunt prezentate în Tabelul 16.

Tabelul 16: Proporția (%) de pacienți cu APs care au obținut răspuns clinic și modificarea medie față de momentul inițial în studiile OPAL BROADEN și OPAL BEYOND

Grupul de tratament	Pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD convențional sintetic ^a (netratați anterior cu TNFi)			Pacienți cu răspuns inadecvat la TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Adalimumab 40 mg SC la 2 săptămâni	Placebo	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Luna 3	33%	50% ^{d,*}	52%*	24%	50% ^{d,***}
Luna 6	NC	59%	64%	NC	60%
Luna 12	NC	68%	60%	-	-
ACR50					
Luna 3	10%	28% ^{e,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
Luna 6	NC	38%	42%	NC	38%
Luna 12	NC	45%	41%	-	-
ACR70					
Luna 3	5%	17% ^{e,*}	19%*	10%	17%
Luna 6	NC	18%	30%	NC	21%
Luna 12	NC	23%	29%	-	-
ΔLEI ^f					
Luna 3	-0,4	-0,8	-1,1*	-0,5	-1,3*
Luna 6	NC	-1,3	-1,3	NC	-1,5
Luna 12	NC	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
Luna 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2*
Luna 6	NC	-5,2	-5,4	NC	-6,0
Luna 12	NC	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
Luna 3	15%	43% ^{d,***}	39% ^{**}	14%	21%
Luna 6	NC	46%	55%	NC	34%
Luna 12	NC	56%	56%	-	-

* P nominal ≤ 0,05; ** p nominal < 0,001; *** p nominal < 0,0001 pentru tratamentul activ față de placebo în luna 3.

Abrevieri: BSA=suprafață corporală; ΔLEI=modificări față de momentul inițial ale Indicelui de entezită Leeds; ΔDSS= modificări față de momentul inițial ale Scorului de severitate a dactilitei; ACR20/50/70= Colegiul American de Reumatologie ≥ 20%, 50%, 70% îmbunătățire; DMARDcs=medicament antireumatic modificator al bolii convențional sintetic; N=număr de pacienți randomizați și tratați; NC=nu este cazul, deoarece datele pentru tratamentul placebo nu sunt disponibile dincolo de luna 3 pentru că s-a trecut de la placebo la tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi; SC q2w=subcutanat o dată la 2 săptămâni; TNFi= inhibitor al factorului de necroză tumorală; PASI=Suprafața afectată de psoriazis și indicele de severitate; PASI75= ≥ 75% îmbunătățire a PASI.

^a Răspuns inadecvat la cel puțin 1 DMARDcs din cauza lipsei eficacității și/sau intoleranței.

^b Răspuns inadecvat la cel puțin 1 TNFi din cauza lipsei eficacității și/sau intoleranței.

^c OPAL BEYOND a avut o durată de 6 luni.

^d Semnificație statistică obținută global la $p \leq 0,05$ conform procedurii statistice pre-specificate de testare secvențială (step-down).

^e Semnificație statistică obținută în cadrul scorurilor ACR (ACR50 și ACR70) la $p \leq 0,05$ conform procedurii statistice pre-specificate de testare secvențială (step-down).

^f Pentru pacienți cu scor la momentul inițial > 0.

^g Pentru pacienți cu BSA ≥ 3% și PASI > 0 la momentul inițial.

Atât pacienții netratați anterior cu inhibitor de TNF, cât și pacienții cu răspuns inadecvat la inhibitorul de TNF, care au fost tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au avut rate de răspuns ACR20 semnificativ mai mari comparativ cu placebo în luna 3. Evaluarea vârstei, sexului, rasei, activității bolii la momentul inițial și subtipului APs nu au identificat diferențe în răspunsul la tofacitinib. Numărul de pacienți cu artrită mutilantă sau cu implicare axială a fost prea mic pentru a permite o evaluare cu

semnificație. Au fost observate rate de răspuns ACR20 semnificative statistic cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, în ambele studii încă din săptămâna 2 (prima evaluare posibilă după momentul inițial), comparativ cu placebo.

În OPAL BROADEN, răspunsul de Activitate Minimă a Bolii (MDA) a fost obținut de 26,2%, 25,5% și, respectiv, 6,7% dintre pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, adalimumab și respectiv, placebo (diferența între tratamentul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și placebo este de 19,5% [ÎI 95%: 9,9, 29,1]) în luna 3. În OPAL BEYOND, răspunsul MDA a fost obținut de 22,9% pacienți tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și, respectiv, 14,5% pacienți tratați cu placebo; totuși, tofacitinib 5 mg de două ori pe zi nu a obținut semnificația statistică nominală (diferența între tratament și placebo este de 8,4% [ÎI 95%: -1,0, 17,8] în luna 3).

Răspuns radiografic

În studiul OPAL BROADEN, progresia distrucției structurale a articulației a fost evaluată radiografic utilizând scorul Sharp Total modificat van der Heijde (mTSS) și proporția de pacienți cu progresie radiografică (creșterea mTSS față de momentul inițial mai mare de 0,5) a fost evaluată în luna 12. În luna 12, 96% dintre pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și, respectiv, 98% dintre pacienții cărora li s-a administrat adalimumab 40 mg subcutanat o dată la 2 săptămâni, nu au avut progresie radiografică (creșterea mTSS față de momentul inițial mai mică sau egală cu 0,5).

Funcția fizică și calitatea vieții legată de starea de sănătate

Îmbunătățirea funcției fizice a fost măsurată cu HAQ-DI. Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au prezentat o îmbunătățire mai mare ($p \leq 0,05$), față de momentul inițial a funcției fizice comparativ cu placebo în luna 3 (vezi Tabelul 17).

Tabelul 17: Modificări față de momentul inițial ale scorului HAQ-DI în studiile pentru APs OPAL BROADEN și OPAL BEYOND

Grupul de tratament	Modificarea medie a celor mai mici pătrate față de momentul inițial în HAQ-DI				
	Pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD convențional sintetic ^a (netratați anterior cu TNFi)			Pacienți cu răspuns inadecvat la TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Adalimumab 40 mg SC la două săptămâni	Placebo	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi
N	104	107	106	131	129
Luna 3	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
Luna 6	NC	-0,45	-0,43	NC	-0,44
Luna 12	NC	-0,54	-0,45	NC	NC

* P nominal $\leq 0,05$; *** p nominal $< 0,0001$ pentru tratamentul activ față de placebo în luna 3.

Abrevieri: DMARD=medicament antireumatic modificator al bolii; HAQ-DI=Chestionarul de evaluare a stării de sănătate - indicele de dizabilitate; N= număr total de pacienți din analiza statistică; SC q2w= subcutanat o dată la 2 săptămâni; TNFi= inhibitor al factorului de necroză tumorală.

^a Răspuns inadecvat la cel puțin un DMARD convențional sintetic (DMARDcs) din cauza lipsei eficacității și/sau intoleranței.

^b Răspuns inadecvat la cel puțin un inhibitor TNF (TNFi) din cauza lipsei eficacității și/sau intoleranței.

^c Semnificație statistică obținută global la $p \leq 0,05$ conform procedurii statistice pre-specified de testare secvențială (step-down).

Rata de răspuns HAQ-DI (răspuns definit ca având o scădere față de momentul inițial de $\geq 0,35$) în luna 3, în studiile OPAL BROADEN și OPAL BEYOND, a fost de 53% și, respectiv, 50%, la pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, 31% și, respectiv, 28%, la pacienții cărora li s-a administrat placebo și 53% la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab 40 mg subcutanat o dată la 2 săptămâni (numai în OPAL BROADEN).

Calitatea vieții legată de starea de sănătate a fost evaluată prin SF-36v2, fatigabilitatea a fost evaluată prin FACIT-F. Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au prezentat îmbunătățire mai mare față de momentul inițial comparativ cu placebo pentru domeniul funcției fizice al

SF-36v2, pentru scorul de sinteză al componentei fizice SF-36v2 și scorurile FACIT-F în luna 3 în studiile OPAL BROADEN și OPAL BEYOND (p nominal ≤ 0,05). Îmbunătățirile față de momentul inițial ale SF-36v2 și FACIT-F au fost menținute până în luna 6 (OPAL BROADEN și OPAL BEYOND) și luna 12 (OPAL BROADEN).

Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au prezentat o reducere mai mare a durerii artritice (așa cum a fost măsurată cu o scală analogă vizuală 0-100) față de momentul inițial, în săptămâna 2 (prima evaluare după momentul inițial) până în luna 3 comparativ cu placebo, în studiile OPAL BROADEN și OPAL BEYOND (p nominal ≤ 0,05).

Spondilita anchilozantă

Programul clinic de dezvoltare pentru evaluarea eficienței și a profilului de siguranță al tofacitinib, a inclus un studiu controlat cu placebo, de confirmare (Studiul AS-I). Studiul AS-I a fost un studiu clinic randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu o durată a tratamentului de 48 de săptămâni, ce a inclus 269 de pacienți adulți care au avut un răspuns inadecvat (răspuns clinic inadecvat sau intoleranță) la cel puțin 2 AINS. Pacienții au fost randomizați și tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau placebo timp de 16 săptămâni, tratamentul fiind administrat în regim orb, ulterior toți pacienții au fost trecuți pe tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi pentru încă 32 de săptămâni. Pacienții au avut boală activă, așa cum este definită atât de Scorul total al Indicelui Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI), cât și de scorul durerii lombare (BASDAI întrebarea 2), mai mare sau egal cu 4, în pofida tratamentului cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), corticosteroizi sau DMARD.

Aproximativ 7% și respectiv 21% dintre pacienți au primit tratament concomitent cu metotrexat sau sulfasalazină, din momentul inițial până în săptămâna 16. Pacienților le-a fost permis să primească o doză redusă, stabilă de corticosteroizi cu administrare orală (8,6% au primit) și/sau AINS (81,8% au primit) din momentul inițial până în săptămâna 48. Douăzeci și doi la sută dintre pacienți au avut un răspuns inadecvat la 1 sau 2 blocante de TNF. Criteriul final principal a fost evaluarea proporției de pacienți, care au obținut un răspuns ASAS20 în săptămâna 16.

Răspuns clinic

Pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi au obținut îmbunătățiri mai mari în răspunsurile ASAS20 și ASAS40, comparativ cu placebo în săptămâna 16 (Tabelul 18). Răspunsurile au fost menținute din săptămâna 16 până în săptămâna 48, la pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Tabelul 18: Răspunsuri ASAS20 și ASAS40 în săptămâna 16, Studiul AS-I

	Placebo (N=136)	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=133)	Diferența față de placebo (Î 95%)
Răspuns ASAS20*, %	29	56	27 (16, 38)**
Răspuns ASAS40*, %	13	41	28 (18, 38)**

* Eroare de tip I controlată.

** p < 0,0001.

Eficiența tratamentului cu tofacitinib a fost demonstrată la pacienții care nu au avut tratament anterior cu bDMARD și la pacienții cu răspuns inadecvat (RI) la tratamentul cu inhibitori de TNF/ pacienții care au avut tratament anterior cu bDMARD (non-RI) (Tabelul 19).

Tabelul 19. Răspunsuri ASAS20 și ASAS40 (%) în funcție de istoricul de tratament în săptămâna 16, Studiul AS-I

Tratamentul urmat anterior	Criteriul final de evaluare a eficienței					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N	Diferența față de placebo (Î 95%)	Placebo N	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N	Diferența față de placebo (Î 95%)
Fără tratament anterior cu bDMARD	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
TNFi-RI sau tratament anterior cu bDMARD (Non-RI)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = O îmbunătățire față de momentul inițial $\geq 20\%$ și ≥ 1 unitate creștere pentru cel puțin 3 domenii pe o scală de la 0 la 10, și nicio agravare la $\geq 20\%$ și ≥ 1 unitate la restul domeniilor; ASAS40 = O îmbunătățire față de momentul inițial $\geq 40\%$ și ≥ 2 unități pentru cel puțin 3 domenii pe o scală de la 0 la 10 și nicio agravare la toate celelalte domenii rămase; bDMARD = medicament antireumatic biologic modificator al bolii; Î = interval de încredere; Non-RI = fără răspuns inadecvat; TNFi-RI = răspuns inadecvat la inhibitorul de factor de necroză tumorală.

Îmbunătățirile observate pentru componentele răspunsului ASAS și pentru alte criterii de măsurare a activității bolii, au fost mai mari pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, comparativ cu placebo în săptămâna 16, așa cum se prezintă în Tabelul 20. Îmbunătățirile s-au menținut din săptămâna 16 până în săptămâna 48, la pacienții care au primit tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Tabelul 20: Componentele ASAS și alte criterii de măsurare a activității bolii în săptămâna 16, Studiul AS-I

	Placebo (N=136)		Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=133)		Diferența față de placebo (Î 95%)
	Momentul inițial (media)	Săptămâna 16 (Modificarea LSM față de momentul inițial)	Momentul inițial (media)	Săptămâna 16 (Modificarea LSM față de momentul inițial)	
Componentele ASAS					
– Evaluarea globală a activității bolii, de către pacient (0-10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07, -1,05)**
– Durerea totală de coloană (0-10) ^{a,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10, -1,14)**
– BASFI (0-10) ^{b,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66, -0,80)**
– Inflamație (0-10) ^{c,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18, -1,25)**
Scorul BASDAI ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88, -1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67, -0,37)**
hsCRP ^{f,*} (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20, -0,72)**
ASDAScrp ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16, -0,79)**

* Eroare de tip I controlată.

** p < 0,0001.

^a Măsurat pe o scală de evaluare numerică cu 0 = inactiv sau fără durere, 10 = foarte activ sau durerea cea mai severă.

^b Indicele Bath Funcțional privind spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) măsurat pe o scală numerică de evaluare cu 0 = ușor și 10 = imposibil.

^c Inflamația este media a două rigidități autoevaluate raportate de pacient în BASDAI.

^d Scorul total al indicelui Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index total score).

^e Indicele Bath Metrologic în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

^f Proteina C-reactivă cu sensibilitate ridicată.

^g Scorul activității bolii pentru spondilita anchilozantă cu proteina C-reactivă.

LSM = media celor mai mici pătrate

Alte rezultate privind starea de sănătate

Pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au obținut îmbunătățiri mai mari, față de momentul inițial, în scorul de Calitate a vieții în spondilita anchilozantă (Ankylosing Spondylitis Quality of Life - ASQoL) (-4,0 față de -2,0) și scorul total al evaluării funcționale a terapiei pentru o boală cronică-oboasă (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue -FACIT-F) (6,5 față de 3,1) comparativ cu pacienții tratați cu placebo în săptămâna 16 (p<0,001). Pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au obținut în mod constant îmbunătățiri mai mari, față de momentul inițial conform Formularului scurt al chestionarului de sănătate, versiunea 2 (SF-36v2), și a Domeniului de sinteză al componentei fizice (PCS), comparativ cu pacienții tratați cu placebo în săptămâna 16.

Colita ulcerativă

Eficiența și profilul de siguranță al tofacitinib comprimate filmate pentru tratamentul pacienților adulți cu CU activă, moderată până la severă (scor Mayo 6 până la 12, cu subscor de endoscopie ≥ 2 și subscor de sângerare rectală ≥ 1) au fost evaluate în 3 studii randomizate multicentrice, în regim dublu-orb, controlate cu placebo: 2 studii identice de inducție (OCTAVE Induction 1 și OCTAVE Induction 2), urmate de 1 studiu de menținere (OCTAVE Sustain). Pacienții înrolați aveau eșec terapeutic la cel puțin

1 tratament convențional, inclusiv corticosteroizi, imunomodulatoare și/sau un inhibitor al TNF. Au fost permise doze concomitente stabile de aminosalicilați și corticosteroizi administrați pe cale orală (doza zilnică de prednison sau echivalent de până la 25 mg), cu solicitarea de diminuare progresivă a corticosteroizilor până la întrerupere, cerută în interval de 15 săptămâni de la intrarea în studiul de menținere. Tofacitinib a fost administrat ca monoterapie (adică fără utilizarea concomitentă de biologice și imunosupresoare) pentru CU.

Tabelul 21 oferă informații suplimentare referitoare la designul relevant al studiului și la caracteristicile populației.

Tabelul 21: Studii clinice de fază 3 cu doze de Tofacitinib de 5 mg și 10 mg de două ori pe zi, la pacienți cu CU

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Grupuri de tratament (rata de randomizare)	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi placebo (4:1)	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi placebo (4:1)	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi placebo (1:1:1)
Număr de pacienți înrolați	598	541	593
Durata studiului	8 săptămâni	8 săptămâni	52 de săptămâni
Criteriul final principal de evaluare a eficienței	Remisie	Remisie	Remisie
Criterii finale secundare, esențiale de evaluare a eficienței	Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei	Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei	Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei Remisie susținută fără corticosteroizi în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial
Eșec anterior la TNFi	51,3%	52,1%	44,7%
Eșec anterior la corticosteroizi	74,9%	71,3%	75,0%
Eșec anterior la imunosupresoare	74,1%	69,5%	69,6%
Utilizare de corticosteroizi la momentul inițial	45,5%	46,8%	50,3%

Abrevieri: TNFi=inhibitor al factorului de necroză tumorală; CU= colită ulcerativă.

În mod suplimentar, profilul de siguranță și eficiența tofacitinib au fost evaluate într-un studiu de extensie pe termen lung, în regim deschis (OCTAVE Open). Pacienții care au încheiat 1 din studiile de inducție (OCTAVE Induction 1 sau OCTAVE Induction 2), dar care nu au obținut răspuns clinic sau pacienții care au încheiat sau s-au retras precoce din studiul de menținere (OCTAVE Sustain), din cauza eșecului la tratament, au fost eligibili pentru OCTAVE Open. Pacienții din studiile OCTAVE Induction 1 sau OCTAVE Induction 2, care nu au obținut răspuns clinic nici după 8 săptămâni în OCTAVE Open, au fost întreruși de la participarea în studiul OCTAVE Open. Diminuarea progresivă a corticosteroizilor a fost, de asemenea, cerută o dată cu intrarea în OCTAVE Open.

Date privind eficiența terapiei de inducție (OCTAVE Induction și OCTAVE Induction 2)

Criteriul final principal de evaluare în studiile OCTAVE Induction 1 sau OCTAVE Induction 2 a fost proporția de pacienți aflați în remisie în săptămâna 8, iar criteriul final de evaluare secundar esențial a fost proporția de pacienți cu îmbunătățire a aspectului endoscopic al mucoasei, în săptămâna 8. Remisia a fost definită ca remisie clinică (un scor Mayo total ≤ 2 , cu niciun subscor individual > 1) și subscorul

de sângerare rectală de 0. Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca subscor endoscopic de 0 sau 1.

O proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a obținut remisia, îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei și răspunsul clinic în săptămâna 8, comparativ cu placebo, în ambele studii, după cum se arată în Tabelul 22.

Rezultatele privind eficiența, bazate pe interpretările endoscopice în centrele de studiu au fost în concordanță cu rezultatele bazate pe interpretările centrale ale endoscopiei.

Tabelul 22: Proporția de pacienți care au îndeplinit criteriile finale de evaluare a eficienței în săptămâna 8 (OCTAVE induction - studiul 1 și OCTAVE induction - studiul 2)

Criteriul final de evaluare	OCTAVE induction - studiul 1			
	Interpretarea centrală a endoscopiei		Interpretarea locală a endoscopiei	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi	Placebo	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi
	N=122	N=476	N=122	N=476
Remisie ^a	8,2%	18,5% [‡]	11,5%	24,8% [‡]
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei ^b	15,6%	31,3% [†]	23,0%	42,4%*
Normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei ^c	1,6%	6,7% [‡]	2,5%	10,9% [‡]
Răspuns clinic ^d	32,8%	59,9%*	34,4%	60,7%*
Criteriul final de evaluare	OCTAVE induction - studiul 2			
	Interpretarea centrală a endoscopiei		Interpretarea locală a endoscopiei	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi	Placebo	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi
	N=112	N=429	N=112	N=429
Remisie ^a	3,6%	16,6% [†]	5,4%	20,7% [†]
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei ^b	11,6%	28,4% [†]	15,2%	36,4%*
Normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei ^c	1,8%	7,0% [‡]	0,0%	9,1% [‡]
Răspuns clinic ^d	28,6%	55,0%*	29,5%	58,0%*

* p<0,0001; † p<0,001; ‡ p<0,05.

N=număr de pacienți în setul analizat.

a. Criteriul final principal de evaluare: remisia a fost definită ca remisie clinică (un scor Mayo total ≤ 2 , cu niciun subscor individual > 1) și subscorul de sângerare rectală de 0.

b. Criteriul final de evaluare secundar esențial: îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca subscor endoscopic Mayo de 0 (normal sau boală inactivă) sau 1 (eritem, desen vascular redus).

c. Normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca subscor endoscopic Mayo de 0.

d. Răspunsul clinic a fost definit ca o scădere față de momentul inițial al scorului Mayo de ≥ 3 puncte și $\geq 30\%$, însoțită de o scădere a subscorului pentru sângerarea rectală de ≥ 1 punct sau subscorul absolut pentru sângerarea rectală de 0 sau 1.

În ambele subgrupuri de pacienți, cu sau fără eșec anterior la un inhibitor de TNF, o proporție mai mare de pacienți tratați cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a atins remisia și îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei în săptămâna 8, comparativ cu placebo. Această diferență de tratament a fost concordantă între cele 2 subgrupuri (Tabelul 23).

Tabelul 23. Proporția de pacienți care au atins criteriile finale principale și secundare esențiale de evaluare a eficienței la săptămâna 8, în subgrupurile cu tratament anterior cu un inhibitor de TNF (OCTAVE induction - studiul 1 și OCTAVE induction - studiul 2, interpretare centrală a endoscopiei)

OCTAVE induction - studiul 1		
Criteriul final de evaluare	Placebo N=122	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=476
Remisie^a		
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF ^b	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei^c		
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF ^b	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)
OCTAVE induction - studiul 2		
Criteriul final de evaluare	Placebo N=112	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=429
Remisie^a		
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF ^b	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei^c		
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF ^b	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)

TNF=factorul necrozei tumorale; N=număr de pacienți în setul analizat.

^a. Remisia a fost definită ca remisie clinică (un scor Mayo total ≤ 2 , cu niciun subscor individual > 1) și subscorul de sângerare rectală de 0.

^b. Inclusiv pacienți netratați anterior cu inhibitor de TNF

^c. Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca subscor endoscopic Mayo de 0 (normal sau boală inactivă) sau 1 (eritem, desen vascular redus).

Au fost observate diferențe semnificative încă din săptămâna 2, reprezentând cea mai timpurie vizită de studiu programată, și la fiecare vizită ulterioară, între tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și placebo în ceea ce privește modificările față de momentul inițial ale sângerărilor rectale și frecvenței scaunelor și scorul Mayo parțial.

Terapia de menținere (OCTAVE Sustain)

Pacienții care au încheiat 8 săptămâni în 1 din studiile de inducție și au obținut răspuns clinic, au fost randomizați din nou în cadrul studiului OCTAVE Sustain; 179 din 593 (30,2%) de pacienți au fost în remisie la momentul inițial al studiului OCTAVE Sustain.

Criteriul final principal de evaluare în studiul OCTAVE Sustain a fost proporția de pacienți în remisie la săptămâna 52. Cele 2 criterii finale de evaluare secundare esențiale au fost proporția de pacienți cu îmbunătățirea aspectului endoscopic la săptămâna 52 și proporția de pacienți aflați în remisie susținută fără corticosteroizi, atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52, în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial al studiului OCTAVE Sustain.

O proporție semnificativ mai mare de pacienți, atât din grupul de tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, cât și cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, a obținut următoarele obiective de studiu în săptămâna 52, comparativ cu placebo: remisie, îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei, normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei, menținerea răspunsului clinic, remisie în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial și remisie susținută fără corticosteroizi atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52, în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial, după cum se arată în Tabelul 24.

Tabelul 24: Proporția de pacienți care au atins criteriile finale de evaluare a eficienței la săptămâna 52 (OCTAVE sustain)

Criteriul final de evaluare	Interpretarea centrală a endoscopiei			Interpretarea locală a endoscopiei		
	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=198	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=197	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=198	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=197
Remisie ^a	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei ^b	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
Normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei ^c	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
Menținerea răspunsului clinic ^d	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Remisie în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial ^{a,f}	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Remisie susținută fără corticosteroizi atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52, în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial ^{e,f}	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Remisie fără corticosteroizi în rândul pacienților cărora li se administrau corticosteroizi la momentul inițial ^{a,g}	10,9%	27,7%†	27,6%†	13,9%	32,7%†	31,0%†

* p<0,0001; **p<0,001; †p<0,05 pentru tofacitinib față de placebo.

N=număr de pacienți în setul analizat.

- Remisia a fost definită ca remisie clinică (un scor Mayo total ≤ 2 , cu niciun subscor individual > 1) și subscorul de sângerare rectală de 0.
- Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca subscor endoscopic Mayo de 0 (normal sau boală inactivă) sau 1 (eritem, desen vascular redus).
- Normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca subscor endoscopic Mayo de 0.
- Menținerea răspunsului clinic a fost definită de scăderea scorului Mayo cu ≥ 3 puncte și $\geq 30\%$ față de momentul inițial al studiului de inducție (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2), însoțită de o scădere a subscorului pentru sângerarea rectală de ≥ 1 punct sau subscorul pentru sângerarea rectală de 0 sau 1. Pacienții trebuiau să prezinte răspuns clinic la momentul inițial al studiului de menținere OCTAVE Sustain.
- Remisia susținută fără corticosteroizi a fost definită ca pacientul aflat în remisie și fără administrare de

- corticosteroizi timp de cel puțin 4 săptămâni anterior vizitei atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52.
- f. N=59 pentru placebo, N=65 pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, N=55 pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi.
- g. N=101 pentru placebo, N=101 pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, N=87 pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi.

În ambele subgrupuri de pacienți, cu sau fără eșec anterior la inhibitorul de TNF, o proporție mai mare de pacienți tratați fie cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, fie cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi au obținut următoarele criterii finale de evaluare în săptămâna 52 a OCTAVE Sustain, comparativ cu placebo: remisie, îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei sau remisie susținută fără corticosteroizi atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52, în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial (Tabelul 25). Această diferență de tratament față de placebo a fost similară între tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, în subgrupul de pacienți fără eșec anterior la inhibitorul de TNF. În subgrupul de pacienți cu eșec anterior la inhibitorul de TNF, diferența de tratament observată față de placebo a fost numeric mai mare pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi față de tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, cu 9,7 până la 16,7 puncte procentuale în cadrul criteriilor finale principale și secundare esențiale, de evaluare.

Tabelul 25: Proporția de pacienți care au atins criteriile finale principale și secundare esențiale de evaluare a eficienței la săptămâna 52 în subgrupul cu tratament anterior cu un inhibitor de TNF (OCTAVE sustain, interpretarea centrală a endoscopiei)

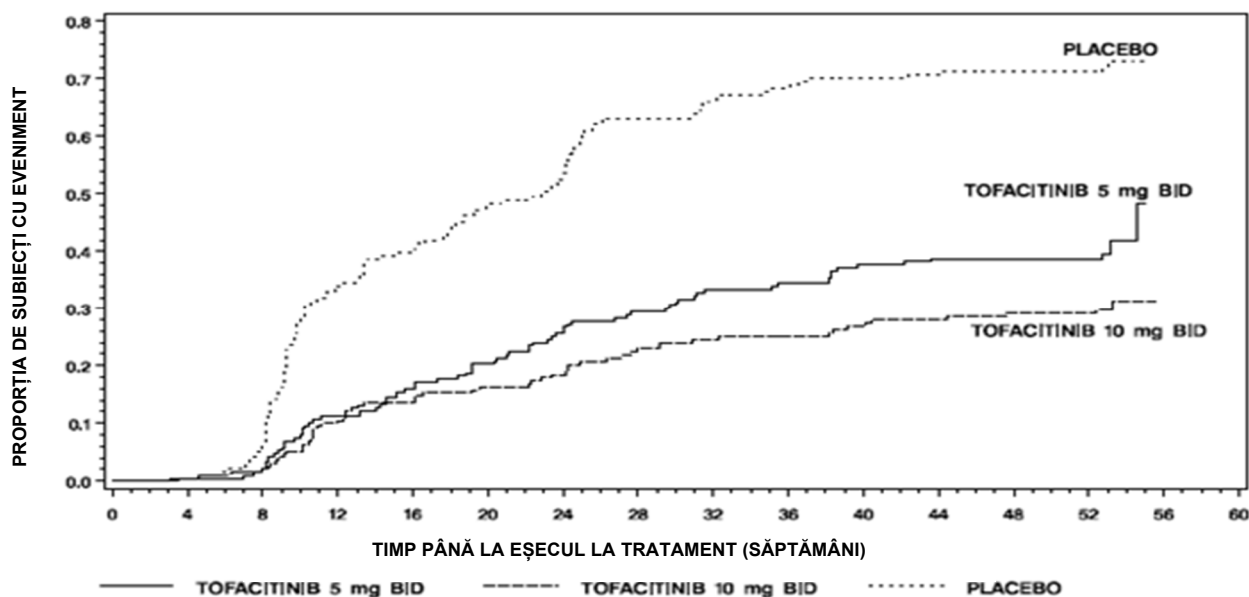
Criteriul final de evaluare	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=198	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=197
Remisie^a			
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF ^b	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei^c			
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF ^b	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)
Remisie susținută fără corticosteroizi atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52, în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial^d			
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF ^b	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)

TNF=factorul necrozei tumorale; N=număr de pacienți în setul analizat.

- a. Remisia a fost definită ca remisie clinică (un scor Mayo total ≤ 2 , cu niciun subscor individual > 1) și subscorul de sângerare rectală de 0.
- b. Inclusiv pacienți netratați anterior cu inhibitor de TNF.
- c. Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca subscor endoscopic Mayo de 0 (normal sau boală inactivă) sau 1 (eritem, desen vascular redus).
- d. Remisia susținută fără corticosteroizi a fost definită ca pacientul aflat în remisie și fără administrare de corticosteroizi timp de cel puțin 4 săptămâni anterior vizitei atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52.

Proporția de pacienți din ambele grupuri cu tofacitinib care au avut eșec la tratament, a fost mai scăzută comparativ cu placebo, în fiecare moment al studiului încă din săptămâna 8, reprezentând primul moment în care a fost evaluat eșecul la tratament, așa cum se arată în Figura 2.

Figura 2. Timpul până la eșecul la tratament în studiul de menținere OCTAVE sustain (curbele Kaplan-Meier)



$p < 0,0001$ pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi față de placebo.

$p < 0,0001$ pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi față de placebo.

BID=de două ori pe zi.

Eșecul la tratament a fost definit drept o creștere a scorului Mayo de ≥ 3 puncte față de momentul inițial al studiului de menținere, însoțită de o creștere a subscorului de sângerare rectală cu ≥ 1 punct și o creștere a subscorului endoscopic de ≥ 1 punct, producând un subscor endoscopic absolut de ≥ 2 după un tratament minim de 8 săptămâni în studiu.

Rezultate legate de starea de sănătate și calitatea vieții

În studiile de inducție (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2), tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a demonstrat o mai mare îmbunătățire față de momentul inițial, a scorurilor de sinteză ale componentei fizice (PCS) și ale componentei mentale (MCS) și a tuturor celor 8 domenii ale SF-36, comparativ cu placebo. În studiul de menținere (OCTAVE Sustain), tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a demonstrat o menținere susținută a îmbunătățirii scorurilor PCS și MCS și a tuturor celor 8 domenii ale SF-36, în săptămâna 24 și săptămâna 52, comparativ cu placebo.

În studiile de inducție (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2), tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a demonstrat în săptămâna 8 o îmbunătățire mai mare față de momentul inițial, a scorului total și a tuturor celor 4 domenii ale Chestionarului de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ) (simptome intestinale, funcție sistemică, funcție emoțională și funcție socială), comparativ cu placebo. În studiul de menținere (OCTAVE Sustain), tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a demonstrat o menținere susținută a îmbunătățirii scorului total și a tuturor celor 4 domenii ale IBDQ în săptămâna 24 și săptămâna 52, comparativ cu placebo.

De asemenea, au fost observate îmbunătățiri ale chestionarului EuroQoL cu 5 dimensiuni (EQ-5D) și în diferite domenii ale chestionarului despre productivitatea muncii și afectarea activității (WPAI-UC), atât în studiile de inducție, cât și în cel de menținere, comparativ cu placebo.

Studiul de extensie în regim deschis (OCTAVE Open)

Pacienților care nu au obținut răspuns clinic în unul din studiile de inducție (OCTAVE Induction 1 sau OCTAVE Induction 2), după 8 săptămâni de tratament cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, li s-a permis să intre într-un studiu de extensie în regim deschis (OCTAVE Open). După 8 săptămâni suplimentare de tratament cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în OCTAVE Open, 53% (154/293) dintre pacienți au obținut răspuns clinic și 14% (42/293) dintre pacienți au obținut remisia.

Pacienților care au obținut răspuns clinic în 1 din studiile de inducție (OCTAVE Induction 1 sau OCTAVE Induction 2) cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, dar au prezentat eșec la tratament după ce doza a fost redusă la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau ca urmare a întreruperii tratamentului în OCTAVE Sustain (de exemplu, au fost randomizați către placebo), li s-a crescut doza de tofacitinib la 10 mg de două ori pe zi în OCTAVE Open. După 8 săptămâni de tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în OCTAVE Open, remisia a fost obținută la 35% (20/58) dintre pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi în OCTAVE Sustain și la 40% (40/99) dintre pacienții cu întreruperea dozei în OCTAVE Sustain. În luna 12 în OCTAVE Open, 52% (25/48) și, respectiv, 45% (37/83) dintre acești pacienți au atins remisia.

În plus, în luna 12 a studiului OCTAVE Open, 74% (48/65) dintre pacienții care au atins remisia la sfârșitul studiului OCTAVE Sustain, fie cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, fie cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, au rămas în remisie în timp ce li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tofacitinib, care au inclus unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți cu alte tipuri rare de artrită juvenilă idiopatică și în colita ulcerativă (vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți).

Artrita idiopatică juvenilă poliarticulară și APs juvenilă

Programul de fază 3 pentru AIJ cu tofacitinib include un studiu de fază 3 finalizat (Studiul AIJ-I [A3921104]) și un studiu de extensie pe termen lung (LTE) (A3921145). În aceste studii au fost incluse următoarele subgrupuri AIJ: pacienți cu poliartrită RF+ sau RF-, oligoartrită extinsă, AIJ sistemică cu artrită activă și fără simptome sistemice prezente (subgrup denumit „set de date AIJ poliarticulară”) și două subgrupuri separate de pacienți cu APs juvenilă și artrită asociată entezitei. Cu toate acestea, grupul de pacienți cu AIJ poliarticulară pentru evaluarea eficienței, include doar subgrupurile cu poliartrită RF+ sau RF- sau oligoartrită extinsă; au fost observate rezultate neconcludente pentru subgrupul de pacienți cu AIJ sistemică cu artrită activă și fără simptome sistemice prezente. Pacienții cu APs juvenilă sunt incluși ca subgrup separat de evaluare a eficienței. Pacienții cu artrită asociată entezitei nu sunt incluși în analiza de eficiență.

Tuturor pacienților eligibili din studiul AIJ-I li s-a administrat în regim deschis tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi sau tofacitinib soluție orală echivalent în funcție de greutatea corporală, de două ori pe zi timp de 18 săptămâni (faza introductivă); pacienții care au obținut cel puțin un răspuns AIJ ACR30 la sfârșitul fazei în regim deschis au fost randomizați (1:1) fie pentru tratamentul activ cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate sau cu tofacitinib soluție orală, fie pentru placebo în faza dublu-orb, cu durata de 26 de săptămâni, controlată cu placebo. Pacienții care nu au obținut un răspuns AIJ ACR30 la sfârșitul fazei de regim deschis sau au avut un singur puseu evolutiv de boală în orice moment, au ieșit din studiu. Un total de 225 de pacienți au fost înrolați în faza introductivă în regim deschis. Dintre aceștia, 173 (76,9%) pacienți au fost eligibili pentru a fi randomizați în faza dublu-orb, fie pentru tratamentul activ cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate sau cu tofacitinib soluție orală echivalent în funcție de greutatea corporală, de două ori pe zi (n = 88), fie pentru placebo (n = 85). Au fost 58 (65,9%) pacienți în grupul cu tofacitinib și 58 (68,2%) pacienți în grupul placebo, cărora li s-a administrat MTX în timpul fazei dublu-orb, ceea ce a fost permis, dar nu a fost necesar conform protocolului.

Au existat 133 de pacienți cu AIJ poliarticulară [poliartrită cu RF+ sau RF- și oligoartrită extinsă] și 15 pacienți cu APs juvenilă randomizați în faza dublu-orb a studiului și incluși în analizele de evaluare a eficienței prezentate mai jos.

Semne și simptome

O proporție semnificativ mai mică de pacienți cu AIJ poliarticulară în studiul AIJ-I tratați cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi sau tofacitinib soluție orală echivalent în funcție de greutatea corporală de două ori pe zi a avut puseu evolutiv de boală, în săptămâna 44 comparativ cu pacienții

tratați cu placebo. O proporție semnificativ mai mare de pacienți cu AIJ poliarticulară tratați cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate sau tofacitinib soluție orală au obținut răspunsuri AIJ ACR30, 50 și 70, comparativ cu pacienții tratați cu placebo în săptămâna 44 (Tabelul 26).

Rata de apariție a puseului evolutiv de boală și rezultatele AIJ ACR30/50/70 au fost favorabile pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, comparativ cu placebo, în subgrupurile de AIJ cu poliartrită RF+, poliartrită RF-, oligoartrită extinsă și APs juvenilă și au fost în concordanță cu cele ale populației generale din studiu.

Rata de apariție a puseului evolutiv de boală și rezultatele AIJ ACR30 /50/70 au fost favorabile pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo, la pacienții cu AIJ poliarticulară cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi cu utilizarea concomitentă de MTX în ziua 1 [n = 101 (76%)] și pentru cei cărora li s-a administrat tofacitinib în monoterapie [n = 32 (24%)]. Adicional, rata de apariție a puseului evolutiv de boală și rezultatele AIJ ACR30 /50/70 au fost de asemenea, favorabile pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, comparativ cu placebo pentru pacienții cu AIJ poliarticulară care au avut tratament anterior cu DMARD biologic [n = 39 (29%)] și cei cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu DMARD biologic [n = 94 (71%)].

În studiul AIJ-I, în săptămâna 2 a fazei introductive în regim deschis, răspunsul AIJ ACR30 la pacienții cu AIJ poliarticulară a fost de 45,03%.

Tabelul 26: Criterii finale principale și secundare de evaluare a eficienței la pacienții cu AIJ poliarticulară în săptămâna 44* în studiul AIJ-I (toate valorile p <0,05)

Criteriul final principal de evaluare (Eroare de tip I controlată)	Grupul de tratament	Rata de apariție	Diferență (%) față de placebo (Î 95%)
Rata de apariție a puseului evolutiv de boală	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=67)	28%	-24.7 (-40.8, -8.5)
	Placebo (N=66)	53%	
Criteriile finale de evaluare secundare (Eroare de tip I controlată)	Grupul de tratament	Rata de răspuns	Diferență (%) față de placebo (Î 95%)
AIJ ACR30	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=67)	72%	24.7 (8.50, 40.8)
	Placebo (N=66)	47%	
AIJ ACR50	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=67)	67%	20.2 (3.72, 36.7)
	Placebo (N=66)	47%	
AIJ ACR70	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=67)	55%	17.4 (0.65, 34.0)
	Placebo (N=66)	38%	
Criteriul final de evaluare secundar (Eroare de tip I controlată)	Grupul de tratament	Media SL (SEM)	Diferență (%) față de placebo (Î 95%)

Modificarea față de momentul inițial în regim dublu-orb a indicelui de dizabilitate CHAQ	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=67; n=46)	-0.11 (0.04)	-0.11 (-0.22, -0.01)
	Placebo (N=66; n=31)	0.00 (0.04)	

ACR = Colegiul American de Reumatologie; CHAQ = chestionar de evaluare a sănătății copilăriei ; Î = interval de încredere; LS = cele mai mici pătrate; n = numărul pacienților cu observații la vizită; N = numărul total de pacienți; AIJ = artrita idiopatică juvenilă; SEM = eroare standard a mediei

* Săptămâna 26 a fazei dublu-orb este din săptămâna 18 până în săptămâna 44 în ziua de randomizare și după aceasta.

Criteriile finale principale de evaluare cu eroare de tip I controlată sunt testate în această ordine: Puseu evolutiv de boală, AIJ ACR50, AIJ ACR30, AIJ ACR70, indicele de dizabilitate CHAQ.

În faza dublu-orb, fiecare dintre componentele răspunsului AIJ ACR a arătat o îmbunătățire mai mare față de momentul inițial al perioadei în regim deschis (ziua 1), în săptămâna 24 și săptămâna 44 pentru pacienții cu AIJ poliarticulară, tratați cu soluție orală de tofacitinib administrată în doză de 5 mg de două ori pe zi sau echivalent în funcție de greutatea corporală de două ori pe zi, comparativ cu cei care au primit placebo în studiul AIJ-I.

Funcția fizică și calitatea vieții legată de starea de sănătate

Modificările funcției fizice în studiul AIJ-I au fost măsurate prin indicii de dizabilitate CHAQ.

Modificarea medie a indicelui de dizabilitate CHAQ la pacienții cu AIJ poliarticulară, față de momentul inițial al perioadei în regim dublu-orb a fost semnificativ mai mică, în cazul tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi sau tofacitinib soluție orală echivalent în funcție de greutatea corporală de două ori pe zi, comparativ cu placebo în săptămâna 44 (Tabel 26). Rezultatele din faza dublu-orb privind modificarea medie a indicelui de dizabilitate CHAQ față de momentul inițial au fost favorabile pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo, în subgrupurile de AIJ cu poliartrită RF+, poliartrită RF-, oligoartrită extinsă și APs juvenilă și au fost în concordanță cu cele ale populației generale din studiu.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul FC al tofacitinib este caracterizat prin absorbție rapidă (concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în interval de 0,5-1 oră), eliminare rapidă (timp de înjumătățire plasmatică de ~3 ore) și creșteri proporționale cu doza la expunerea sistemică. Concentrațiile din starea de echilibru sunt obținute în 24-48 ore, cu acumulare neglijabilă după administrarea de două ori pe zi.

Absorbție și distribuție

Tofacitinib este bine absorbit, cu o biodisponibilitate orală de 74%. Administrarea concomitentă a tofacitinib cu o masă cu conținut ridicat de lipide nu a determinat nicio schimbare a ASC, în timp ce C_{max} a fost redusă cu 32%. În studiile clinice, tofacitinib a fost administrat fără a ține cont de masă.

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție este de 87 l. Aproximativ 40% din tofacitinib circulant este legat de proteine plasmatice. Tofacitinib se leagă predominant de albumină și nu pare să se lege de glicoproteina acidă α_1 . Tofacitinib se distribuie egal între globulele roșii și plasmă.

Metabolizare și eliminare

Mecanismele de clearance pentru tofacitinib sunt aproximativ 70% metabolizare hepatică și 30% excreție renală a medicamentului nemodificat. Metabolizarea tofacitinib este mediată în principal de CYP3A4, cu o contribuție minoră a CYP2C19. Într-un studiu cu marcaj radioactiv care a inclus subiecți umani, mai mult de 65% din totalul radioactivității circulante a fost reprezentată de substanța activă nemodificată, cu restul de 35% atribuită celor 8 metaboliți, fiecare reprezentând mai puțin de 8% din radioactivitatea totală. Toți metaboliții au fost observați la speciile de animale și se anticipează că au mai puțin de 10 ori din potența tofacitinib pentru inhibarea JAK1/3. Nu au fost detectate dovezi de

stereoconversie în probele umane. Activitatea farmacologică a tofacitinib este atribuită moleculei nemodificate. *In vitro*, tofacitinib este un substrat pentru MDR1, dar nu pentru proteina asociată rezistenței la terapie în cancerul de sân (BCRP), OATP1B1/1B3 sau OCT 1/2.

Farmacocinetica la pacienți

Activitatea enzimatică a enzimelor CYP este redusă la pacienții cu PR din cauza inflamației cronice. La pacienții cu PR, clearance-ul oral al tofacitinib nu variază în timp, indicând faptul că tratamentul cu tofacitinib nu normalizează activitatea enzimatică a CYP.

Analiza FC în populația de pacienți cu PR a arătat că expunerile sistemice (ASC) la tofacitinib în grupele extreme de greutate corporală (40 de kg, 140 de kg) au fost similare (în interval de 5%) cu cea a unui pacient de 70 de kg. S-a estimat că pacienții vârstnici, cu vârsta de 80 de ani, au o ASC cu mai puțin de 5% mai mare față de media vârstei de 55 de ani. S-a estimat că femeile au o ASC cu 7% mai scăzută comparativ cu bărbații. De asemenea, datele disponibile au arătat că nu există diferențe majore la ASC a tofacitinib între pacienții caucazieni, negri și asiatici. A fost observată o legătură aproximativ lineară între greutatea corporală și volumul de distribuție, ducând la concentrații maxime (C_{max}) mai mari și concentrații minime (C_{min}) mai reduse la pacienții cu o greutate corporală mai mică. Totuși, această diferență nu se consideră a fi clinic relevantă. Se estimează că variabilitatea între subiecți (coeficientul procentual al variației) a ASC la tofacitinib este de aproximativ 27%.

Rezultate de la analiza FC populațională la pacienții cu APs activă, CU moderată până la severă sau SA au fost în concordanță cu cele de la pacienții cu PR.

Insuficiență renală

Subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) au avut ASC cu 37%, 43% și, respectiv, 123% mai mare comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2). La subiecții cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), contribuția dializei la clearance-ul total al tofacitinib a fost relativ mică. După o doză unică de 10 mg, ASC medie la subiecții cu IRST, pe baza concentrațiilor măsurate într-o zi fără dializă a fost cu aproximativ 40% (intervale de încredere 90%: 1,5-95%) mai mare comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. În studiile clinice, tofacitinib nu a fost evaluat la pacienți cu valori ale clearance-ului creatininei la momentul inițial (estimate prin ecuația Cockcroft-Gault) mai mici de 40 ml/min (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) și moderată (Child Pugh B) au avut ASC cu 3% și, respectiv, 65% mai mare comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. În studiile clinice, tofacitinib nu a fost evaluat la subiecții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) (vezi pct. 4.2 și 4.4) sau la pacienții depistați pozitivi pentru hepatita B sau C.

Interacțiuni

Tofacitinib nu este un inhibitor sau inductor al CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4) și nu este un inhibitor al UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 și UGT2B7). Tofacitinib nu este un inhibitor al MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 sau MRP la concentrații semnificative clinic.

Comparație între FC formelor farmaceutice de comprimat cu eliberare prelungită și comprimat filmat

Tofacitinib 11 mg comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi au demonstrat echivalență FC (ASC și C_{max}) cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica la pacienții copii și adolescenți cu artrită idiopatică juvenilă

Analiza FC populațională bazată pe rezultatele obținute cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi, cât și cu tofacitinib soluție orală echivalent în funcție de greutatea corporală, de două ori pe zi, a indicat faptul că clearance-ul și volumul de distribuție al tofacitinib au scăzut, ambele odată cu scăderea greutății corporale la pacienții cu AIJ. Datele disponibile au indicat că nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic, în expunerea la tofacitinib (ASC), în funcție de vârstă, rasă, sex, tipul pacientului sau severitatea bolii la momentul inițial. Variabilitatea între subiecți (% coeficient de variație) în (ASC) a fost estimată la aproximativ 24%.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice, au fost observate efecte asupra sistemelor imunitar și hematopoietic, care au fost atribuite proprietăților farmacologice (inhibarea JAK) ale tofacitinib. La doze clinic relevante, au fost observate efecte secundare ale imunosupresiei, cum sunt infecțiile bacteriene și virale și limfomul. Limfomul a fost observat la 3 din 8 maimuțe adulte, la o expunere la tofacitinib de 6 sau 3 ori mai mare față de nivelul clinic (la om ASC pentru tofacitinib liber la o doză de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi) și la 0 din 14 maimuțe tinere la o expunere de 5 sau 2,5 ori mai mare față de nivelul clinic de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. La maimuțe nivelul de expunere la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL) pentru apariția limfoamelor a fost de aproximativ 1 sau 0,5 ori nivelul de expunere clinică de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. Alte constatări la doze care depășesc expunerile umane au inclus efecte asupra sistemelor hepatic și gastrointestinal.

Tofacitinib nu este mutagenic sau genotoxic, pe baza rezultatelor unei serii de teste *in vitro* și *in vivo* pentru mutații genetice și aberații cromozomiale.

Potențialul carcinogen al tofacitinib a fost evaluat într-un studiu de carcinogenitate de 6 luni, efectuat la șoareci transgenici rasH2 și într-un studiu de carcinogenitate de 2 ani, la șobolani. Tofacitinib nu a fost carcinogen la șoareci la expuneri de până la de 38 sau 19 ori nivelul de expunere clinică de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. Au fost observate tumori cu celule testiculare interstițiale (Leydig) benigne la șobolani: tumorile cu celule Leydig benigne la șobolani nu se asociază cu un risc de tumori cu celule Leydig la om. Au fost observate hibernoame (neoplazie a țesutului adipos brun) la șobolani femele, la expuneri mai mari sau egale cu de 83 sau 41 de ori nivelul de expunere clinică de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. Au fost observate timoame benigne la șobolani femele, la de 187 sau 94 de ori nivelul de expunere clinică de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi.

S-a evidențiat faptul că tofacitinib este teratogen la șobolani și iepuri și că are efecte la șobolani, asupra fertilității feminine (rată scăzută de sarcini, scăderi ale numărului de corpi luteali, locuri de implantare și feți viabili și o creștere a resorbției precoce), asupra nașterii și dezvoltării peri/postnatale. Tofacitinib nu a avut efecte asupra fertilității masculine, motilității sau concentrației spermei. Tofacitinib a fost secretat în laptele șobolanilor femele care alăptează în concentrații de aproximativ 2 ori față de cele din ser, de la 1 până la 8 ore după administrarea dozei. În studii efectuate la puii de șobolan și maimuță, nu au existat efecte legate de tofacitinib asupra dezvoltării osoase la masculi sau femele, la expuneri similare cu cele atinse la om, la dozele aprobate.

Nu au fost observate rezultate în studiile cu tofacitinib efectuate la animale tinere, care să indice o sensibilitate mai mare a populațiilor de copii și adolescenți comparativ cu adulții. În studiul privind fertilitatea efectuat la șobolani tineri, nu au existat dovezi de toxicitate asupra dezvoltării, nu au fost observate efecte asupra maturizării sexuale și nu s-au observat dovezi ale toxicității asupra funcției de reproducere (împerechere și fertilitate) după maturitatea sexuală. La puiul de șobolan de 1 lună și la puiul de maimuță de 39 de săptămâni au fost observate efecte legate de tofacitinib asupra parametrilor imuni și hematologici, în concordanță cu inhibarea JAK1/3 și JAK2. Aceste efecte au fost reversibile și în concordanță cu cele observate și la animalele adulte la expuneri similare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

celuloză microcristalină
lactoză monohidrat
croscarmeloză sodică
stearat de magneziu

Stratul filmat

hipromeloză 6cP (E 464)
dioxid de titan (E171)
lactoză monohidrat
macrogol 3350
triacetină
FD&C Blue #2/Lac aluminiu indigo carmin (E132) (numai pentru concentrația 10 mg)
FD&C Blue #1/Lac aluminiu albastru briliant FCF (E133) (numai pentru concentrația 10 mg)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

XELJANZ 5 mg comprimate filmate

Flacoane din PEÎD cu desicant silicagel și capac din polipropilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii conținând 60 sau 180 comprimate filmate.

Blistere din folie de aluminiu/PVC/aluminiu conținând 14 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 56, 112 sau 182 comprimate filmate.

XELJANZ 10 mg comprimate filmate

Flacoane din PEÎD cu desicant silicagel și capac din polipropilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii conținând 60 sau 180 comprimate filmate.

Blistere din folie de aluminiu/PVC/aluminiu conținând 14 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 56, 112 sau 182 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 martie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 04 martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 11 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține tofacitinib citrat, echivalent la tofacitinib 11 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține sorbitol 152,23 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimat de culoare roz, oval, cu dimensiuni medii aproximative de 10,8 mm × 5,5 mm × 4,4 mm (lungime pe lățime pe grosime) cu un orificiu calibrat, la un capăt al comprimatului și „JKI 11” imprimat pe o parte a comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

Tofacitinib în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat în tratamentul poliartritei reumatoide (PR) active, moderată până la severă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, sau care nu tolerează unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) (vezi pct. 5.1). Tofacitinib poate fi administrat ca monoterapie în caz de intoleranță la MTX sau atunci când tratamentul cu MTX nu este adecvat (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Artrita psoriazică

Tofacitinib în asociere cu MTX este indicat în tratamentul artritei psoriazice (APs) active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD) (vezi pct. 5.1).

Spondilita anchilozantă

Tofacitinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă (SA) activă, care au răspuns inadecvat la tratamentul convențional.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat tofacitinib.

Doze

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă

Doza recomandată este de un comprimat cu eliberare prelungită de 11 mg administrat o dată pe zi, doză care nu trebuie depășită.

Nu este necesară ajustarea dozei când se utilizează în asociere cu MTX.

Pentru informații privind schimbul între formele farmaceutice de tofacitinib comprimate filmate și tofacitinib comprimate cu eliberare prelungită vezi Tabelul 1.

Tabelul 1: Schimbul între formele farmaceutice de tofacitinib comprimate filmate și tofacitinib comprimate cu eliberare prelungită

Schimbul între formele farmaceutice de tofacitinib 5 mg comprimate filmate și tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită ^a	Schimbul bidirecțional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat.
--	--

^a Vezi pct. 5.2 pentru compararea farmacocineticii formelor farmaceutice comprimate cu eliberare prelungită și comprimate filmate.

Întreruperea temporară și permanentă a dozei

Tratamentul cu tofacitinib trebuie întrerupt dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, până când infecția este controlată.

Întreruperea temporară a dozei poate fi necesară pentru gestionarea modificărilor testelor de laborator legate de doză, inclusiv limfopenie, neutropenie și anemie. Așa cum sunt descrise în Tabelele 2, 3 și 4 de mai jos, recomandările pentru întreruperea temporară a dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului sunt efectuate conform severității modificărilor testelor de laborator (vezi pct. 4.4).

Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu un număr absolut de limfocite (NAL) mai mic de 750 celule/mm³.

Tabelul 2: Număr absolut de limfocite scăzut

Număr absolut de limfocite (NAL) scăzut (vezi pct. 4.4)	
Valoare de laborator (celule/mm³)	Recomandare
NAL mai mare sau egal cu 750	Doza trebuie menținută.
NAL 500-750	Pentru o scădere persistentă în acest interval (valori cuprinse în acest interval la 2 testări de rutină consecutive), doza de tofacitinib 11 mg cu eliberare prelungită trebuie întreruptă temporar. Atunci când NAL este mai mare de 750, tratamentul trebuie reluat, așa cum este corespunzător din punct de vedere clinic.
NAL mai mic de 500	Dacă valoarea de laborator se confirmă prin testarea repetată în interval de 7 zile, doza trebuie întreruptă permanent.

Se recomandă să nu fie inițiat tratamentul la pacienții cu un număr absolut de neutrofile (NAN) mai mic de 1000 celule/mm³.

Tabelul 3: Număr absolut de neutrofile scăzut

Număr absolut de neutrofile (NAN) scăzut (vezi pct. 4.4)	
Valoare de laborator (celule/mm³)	Recomandare
NAN mai mare de 1000	Doza trebuie menținută.
NAN 500-1000	Pentru scăderi persistente în acest interval (valori cuprinse în acest interval la 2 testări de rutină consecutive), doza de tofacitinib 11 mg cu eliberare prelungită trebuie întreruptă temporar. Atunci când NAN este mai mare de 1000, tratamentul trebuie reluat, așa cum este corespunzător din punct de vedere clinic.
NAN mai mic de 500	Dacă valoarea de laborator se confirmă prin testare repetată în interval de 7 zile, doza trebuie întreruptă permanent.

Se recomandă să nu fie inițiat tratamentul la pacienții cu hemoglobină mai mică de 9 g/dl.

Tabelul 4: Valoare scăzută a hemoglobinei

Valoare scăzută a hemoglobinei (pct. 4.4)	
Valoare de laborator (g/dl)	Recomandare
Scădere mai mică sau egală cu 2 g/dl și valoarea hemoglobinei mai mare sau egală cu 9,0 g/dl	Doza trebuie menținută.
Scădere mai mare de 2 g/dl sau valoarea hemoglobinei mai mică de 8,0 g/dl (confirmată prin testare repetată)	Doza trebuie întreruptă temporar, până când valorile hemoglobinei se normalizează.

Interacțiuni

Doza totală zilnică de tofacitinib trebuie redusă la jumătate, la pacienții cărora li se administrează inhibitori puternici ai citocromului P450 (CYP) 3A4 (de exemplu, ketoconazol) și la pacienții cărora li se administrează concomitent unul sau mai multe medicamente care au ca rezultat atât inhibarea moderată a CYP3A4, precum și inhibarea puternică a CYP2C19 (de exemplu, fluconazol) (vezi pct. 4.5) după cum urmează:

- Doza de tofacitinib trebuie redusă la un comprimat filmat de 5 mg o dată pe zi, la pacienții cărora li se administrează un comprimat de 11 mg cu eliberare prelungită o dată pe zi.

Întreruperea permanentă a dozei în SA

Datele disponibile sugerează că ameliorarea clinică în SA este observată în interval de 16 săptămâni de la inițierea tratamentului cu tofacitinib. Continuarea tratamentului trebuie să fie reconsiderată cu atenție la un pacient care nu prezintă nicio ameliorare clinică în acest interval de timp.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. Există date limitate despre pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste. Vezi pct. 4.4 pentru Utilizarea la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Insuficiență hepatică

Tabelul 5: Ajustarea dozei pentru insuficiență hepatică

Categorie de insuficiență hepatică	Clasificare	Ajustarea dozei în insuficiența hepatică pentru comprimate de diferite concentrații
Ușoară	Child Pugh A	Nu este necesară ajustarea dozei.
Moderată	Child Pugh B	Doza trebuie redusă la 5 mg comprimat filmat o dată pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției hepatice normale este de 11 mg comprimat cu eliberare prelungită o dată pe zi (vezi pct. 5.2).
Severă	Child Pugh C	Tofacitinib nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Tabelul 6: Ajustarea dozei pentru insuficiență renală

Categorie de insuficiență renală	Clearance-ul creatininei	Ajustarea dozei în insuficiența renală pentru comprimate de diferite concentrații
Ușoară	50-80 ml/min	Nu este necesară ajustarea dozei.
Moderată	30-49 ml/min	Nu este necesară ajustarea dozei.
Severă (inclusiv pacienți care efectuează ședințe de hemodializă)	< 30 ml/min	Doza trebuie redusă la 5 mg comprimat filmat o dată pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției renale normale este de 11 mg comprimat cu eliberare prelungită o dată pe zi (vezi pct. 5.2). Pacienții cu insuficiență renală severă ar trebui să rămână la o doză redusă chiar și după hemodializă. (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficiența tofacitinib, forma farmaceutică cu eliberare prelungită, la copii și adolescenți cu vârsta de la 0 ani până la sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Tofacitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente.

Tofacitinib 11 mg comprimate cu eliberare prelungită trebuie luate întregi pentru a asigura că întreaga doză este distribuită corect. Acestea nu trebuie sfărâmate, rupte sau mestecate.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tuberculoza activă (TBC), infecțiile grave cum sunt sepsisul sau infecțiile oportuniste (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).
- Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea la pacienți cu vârsta peste 65 de ani

Având în vedere riscul crescut de infecții grave, infarct miocardic și neoplazii asociate cu tofacitinib la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, tofacitinib trebuie administrat la acești pacienți numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate (vezi detalii suplimentare la pct. 4.4 și 5.1).

Asocierea cu alte tratamente

Tofacitinib nu a fost studiat și utilizarea sa trebuie evitată în asociere cu biologice, cum sunt antagoniștii de TNF, antagoniștii de receptor al interleukinei (IL)-1R, antagoniștii de receptor IL-6R, anticorpii monoclonali anti-CD20, antagoniștii de receptor IL-17, antagoniștii de receptor IL-12/IL-23, anti-integrine, modulatori selectivi ai co-stimulării și imunosupresorii puternici cum sunt azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina și tacrolimus, din cauza posibilității de imunosupresie crescută și riscului crescut de infecție.

A existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse pentru asocierea tofacitinib cu MTX, comparativ cu tofacitinib în monoterapie în studiile clinice efectuate pentru PR.

Utilizarea tofacitinib în asociere cu inhibitori de fosfodiesteraza 4 nu a fost studiată în studiile clinice efectuate cu tofacitinib.

Tromboembolism venos (TEV)

La pacienții care luau tofacitinib au fost observate evenimente de TEV grave, inclusiv embolism pulmonar (EP), dintre care unele au fost letale și tromboză venoasă profundă (TVP). Într-un studiu randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, a fost observat un risc crescut de TEV, dependent de doză, la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu inhibitori de TNF (vezi pct. 4.8 și 5.1).

În cadrul unei analize exploratorii post-hoc din cadrul acestui studiu, care a inclus pacienți cu factori cunoscuți de risc pentru TEV, apariția evenimentelor de TEV ulterioare a fost observată mai frecvent la pacienții tratați cu tofacitinib, care, după o perioadă de tratament de 12 luni aveau o valoare a D-dimerilor $\geq 2 \times \text{LSN}$, în comparație cu pacienții cu o valoare a D-dimerilor $< 2 \times \text{LSN}$; acest lucru nu s-a observat la pacienții tratați cu inhibitor de TNF. Interpretarea este limitată de numărul scăzut de evenimente de TEV și de disponibilitatea redusă a testului pentru D-dimeri (evaluați numai la momentul inițial, în luna 12 și la sfârșitul studiului). La pacienții care nu au dezvoltat TEV în timpul studiului, valorile medii ale D-dimerilor au fost reduse semnificativ în luna 12, față de momentul inițial în toate grupurile de tratament. Cu toate acestea, s-au observat valori ale D-dimerilor $\geq 2 \times \text{LSN}$ în luna 12, la aproximativ 30% dintre pacienții fără evenimente de TEV ulterioare, ceea ce indică specificitatea limitată a testării D-dimerilor în acest studiu.

Tofacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori cunoscuți de risc pentru TEV, independent de indicație sau de doză.

Factorii de risc pentru TEV includ TEV în antecedente, pacienți supuși intervențiilor chirurgicale majore, imobilitate, infarct miocardic (în intervalul anterior de trei luni), insuficiență cardiacă,

utilizarea de contraceptive hormonale combinate sau terapie de substituție hormonală, tulburare de coagulare congenitală, afecțiuni maligne. Trebuie avuți de asemenea în vedere factori de risc suplimentari pentru TEV precum vârsta, obezitatea (IMC ≥ 30), diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, statusul de fumător. Pacienții trebuie reevaluați periodic în timpul tratamentului cu tofacitinib pentru a evalua modificările riscului de TEV.

Pentru pacienții cu PR cu factori cunoscuți de risc pentru TEV, se va lua în considerare testarea valorilor D-dimerilor după aproximativ 12 luni de tratament. Dacă rezultatul testului pentru D-dimeri este $\geq 2 \times$ LSN, trebuie confirmat faptul că beneficiile clinice depășesc riscurile, înainte de a se lua o decizie privind continuarea tratamentului cu tofacitinib.

Evaluați prompt pacienții cu semne și simptome de TEV și întrerupeți tofacitinib la pacienții cu suspiciune de TEV, independent de doză sau indicație.

Tromboza venoasă retiniană

Tromboza venoasă retiniană (TVR) a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să solicite prompt asistență medicală în cazul în care prezintă simptome sugestive pentru TVR.

Infecții grave

La pacienții cărora li se administrează tofacitinib au fost raportate infecții grave și uneori letale cauzate de agenți patogeni bacterieni, micobacterieni, fungici invazivi, virali sau alți agenți patogeni oportuniști. Riscul infecțiilor oportuniste este mai mare în regiunile geografice asiatice (vezi pct. 4.8). Pacienții cu poliartrită reumatoidă cărora li se administrează corticosteroizi pot fi predispuși la infecții.

Tofacitinib nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active, inclusiv infecții localizate.

Riscurile și beneficiile tratamentului trebuie avute în vedere înainte de inițierea tratamentului cu tofacitinib, la pacienții:

- cu infecții recurente,
- cu antecedente de infecții grave sau oportuniste,
- care au locuit sau au călătorit în zone cu micoze endemice,
- care au afecțiuni de fond care îi pot predispuce la infecții.

Pacienții trebuie monitorizați atent în ceea ce privește dezvoltarea semnelor și simptomelor de infecție în timpul și după tratamentul cu tofacitinib. Tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul dezvoltă o infecție gravă, o infecție oportunistă sau sepsis. Un pacient care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu tofacitinib trebuie să fie supus testării diagnostice prompte și complete, corespunzătoare pentru un pacient imunocompromis, trebuie inițiat tratamentul antimicrobian corespunzător și pacientul trebuie atent monitorizat.

Deoarece, în general, există o incidență mai mare a infecțiilor la grupele de pacienți vârstnici și la diabetici trebuie utilizate precauții atunci când sunt tratați vârstnicii și pacienții cu diabet (vezi pct. 4.8). La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, tofacitinib trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate (vezi pct. 5.1).

Riscul de infecții poate fi mai mare pe măsură ce crește gradul de limfopenie și trebuie luat în considerare numărul de limfocite, atunci când se evaluează riscul individual de infecție al pacientului. Întreruperea permanentă a tratamentului și criteriile de monitorizare pentru limfopenie sunt discutate la pct. 4.2.

Tuberculoză

Riscurile și beneficiile tratamentului trebuie luate în considerare înainte de inițierea tofacitinib la pacienții:

- care au fost expuși la TBC,
- care au locuit sau au călătorit în zone TBC endemice.

Pacienții trebuie evaluați și testați pentru infecție latentă sau activă înainte de și, în conformitate cu recomandările aplicabile, în timpul administrării tofacitinib.

Pacienții cu TBC latentă, cu test pozitiv trebuie tratați cu tratament antimicobacterian standard înainte de administrarea tofacitinib.

De asemenea, trebuie avut în vedere tratamentul antituberculos înainte de administrarea tofacitinib la pacienții cu test negativ pentru TBC, dar care au antecedente de TBC latentă sau activă și când o conduită terapeutică adecvată nu poate fi confirmată; sau la cei cu un test negativ, dar care prezintă factori de risc pentru infecția TBC. Se recomandă consultarea unui profesionist din domeniul sănătății cu expertiză în tratamentul TBC pentru a ajuta să se decidă dacă inițierea tratamentului antituberculos este potrivită pentru un anumit pacient. Pacienții trebuie atent monitorizați în ceea ce privește dezvoltarea semnelor și simptomelor de TBC, inclusiv pacienții cu test negativ pentru infecția TBC latentă anterior inițierii tratamentului.

Reactivare virală

La pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib au fost observate reactivarea virală și cazuri de reactivare a virusului herpetic (de exemplu, herpes zoster) (vezi pct. 4.8).

La pacienții tratați cu tofacitinib, incidența herpes zoster pare să fie crescută la:

- Pacienții japonezi sau coreeni.
- Pacienții cu un NAL mai mic de 1000 celule/mm³ (vezi pct. 4.2).
- Pacienții cu PR cu evoluție îndelungată, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) biologice.
- Pacienții tratați cu 10 mg de două ori pe zi.

Impactul tofacitinib asupra reactivării hepatitei virale cronice nu este cunoscut. Pacienții cu rezultate pozitive la testele de depistare pentru hepatita B sau C au fost excluși din studiile clinice. Screening-ul pentru hepatita virală trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice, înainte de a începe tratamentul cu tofacitinib.

Evenimente adverse cardiovasculare majore (inclusiv infarct miocardic)

La pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib au fost observate evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE).

Într-un studiu randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o incidență crescută a infarctului miocardic la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF (vezi pct. 4.8 și 5.1). La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, la pacienții fumători actuali sau care au fumat în trecut și la pacienții cu alți factori de risc cardiovascular, tofacitinib ar trebui administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Neoplazie și tulburare limfoproliferativă

Tofacitinib poate să afecteze sistemul imunitar al gazdei, de apărare împotriva neoplaziilor.

Într-un studiu randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o incidență crescută a neoplaziilor, altele decât cancerul de piele non-melanom (CPNM), în special a cancerului pulmonar și a limfomului, la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Cancere pulmonare și limfom la pacienții tratați cu tofacitinib, au fost observate și în alte studii clinice și după punerea sa pe piață.

În studiile clinice și după punerea pe piață au fost observate alte afecțiuni maligne la pacienții tratați cu tofacitinib, inclusiv, dar fără a se limita la cancer mamar, melanom, cancer de prostată și cancer pancreatic.

La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, pacienții fumători actuali sau care au fumat în trecut și pacienții cu alți factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau anterioară de neoplazie, alta decât cancerul de piele non-melanom tratat cu succes), tofacitinib ar trebui administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Cancer de piele non-melanom

La pacienții tratați cu tofacitinib a fost raportat CPNM. Riscul de CPNM poate fi mai mare la pacienții tratați cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, decât la pacienții tratați cu 5 mg de două ori pe zi. Se recomandă examinarea periodică a pielii la pacienții care au un risc crescut pentru cancer de piele (vezi Tabelul 7 de la pct. 4.8).

Boală interstițială pulmonară

Se recomandă, de asemenea, precauție la pacienții cu antecedente de boală pulmonară cronică, deoarece ei pot fi mai predispuși la infecții. La pacienții cu PR tratați cu tofacitinib, în studiile clinice și după autorizarea de punere pe piață au fost raportate evenimente de boală interstițială pulmonară (dintre care unele au fost letale), deși rolul inhibării Janus kinazei (JAK) în aceste evenimente nu este cunoscut. Este cunoscut faptul că pacienții asiatici cu PR au un risc mai crescut pentru boală interstițială pulmonară și, de aceea, la tratarea acestor pacienți trebuie manifestată precauție.

Perforații gastrointestinale

În studiile clinice au fost raportate evenimente de perforație gastrointestinală, deși rolul inhibării JAK în aceste evenimente nu este cunoscut. Tofacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care pot avea risc crescut de perforații gastrointestinale (de exemplu, pacienți cu antecedente de diverticulită, pacienți care utilizează concomitent corticosteroizi și/sau medicamente antiinflamatoare nonsteroidiene). Pacienții care se prezintă cu debut nou de semne și simptome abdominale trebuie evaluați prompt, pentru identificarea precoce a perforației gastrointestinale.

Fracturi

La pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib au fost observate fracturi.

Tofacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru fracturi, precum pacienți vârstnici, pacienți de sex feminin și pacienți care utilizează corticosteroizi, indiferent de indicație și doză.

Enzime hepatice

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu o incidență sporită a creșterii enzimelor hepatice la unii pacienți (vezi pct. 4.8 teste ale enzimelor hepatice). Trebuie luate precauții atunci când se are în vedere inițierea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu alanin aminotransferază (ALT) sau aspartat aminotransferază (AST) crescută, în mod special când se inițiază în asociere cu medicamente potențial hepatotoxice, cum este MTX. După inițiere, se recomandă monitorizarea de rutină a testelor hepatice și investigarea promptă a cauzelor oricărei creșteri observate a enzimelor hepatice, pentru a identifica potențialele cauze ale leziunii ficatului indusă de medicament. Dacă se suspectează afectarea hepatică indusă de medicament, administrarea tofacitinib trebuie întreruptă până când acest diagnostic a fost exclus.

Hipersensibilitate

În experiența acumulată ulterior punerii pe piață s-au raportat cazuri de hipersensibilitate asociate cu administrarea de tofacitinib. Reacțiile alergice au inclus angioedem și urticarie; au existat reacții grave. În cazul apariției oricărui fel de reacție alergică sau reacție anafilactică gravă, tratamentul cu tofacitinib trebuie oprit imediat.

Parametri de laborator

Limfocite

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu o incidență crescută a limfocitopeniei comparativ cu placebo. Numărul de limfocite mai mic de 750 celule/mm³ a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave. Nu se recomandă inițierea sau continuarea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu un număr de limfocite confirmat mai mic de 750 celule/mm³. Limfocitele trebuie monitorizate la momentul inițial și, ulterior, la fiecare 3 luni. Pentru modificările recomandate pe baza numărului de limfocite, vezi pct. 4.2.

Neutrofile

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu o incidență crescută a neutropeniei (mai puțin de 2000 celule/mm³) comparativ cu placebo. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu NAN mai mic de 1000 celule/mm³. NAN trebuie monitorizat la momentul inițial și după 4 până la 8 săptămâni de tratament și, ulterior, la fiecare 3 luni. Pentru modificările recomandate pe baza NAN, vezi pct. 4.2.

Hemoglobină

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu scăderi ale valorilor hemoglobinei. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu o valoare a hemoglobinei mai mică de 9 g/dl. Hemoglobina trebuie monitorizată la momentul inițial și după 4 până la 8 săptămâni de tratament și, ulterior, la fiecare 3 luni. Pentru modificările recomandate pe baza valorilor hemoglobinei, vezi pct. 4.2.

Monitorizarea lipidelor

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu creșteri ale parametrilor lipidici cum sunt colesterolul total, colesterolul de tip lipoproteină cu densitate mică (LDL) și colesterolul de tip lipoproteină cu densitate mare (HDL). Efectele maxime au fost observate în general în interval de 6 săptămâni. Evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată la 8 săptămâni după inițierea tratamentului cu tofacitinib. Pacienții trebuie tratați în conformitate cu recomandările clinice pentru tratamentul hiperlipidemie. Creșterile colesterolului total și LDL colesterol asociate cu tofacitinib pot fi scăzute la concentrațiile anterioare tratamentului prin tratament cu statine.

Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet zaharat

S-au raportat cazuri de hipoglicemie, ca urmare a inițierii tratamentului cu tofacitinib, la pacienții cărora li s-au administrat medicamente pentru diabet zaharat. Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor antidiabetice în eventualitatea în care apare hipoglicemia.

Vaccinări

Înainte de inițierea tratamentului cu tofacitinib se recomandă ca toți pacienții să aibă efectuate toate imunizările, în concordanță cu ghidurile curente de imunizare. Se recomandă ca vaccinurile cu virusuri vii să nu se administreze în același timp cu tofacitinib. Decizia de a utiliza vaccinuri cu virusuri vii înainte de tratamentul cu tofacitinib trebuie să țină seama de imunosupresia preexistentă a unui pacient dat.

Vaccinarea profilactică împotriva herpes zoster trebuie luată în considerare, în acord cu ghidurile pentru vaccinare. O atenție specială trebuie acordată pacienților cu PR cu evoluție îndelungată, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe DMARD biologice. Dacă se administrează vaccin zosterian cu

virus viu, el trebuie administrat numai la pacienții cu antecedente cunoscute de varicelă sau acelor care sunt seropozitivi pentru virusul varicelo-zosterian (VZV). Dacă antecedentele de varicelă sunt considerate îndoielnice sau nu pot fi sigure, se recomandă testarea pentru anticorpi împotriva VZV.

Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii trebuie să aibă loc cu cel puțin 2 săptămâni, dar preferabil cu 4 săptămâni înainte de inițierea tofacitinib sau conform ghidurilor pentru vaccinare curente referitoare la medicamente imunomodulatoare. Nu există date disponibile despre transmiterea secundară a infecțiilor prin vaccinuri cu virusuri vii la pacienții cărora li se administrează tofacitinib.

Obstrucție gastrointestinală cu o formă farmaceutică cu eliberare prelungită, care nu se deformează

Trebuie utilizate precauții atunci când se administrează tofacitinib comprimate cu eliberare prelungită, la pacienți cu îngustare gastrointestinală preexistentă severă (patogenă sau iatrogenă). Au existat raportări rare de simptome obstructive la pacienți cu stricturi cunoscute, în asociere cu ingestia de alte medicamente care utilizau o formulă nedeformabilă cu eliberare prelungită.

Conținutul de excipienți

Tofacitinib comprimate cu eliberare prelungită conține sorbitol. Trebuie avute în vedere efectul cumulativ al administrării concomitente de produse care conțin sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză).

Conținutul de sorbitol din medicamentele pentru administrare orală, poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală, administrate concomitent.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

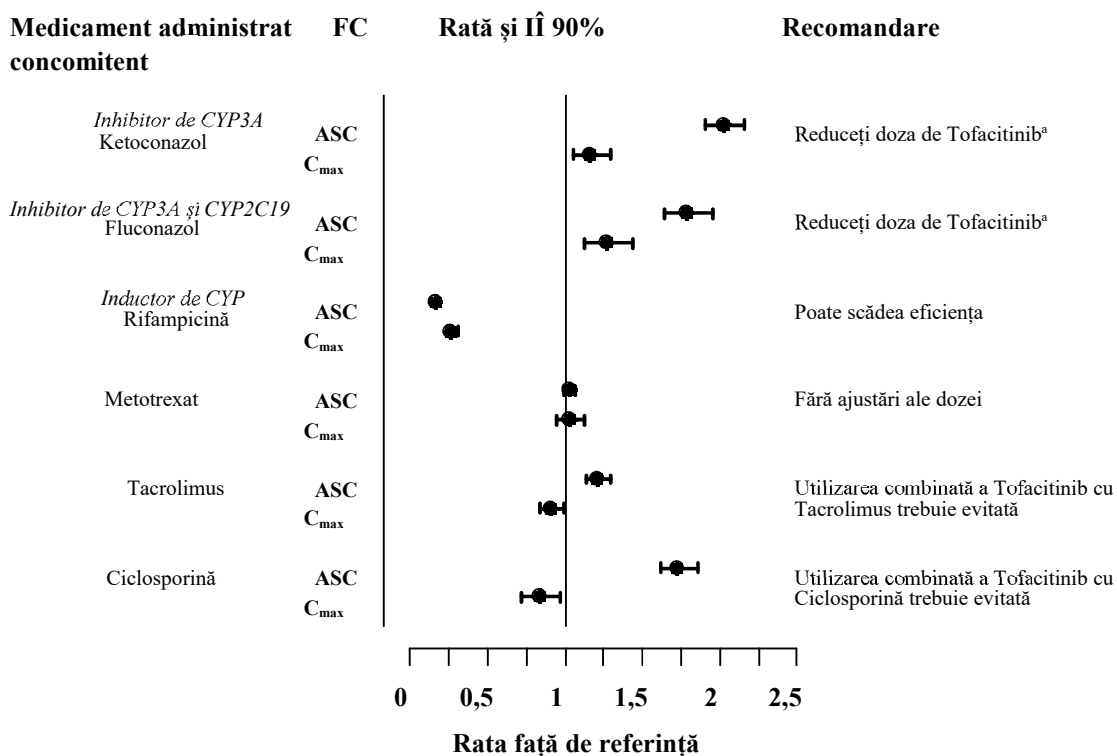
Potențialul altor medicamente de a influența farmacocinetica (FC) tofacitinib

Deoarece tofacitinib este metabolizat de către CYP3A4, este posibilă interacțiunea cu medicamentele care inhibă sau induc CYP3A4. Expunerea la tofacitinib este crescută atunci când este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol) sau atunci când administrarea concomitentă a unuia sau mai multor medicamente determină atât inhibarea moderată a CYP3A4, cât și inhibarea puternică a CYP2C19 (de exemplu, fluconazol) (vezi pct. 4.2).

Expunerea la tofacitinib este scăzută atunci când este administrat concomitent cu inductori puternici ai CYP (de exemplu, rifampicină). Este puțin probabil ca inhibitorii CYP2C19 în monoterapie sau glicoproteina-P să modifice semnificativ FC tofacitinib.

Administrarea concomitentă cu ketoconazol (inhibitor puternic al CYP3A4), fluconazol (inhibitor moderat al CYP3A4 și puternic al CYP2C19), tacrolimus (inhibitor ușor al CYP3A4) și ciclosporină (inhibitor moderat al CYP3A4) a crescut ASC a tofacitinib, în timp ce rifampicina (inductor puternic al CYP) a scăzut ASC a tofacitinib. Administrarea concomitentă a tofacitinib cu inductori puternici ai CYP (de exemplu, rifampicină), poate duce la pierderea răspunsului clinic sau la un răspuns clinic redus (vezi Figura 1). Nu se recomandă administrarea concomitentă a inductorilor puternici de CYP3A4 cu tofacitinib. Administrarea concomitentă cu ketoconazol și fluconazol a crescut C_{max} a tofacitinib, în timp ce tacrolimus, ciclosporina și rifampicina au scăzut C_{max} a tofacitinib. Administrarea concomitentă cu MTX 15-25 mg o dată pe săptămână nu a avut niciun efect asupra FC tofacitinib la pacienții cu PR (vezi Figura 1).

Figura 1. Impactul altor medicamente asupra FC tofacitinib



Notă: grupul de referință este administrarea tofacitinib în monoterapie

^a Doza de tofacitinib trebuie redusă la 5 mg (sub formă de comprimat filmat) o dată pe zi, la pacienții cărora li se administrează 11 mg (sub formă de comprimat cu eliberare prelungită) o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Potențialul tofacitinib de a influența FC altor medicamente

Administrarea concomitentă a tofacitinib nu a avut efect asupra FC contraceptivelor orale, levonorgestrel și etinilestradiol, la voluntarii sănătoși de sex feminin.

La pacienții cu PR, administrarea concomitentă de tofacitinib cu MTX 15-25 mg o dată pe săptămână a scăzut ASC și C_{max} a MTX cu 10% și, respectiv, 13%. Proporția scăderii expunerii la MTX nu justifică modificări ale dozei individualizate de MTX.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate despre utilizarea tofacitinib la femeile gravide. S-a demonstrat că tofacitinib este teratogen la șobolani și iepuri și că afectează nașterea și dezvoltarea peri/postnatală (vezi pct. 5.3).

Ca o măsură de precauție, utilizarea tofacitinib în timpul sarcinii este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu tofacitinib și timp de cel puțin 4 săptămâni după ultima doză.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tofacitinib se secretă în laptele uman. Riscul la copilul alăptat nu poate fi exclus. Tofacitinib a fost secretat în laptele șobolanilor care alăptau (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, utilizarea tofacitinib în timpul alăptării este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii formale privind efectul potențial asupra fertilității umane. Tofacitinib afectează fertilitatea feminină, dar nu afectează fertilitatea masculină la șobolani (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tofacitinib nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Poliartrita reumatoidă

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost infecțiile grave (vezi pct. 4.4). În grupul total de pacienți expuși pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung, cele mai frecvente infecții grave raportate la tofacitinib au fost pneumonie (1,7%), herpes zoster (0,6%), infecții ale tractului urinar (0,4%), celulită (0,4%), diverticulită (0,3%) și apendicită (0,2%). Dintre infecțiile oportuniste, la tofacitinib au fost raportate TBC și alte infecții micobacteriene, cryptococcus, histoplasmoză, candidoză esofagiană, herpes zoster multidermatomal, infecție cu citomegalovirus, infecții cu virus BK și listerioză. Unii pacienți au prezentat mai curând o boală diseminată decât boală localizată. De asemenea, pot să apară alte infecții grave, care nu au fost raportate în studiile clinice (de exemplu, coccidiomicoză).

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul primelor 3 luni în studiile dublu-orb, controlate cu placebo sau MTX au fost cefalee (3,9%), infecții ale tractului respirator superior (3,8%), infecție virală a căilor respiratorii superioare (3,3%), diaree (2,9%), greață (2,7%) și hipertensiune arterială (2,2 %).

Proporția pacienților care au întrerupt permanent tratamentul din cauza reacțiilor adverse în timpul primelor 3 luni ale studiilor dublu-orb, controlate cu placebo sau MTX a fost de 3,8% pentru pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib. Cele mai frecvente infecții care au dus la întreruperea permanentă a tratamentului în timpul primelor 3 luni, în studiile clinice controlate au fost herpes zoster (0,19 %) și pneumonie (0,15 %).

Artrita psoriazică

În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu APs activă tratați cu tofacitinib a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la pacienții cu PR tratați cu tofacitinib.

Spondilita anchilozantă

În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu SA activă tratați cu tofacitinib a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la pacienții cu PR tratați cu tofacitinib.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse enumerate în tabelul de mai jos sunt din studiile clinice efectuate la pacienți cu PR, APs, SA și CU și sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (CASO) și categoriile de frecvență definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 7: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Pneumonie Gripă Herpes zoster Infecție a tractului urinar Sinuzită Bronșită Nazofaringită Faringită	Tuberculoză Diverticulită Pielonefrită Celulită Herpes simplex Gastroenterită virală Infecție virală	Sepsis Urosepsis TBC diseminată Bacteriemie Pneumonie cu <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonie pneumococică Pneumonie bacteriană Infecție cu citomegalovirus Artrită bacteriană	Tuberculoză a sistemului nervos central Meningită criptococică Fasceită necrozantă Encefalită Bacteriemie stafilococică Infecție cu complexul <i>Mycobacterium avium</i> Infecție micobacteriană atipică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Cancer pulmonar Cancere de piele non-melanom	Limfom		
Tulburări hematologice și limfatice	Limfopenie Anemie	Leucopenie Neutropenie			
Tulburări ale sistemului imunitar					Hipersensibilitate* Angioedem* Urticarie*
Tulburări metabolice și de nutriție		Dislipidemie Hiperlipidemie Deshidratare			
Tulburări psihice		Insomnie			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Parestezie			
Tulburări cardiace		Infarct miocardic			
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Tromboembolis m venos**			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Dispnee Congestie a sinusurilor			

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală Vărsături Diaree Greață Gastrită Dispepsie				
Tulburări hepatobiliare		Steatoză hepatică Enzime hepatice crescute Transaminaze crescute Gama-glutamilttransferază crescută	Modificări ale testelor funcției hepatice		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Eritem Prurit			
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Tumefacție articulară Tendinită	Durere musculo-scheletică		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Febră Fatigabilitate			
Investigații diagnostice	Creatin fosfokinaza sangvină crescută	Creatinină sangvină crescută Colesterol sangvin crescut Creștere a lipoproteinei cu densitate scăzută Greutate corporală crescută			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Entorsă ligamentară Întindere musculară			

* Date raportate spontan

**Tromboembolismul venos include EP, TVP și tromboză venoasă retiniană

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tromboembolism venos

Poliartrita reumatoidă

Într-un studiu de mari dimensiuni, randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru supravegherea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular (CV) suplimentar, TEV a fost observat cu o incidență crescută și dependent de doză, la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu inhibitorii de TNF. Majoritatea acestor evenimente au fost grave și unele au dus la deces. Într-o analiză intermediară privind profilul de siguranță, ratele de incidență (ÎI 95%) pentru EP pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și inhibitorii de TNF au fost de 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) și, respectiv, 0,09 (0,02-0,26) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Comparativ cu inhibitorii de TNF, rata hazardului (Hazard Ratio, HR) pentru EP a fost de 5,96 (1,75-20,33) și 2,99 (0,81-11,06) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și, respectiv, tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.1).

Într-o analiză de subgrup la pacienți cu factori de risc pentru TEV din analiza intermediară mai sus menționată din studiu, riscul pentru EP a fost și mai crescut. Comparativ cu inhibitorii de TNF, HR pentru EP a fost de 9,14 (2,11-39,56) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și 3,92 (0,83-18,48) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Spondilita anchilozantă

Nu au existat evenimente TEV, în studiile clinice combinate de fază 2 și fază 3, controlate, randomizate, în care au fost incluși 420 de pacienți (233 pacient-ani perioadă de observație) care au primit tratament cu tofacitinib timp de până la 48 săptămâni.

Infecții

Poliartrita reumatoidă

În studiile clinice controlate de fază 3, ratele de infecție la 0-3 luni în grupurile de tratament cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi (în total 616 pacienți) și 10 mg de două ori pe zi (în total 642 pacienți) administrat în monoterapie, au fost de 16,2% (100 pacienți) și, respectiv, 17,9% (115 pacienți), comparativ cu 18,9% (23 pacienți) în grupul placebo (în total 122 de pacienți). În studiile clinice controlate de fază 3 cu DMARD ca terapie de fond, ratele de infecție la 0-3 luni în grupul de tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (în total 973 pacienți) și 10 mg de două ori pe zi (în total 969 pacienți) plus DMARD, au fost de 21,3% (207 pacienți) și, respectiv, 21,8% (211 pacienți), comparativ cu 18,4% (103 pacienți) în grupul placebo plus DMARD (în total 559 pacienți).

Cele mai frecvente infecții raportate au fost infecții ale tractului respirator superior și nazofaringită (3,7% și, respectiv, 3,2%).

Rata totală de incidență a infecțiilor asociate tratamentului cu tofacitinib, în populația totală de pacienți expuși pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung (în total 4867 pacienți), a fost de 46,1 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani (43,8 și 47,2 pacienți cu evenimente pentru 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi). Pentru pacienții (în total 1750) cu tratament administrat în monoterapie, ratele au fost de 48,9 și 41,9 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani pentru 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. Pentru pacienții (în total 3117) cu DMARD ca terapie de fond, ratele au fost de 41,0 și 50,3 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani pentru 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi.

Spondilita anchilozantă

În studiile clinice combinate de fază 2 și fază 3, în timpul perioadei controlate cu placebo de până la 16 săptămâni, frecvența infecțiilor în grupul de tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (185 de pacienți) a fost de 27,6% iar frecvența în grupul placebo (187 pacienți) a fost de 23,0%. În studiile clinice combinate de fază 2 și fază 3, în rândul celor 316 pacienți tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi pe o perioadă de până la 48 săptămâni, frecvența infecțiilor a fost de 35,1%.

Infecții grave

Poliartrita reumatoidă

În studiile clinice controlate la 6 luni și 24 de luni, rata infecțiilor grave în grupul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi administrat în monoterapie, a fost de 1,7 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. În grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi administrat în monoterapie, rata a fost de 1,6 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani, pentru grupul placebo rata a fost de 0 evenimente la 100 pacient-ani, iar pentru grupul MTX rata a fost de 1,9 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani.

În studiile cu durata de 6, 12 sau 24 de luni, ratele infecțiilor grave în grupurile de tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi plus DMARD, au fost de 3,6 și, respectiv, 3,4 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani, comparativ cu 1,7 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani în grupul placebo plus DMARD.

În populația totală de pacienți expuși pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung, ratele totale ale infecțiilor grave au fost de 2,4 și 3,0 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani pentru grupurile tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. Cele mai frecvente infecții grave au inclus pneumonie, herpes zoster, infecție a tractului urinar, celulită, gastroenterită și diverticulită. Au fost raportate cazuri de infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Spondilita anchilozantă

În studiile clinice combinate de fază 2 și fază 3, în rândul celor 316 pacienți tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi pe o perioadă de până la 48 de săptămâni, a fost raportată o singură infecție gravă (meningită aseptică), rezultând o rată de 0,43 de pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani.

Infecții grave la vârstnici

Din cei 4271 pacienți cu PR care s-au înrolat în studiile I-VI (vezi pct. 5.1), în total 608 pacienți cu PR au avut vârsta de 65 de ani și peste, inclusiv 85 pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste. Frecvența infecțiilor grave în rândul pacienților tratați cu tofacitinib, cu vârsta de 65 de ani și peste a fost mai mare decât cea a pacienților cu vârsta sub 65 de ani (4,8 la 100 pacient-ani, respectiv 2,4 la 100 pacient-ani).

Deoarece, în general, există o incidență mai mare a infecțiilor la grupul de pacienți vârstnici trebuie luate precauții atunci când se tratează vârstnici (vezi pct. 4.4).

Infecții grave dintr-un studiu non-intervențional postautorizare privind profilul de siguranță

Datele provenite dintr-un studiu non-intervențional postautorizare, care a evaluat profilul de siguranță al tofacitinib la pacienții cu PR dintr-un registru (US Corrona) au arătat o rată de incidență a infecțiilor grave, numeric mai mare pentru comprimatul cu eliberare prelungită de 11 mg administrat o dată pe zi, decât pentru comprimatul filmat de 5 mg administrat de două ori pe zi. Ratele brute de incidență (Î 95%) (adică neajustate pentru vârstă sau sex) provenite din datele disponibile pentru fiecare formă farmaceutică la 12 luni de la inițierea tratamentului au fost 3,45 (1,93, 5,69) și 2,78 (1,74, 4,21), iar la 36 de luni au fost 4,71 (3,08, 6,91) și 2,79 (2,01, 3,77) pacienți cu evenimente per 100 pacient-ani, în grupurile de tratament cu 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi și respectiv cu 5 mg comprimat filmat, de două ori pe zi. Rata hazardului neajustată a fost de 1,30 (Î 95%: 0,67, 2,50) la 12 luni și 1,93 (Î 95%: 1,15, 3,24) la 36 de luni pentru doza de 11 mg cu eliberare prelungită, o dată pe zi, comparativ cu doza de 5 mg comprimat filmat, de două ori pe zi. Datele se bazează pe un număr mic de pacienți cu evenimente observați, cu intervale de încredere relativ ample și o perioadă de urmărire limitată.

Reactivarea virală

Pacienții tratați cu tofacitinib care sunt japonezi sau coreeni, sau pacienții cu PR cu evoluție îndelungată, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe DMARD biologice, sau pacienții cu un NAL mai mic de 1000 celule/mm³, sau pacienți tratați cu 10 mg de două ori pe zi pot avea un risc crescut de herpes zoster (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani sau peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, a fost observată o creștere a evenimentelor de tip herpes zoster, la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF. Ratele de incidență (ÎI 95%) pentru herpes zoster pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și inhibitori de TNF au fost de 3,75 (3,22, 4,34), 3,94 (3,38, 4,57) și respectiv 1,18 (0,90, 1,52) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani.

Teste de laborator

Limfocite

În studiile clinice controlate efectuate pentru PR, scăderile confirmate ale NAL sub 500 celule/mm³ au avut loc la 0,3% dintre pacienți și pentru NAL între 500 și 750 celule/mm³ la 1,9% dintre pacienți, pentru dozele combinate de 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi.

În grupul de pacienți cu PR pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung, scăderile confirmate ale NAL sub 500 celule/mm³ au avut loc la 1,3% dintre pacienți și pentru NAL între 500 și 750 celule/mm³ la 8,4% dintre pacienți, pentru dozele combinate de 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi.

NAL confirmat mai mic de 750 celule/mm³ a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave (vezi pct. 4.4).

Neutrofile

În studiile clinice controlate efectuate pentru PR, scăderile confirmate ale NAN sub 1000 celule/mm³ au avut loc la 0,08% dintre pacienți pentru dozele combinate de 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi. Nu au existat scăderi confirmate ale NAN sub 500 celule/mm³ observate în orice grup de tratament. Nu a existat o relație clară între neutropenie și apariția infecțiilor grave.

În grupul de pacienți cu PR pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung, modelul și incidența scăderilor confirmate ale NAN au rămas concordante cu ceea ce s-a observat în studiile clinice controlate (vezi pct. 4.4).

Trombocite

Pacienții incluși în studiile clinice controlate de fază 3 (PR, APs, SA) trebuiau să aibă un număr de trombocite ≥ 100000 celule/mm³ pentru a fi eligibili pentru înrolare, prin urmare, nu există informații disponibile pentru pacienții cu un număr de trombocite < 100000 celule/mm³ înainte de începerea tratamentului cu tofacitinib.

Teste ale enzimelor hepatice

La pacienții cu PR au fost observate mai puțin frecvent creșteri confirmate ale enzimelor hepatice mai mari de 3 ori decât limita superioară a normalului (3x LSN). La acei pacienți, care prezentau o creștere a enzimelor hepatice, modificarea regimului de tratament, cum sunt reducerea dozei de DMARD concomitent, întreruperea tofacitinib sau reducerea dozei de tofacitinib, a determinat scăderea sau normalizarea enzimelor hepatice.

În etapa controlată a studiului pentru PR de fază 3, cu administrarea tratamentului în monoterapie (0-3 luni) (studiul I, vezi pct. 5.1) au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 1,65%, 0,41% și 0% dintre pacienții care primeau placebo, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. În acest studiu au fost observate creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN la 1,65%, 0,41% și 0% dintre pacienții care primeau placebo, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi.

În studiul pentru PR de fază 3, cu administrarea tratamentului în monoterapie (0-24 luni) (studiul VI, vezi pct. 5.1) au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 7,1%, 3,0% și 3,0% dintre pacienții care primeau MTX, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. În acest studiu, au fost observate creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN la 3,3%, 1,6% și 1,5% dintre pacienții care primeau MTX, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi.

În etapa controlată a studiilor pentru PR de fază 3 cu DMARD ca terapie de fond (0-3 luni) (studiile II-V, vezi pct. 5.1), au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 0,9%, 1,24% și 1,14% dintre pacienții care primeau placebo, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. În aceste studii, au fost observate creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN la 0,72%, 0,5% și 0,31% dintre pacienții care primeau placebo, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi.

În studiile pentru PR de extensie pe termen lung, la pacienții tratați cu tofacitinib în monoterapie au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 1,1% și, respectiv, 1,4% dintre pacienții care primeau tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg, de două ori pe zi. Creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN au fost observate la < 1,0% din ambele grupuri, tratate cu tofacitinib 5 mg și 10 mg, de două ori pe zi.

În studiile pentru PR de extensie pe termen lung, la pacienții tratați cu DMARD ca terapie de fond au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 1,8% și, respectiv, 1,6% dintre pacienții care primeau tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg, de două ori pe zi. Creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN au fost observate la < 1,0% din ambele grupuri, tratate cu tofacitinib 5 mg și 10 mg, de două ori pe zi.

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani sau peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, au fost observate creșteri ale ALT mai mari sau egale cu 3x LSN la 6,01%, 6,54% și 3,77% dintre pacienții care primeau tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și respectiv inhibitori de TNF. Au fost observate creșteri ale AST mai mari sau egale cu 3x LSN la 3,21%, 4,57% și 2,38% dintre pacienții care primeau tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și respectiv inhibitori de TNF.

Lipide

Creșterile parametrilor lipidici (colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride) au fost evaluate prima dată la 1 lună după inițierea tofacitinib, în studiile clinice dublu-orb controlate, care au inclus pacienți cu PR. Creșterile au fost observate în acest moment al studiului și au rămas stabile ulterior.

Modificările parametrilor lipidici față de momentul inițial până la sfârșitul studiului (6-24 de luni) în studiile clinice controlate, care au inclus pacienți cu PR, sunt rezumate mai jos:

- LDL colesterol mediu a crescut cu 15% în grupul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 20% în grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în luna 12 și a crescut cu 16% în grupul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 19% în grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în luna 24.
- HDL colesterol mediu a crescut cu 17% în grupul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 18% în grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în luna 12 și a crescut cu 19% în grupul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 20% în grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în luna 24.

După întreruperea tratamentului cu tofacitinib, valorile lipidelor au revenit la cele de la momentul inițial.

Ratele medii LDL colesterol/HDL colesterol și apolipoproteina B (ApoB)/ApoA1 au fost în esență neschimbate la pacienții tratați cu tofacitinib.

Într-un studiu clinic controlat, pentru PR, creșterile LDL colesterolului și ApoB au scăzut până la valorile dinaintea tratamentului, ca răspuns la tratamentul cu statine.

În grupul de pacienți cu PR pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung, creșterea parametrilor lipidici a rămas concordantă cu ceea ce s-a observat în studiile clinice controlate.

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani sau peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, modificările parametrilor lipidici din momentul inițial până la 24 de luni sunt rezumate mai jos:

- Valorile medii ale LDL colesterol au crescut cu 13,80%, 17,04% și 5,50% la pacienții care primeau tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și respectiv inhibitori de TNF, în luna 12. În luna 24, creșterea a fost de 12,71%, 18,14% și respectiv 3,64%,
- Valorile medii ale HDL colesterol au crescut cu 11,71%, 13,63% și 2,82% la pacienții care primeau tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și respectiv inhibitori de TNF, în luna 12. În luna 24, creșterea a fost de 11,58%, 13,54% și respectiv 1,42%.

Infarct miocardic

Poliartrită reumatoidă

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, ratele de incidență (ÎI 95 %) pentru infarctul miocardic non-fatal pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și inhibitori de TNF au fost de 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) și, respectiv, 0,16 (0,07, 0,31) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Au fost raportate puține cazuri de infarct miocardic fatal, cu rate similare la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu inhibitorii de TNF (vezi pct. 4.4 și 5.1). Studiul a necesitat urmărirea a cel puțin 1.500 de pacienți timp de 3 ani.

Neoplazii, altele decât CPNM

Poliartrită reumatoidă

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, ratele de incidență (ÎI 95 %) pentru cancerul pulmonar pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și inhibitori de TNF au fost de 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) și, respectiv, 0,13 (0,05, 0,26) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani (vezi pct. 4.4 și 5.1). Studiul a necesitat urmărirea a cel puțin 1.500 de pacienți timp de 3 ani.

Ratele de incidență (ÎI 95 %) pentru limfom pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și inhibitori de TNF au fost de 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) și, respectiv, 0,02 (0,00, 0,10) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru semne și simptome ale reacțiilor adverse. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu tofacitinib. Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere.

Datele farmacocinetice incluzând o doză unică, mai mică sau egală cu 100 mg, administrată la voluntari sănătoși au arătat că este de așteptat ca mai mult de 95% din doza administrată să fie eliminată în interval de 24 de ore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA29

Mecanism de acțiune

Tofacitinib este un inhibitor puternic și selectiv al familiei JAK. În teste enzimactice, tofacitinib inhibă JAK1, JAK2, JAK3 și într-o măsură mai mică TyK2. Pe de altă parte, tofacitinib are un grad mare de selectivitate împotriva altor kinaze ale genomului uman. În celulele umane, tofacitinib inhibă preferențial semnalizarea prin receptorii heterodimerici ai citokinelor care asociază cu JAK3 și/sau JAK1, cu selectivitate funcțională față de receptorii citokinelor care semnalizează prin intermediul perechilor de JAK2. Inhibarea JAK1 și JAK3 de către tofacitinib atenuează semnalizarea interleukinelor (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) și interferonilor tip I și tip II, ceea ce duce la modularea răspunsului imun și inflamator.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu PR, tratamentul de până la 6 luni cu tofacitinib a fost asociat cu reduceri dependente de doză ale celulelor circulante natural killer (NK) CD16/56+, reducerile maxime fiind estimate ca având loc la aproximativ 8-10 săptămâni după inițierea tratamentului. Aceste modificări s-au soluționat în general în interval de 2-6 săptămâni după întreruperea tratamentului. Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu creșteri dependente de doză ale numărului de celule B. Modificările numărului de limfocite-T circulante și ale subgrupurilor de limfocite-T (CD3+, CD4+ și CD8+) au fost mici și inconsecvente.

În urma tratamentului pe termen lung (durata mediană a tratamentului cu tofacitinib de aproximativ 5 ani), numărul de CD4+ și CD8+ a arătat reduceri mediane de 28% și respectiv 27% față de momentul inițial. În contrast cu scăderea observată după dozajul pe termen scurt, numărul de celule natural killer CD16/56+ a arătat o creștere mediană de 73% față de momentul inițial. Numărul de celule B CD19+ nu a prezentat creșteri suplimentare după tratamentul pe termen lung cu tofacitinib. Toate aceste modificări ale subgrupurilor de limfocite au revenit spre valoarea inițială după întreruperea temporară a tratamentului. Nu a existat nicio dovadă a unei legături între infecțiile grave sau oportuniste sau herpes zoster și numărul de limfocite din subgrupuri (vezi pct. 4.2 pentru monitorizarea numărului absolut de limfocite).

Modificările concentrațiilor serice totale ale IgG, IgM și IgA în decursul a 6 luni cu doze de tofacitinib la pacienți cu PR au fost mici, nedependente de doză și similare cu cele prezente la placebo, indicând o lipsă a supresiei umorale sistemice.

După inițierea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu PR, au fost observate scăderi rapide ale proteinei C-reactive (CRP), care s-au menținut pe durata dozajului. Modificările CRP observate în timpul tratamentului cu tofacitinib nu sunt complet reversibile în interval de 2 săptămâni după întrerupere, indicând o durată mai mare a activității farmacodinamice comparativ cu timpul de înjumătățire plasmatică.

Studii cu vaccinuri

Într-un studiu clinic controlat care a inclus pacienți cu PR, care au început tratamentul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi sau placebo, numărul de pacienți care au răspuns la vaccinul gripal a fost similar în ambele grupuri: tofacitinib (57%) și placebo (62%). Pentru vaccinul pneumococic

polizaharidic, numărul de pacienți care au răspuns a fost după cum urmează: 32% la pacienții care primeau atât tofacitinib, cât și MTX; 62% pentru tofacitinib în monoterapie; 62% pentru MTX în monoterapie și 77% pentru placebo. Semnificația clinică a acestui fapt este necunoscută; totuși, rezultate similare au fost obținute într-un studiu separat cu vaccinuri, cu vaccinurile gripal și pneumococic polizaharidic, la pacienți care primeau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, pe termen lung.

A fost efectuat un studiu controlat care a inclus pacienți cu PR și MTX ca terapie de fond, imunizați cu un vaccin herpetic cu virus viu atenuat, cu 2 până la 3 săptămâni înainte de inițierea unui tratament de 12 săptămâni cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau placebo. La 6 săptămâni au fost observate dovezi de răspunsuri umorale și mediate celular la VZV, atât la pacienții tratați cu tofacitinib, cât și la cei tratați cu placebo. Aceste răspunsuri au fost similare cu cele observate la voluntarii sănătoși cu vârsta de 50 de ani și peste. Un pacient fără antecedente anterioare de infecție de tip varicelă și fără anticorpi anti-varicelă la momentul inițial, a prezentat diseminarea tulpinii de varicelă din vaccin la 16 zile după vaccinare. Tofacitinib a fost întrerupt și pacientul s-a recuperat după tratament cu dozele standard de medicament antiviral. Acest pacient a dezvoltat ulterior un răspuns umoral și celular intens, deși întârziat, la vaccin (vezi pct. 4.4).

Eficiență și siguranță clinică

Poliartrita reumatoidă

Eficiența și profilul de siguranță al tofacitinib comprimate filmate au fost evaluate în 6 studii multicentrice, randomizate, controlate dublu-orb, care au inclus pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani, cu PR activă diagnosticată în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR). Tabelul 8 oferă informații referitoare la concepția relevantă a studiului și la caracteristicile populației.

Tabelul 8: Studiile clinice de fază 3 cu doze de tofacitinib de 5 mg și 10 mg, de două ori pe zi, la pacienți cu PR

Studii	Studiul I (ORAL Solo)	Studiul II (ORAL Sync)	Studiul III (ORAL Standard)	Studiul IV (ORAL Scan)	Studiul V (ORAL Step)	Studiul VI (ORAL Start)	Studiul VII (ORAL Strategy)
Populații	DMARD-RI	DMARD-RI	MTX-RI	MTX-RI	TNFi-RI	MTX-netratați anterior ^a	MTX-RI
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Tratament de fond	Niciunul ^b	DMARDcs	MTX	MTX	MTX	Niciunul ^b	3 grupuri de studiu paralele: <ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib în monoterapie • Tofacitinib+MTX • ADA+MTX
Caracteristici cheie	Monoterapie	Diferite DMARDcs	Control activ (ADA)	Evaluare radiologică	TNFi-RI	Monoterapie, comparator activ (MTX), evaluare radiologică	Tofacitinib cu și fără MTX în comparație cu ADA + MTX
Număr de pacienți tratați	610	792	717	797	399	956	1146
Durata totală a studiului	6 luni	1 an	1 an	2 ani	6 luni	2 ani	1 an
Criterii finale principale asociate de evaluare a eficienței ^c	Luna 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSH) < 2,6	Luna 6: ACR20 DAS28-4(VSH) < 2,6 Luna 3: HAQ-DI	Luna 6: ACR20 DAS28-4(VSH) < 2,6 Luna 3: HAQ-DI	Luna 6: ACR20 mTSS DAS28-4(VSH) < 2,6 Luna 3: HAQ-DI	Luna 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSH) < 2,6	Luna 6: mTSS ACR70	Luna 6: ACR50

Studii	Studiul I (ORAL Solo)	Studiul II (ORAL Sync)	Studiul III (ORAL Standard)	Studiul IV (ORAL Scan)	Studiul V (ORAL Step)	Studiul VI (ORAL Start)	Studiul VII (ORAL Strategy)
Timp de salvare obligatorie de la placebo la tofacitinib 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi	Luna 3	Luna 6 (pacienții din grupul placebo cu < 20% îmbunătățire pentru articulațiile tumefiate și dureroase au fost trecuți pe tratament cu tofacitinib în luna 3)			Luna 3	NC	NC

^a ≤3 doze săptămânale (MTX-netratați anterior).

^b Antimalaricele au fost permise.

^c Criterii finale principale asociate de evaluare: modificarea medie față de momentul inițial a mTSS; procent de subiecți care ating răspunsurile ACR20 sau ACR70; modificarea medie față de momentul inițial a HAQ-DI; procent de subiecți care ating un DAS28-4(VSH) < 2,6 (remisie).

mTSS=Scorul Sharp Total modificat, ACR20(70)=îmbunătățire ≥ 20% (≥ 70%) conform Colegiului American de Reumatologie, DAS28=Scorul de activitate a bolii 28 de articulații, VSH=Viteza de sedimentare a hematiilor, HAQ-DI=Chestionarul de evaluare a stării de sănătate - indicele de dizabilitate, DMARD=medicament antireumatic modificator al bolii, RI=pacient cu răspuns inadecvat, DMARDcs=DMARD convențional sintetic, TNFi=inhibitor al factorului de necroză tumorală, NC=Nu este cazul, ADA=adalimumab, MTX=metotrexat.

Răspunsul clinic

Răspuns ACR

Procentajele de pacienți tratați cu tofacitinib care au atins răspunsuri ACR20, ACR50 și ACR70 în studiile ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start și ORAL Strategy sunt prezentate în Tabelul 9. În toate studiile, pacienții tratați fie cu 5 mg sau 10 mg tofacitinib de două ori pe zi au avut rate de răspuns ACR20, ACR50 și ACR70 semnificative statistic în luna 3 și luna 6, față de pacienții tratați cu placebo (sau față de cei tratați cu MTX în ORAL Start).

Pe durata studiului ORAL Strategy, răspunsul la tratamentul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX a fost numeric similar comparativ cu cel la tratamentul cu adalimumab 40 mg + MTX și amândouă au fost numeric mai mari decât răspunsul la tratamentul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Efectul tratamentului a fost similar la pacienți, independent de statusul factorului reumatoid, vârstă, sex, rasă sau starea bolii. Timpul până la debutul răspunsului a fost rapid (încă din săptămâna 2 în studiile ORAL Solo, ORAL Sync și ORAL Step), iar dimensiunea răspunsului a continuat să se îmbunătățească cu durata tratamentului. La fel ca în cazul răspunsului ACR total la pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi, fiecare dintre componentele răspunsului ACR a fost îmbunătățită în mod constant față de momentul inițial, incluzând: numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, evaluarea globală efectuată de către pacient și medic, scorurile indicelui de dizabilitate, evaluarea durerii și a CRP comparativ cu pacienții care au primit placebo plus MTX sau alte DMARD în toate studiile.

Tabelul 9: Proportie (%) de pacienti cu un raspuns ACR

ORAL Solo: pacienti cu raspuns inadecvat la DMARD					
Criteriul final de evaluare	Timp	Placebo N=122	Tofacitinib 5 mg de doua ori pe zi, in monoterapie N=241		Tofacitinib 10 mg de doua ori pe zi, in monoterapie N=243
ACR20	Luna 3	26	60***		65***
	Luna 6	NC	69		71
ACR50	Luna 3	12	31***		37***
	Luna 6	NC	42		47
ACR70	Luna 3	6	15*		20***
	Luna 6	NC	22		29
ORAL Sync: pacienti cu raspuns inadecvat la DMARD					
Criteriul final de evaluare	Timp	Placebo + DMARD N=158	Tofacitinib 5 mg de doua ori pe zi + DMARD N=312		Tofacitinib 10 mg de doua ori pe zi + DMARD N=315
ACR20	Luna 3	27	56***		63***
	Luna 6	31	53***		57***
	Luna 12	NC	51		56
ACR50	Luna 3	9	27***		33***
	Luna 6	13	34***		36***
	Luna 12	NC	33		42
ACR70	Luna 3	2	8**		14***
	Luna 6	3	13***		16***
	Luna 12	NC	19		25
ORAL Standard: pacienti cu raspuns inadecvat la MTX					
Criteriul final de evaluare	Timp	Placebo N=105	Tofacitinib de doua ori pe zi + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX N=199
ACR20			5 mg N=198	10 mg N=197	
	Luna 3	26	59***	57***	56***
	Luna 6	28	51***	51***	46**
	Luna 12	NC	48	49	48
ACR50	Luna 3	7	33***	27***	24***
	Luna 6	12	36***	34***	27**
	Luna 12	NC	36	36	33
ACR70	Luna 3	2	12**	15***	9*
	Luna 6	2	19***	21***	9*
	Luna 12	NC	22	23	17

ORAL Scan: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX				
Criteriul final de evaluare	Timp	Placebo + MTX N=156	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX N=316	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX N=309
ACR20	Luna 3	27	55***	66***
	Luna 6	25	50***	62***
	Luna 12	NC	47	55
	Luna 24	NC	40	50
ACR50	Luna 3	8	28***	36***
	Luna 6	8	32***	44***
	Luna 12	NC	32	39
	Luna 24	NC	28	40
ACR70	Luna 3	3	10**	17***
	Luna 6	1	14***	22***
	Luna 12	NC	18	27
	Luna 24	NC	17	26
ORAL Step: pacienți cu răspuns inadecvat la inhibitor de TNF				
Criteriul final de evaluare	Timp	Placebo + MTX N=132	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX N=133	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX N=134
ACR20	Luna 3	24	41*	48***
	Luna 6	NC	51	54
ACR50	Luna 3	8	26***	28***
	Luna 6	NC	37	30
ACR70	Luna 3	2	14***	10*
	Luna 6	NC	16	16
ORAL Start: netratați anterior cu MTX				
Criteriul final de evaluare	Timp	MTX N=184	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi în monoterapie N=370	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în monoterapie N=394
ACR20	Luna 3	52	69***	77***
	Luna 6	51	71***	75***
	Luna 12	51	67**	71***
	Luna 24	42	63***	64***
ACR50	Luna 3	20	40***	49***
	Luna 6	27	46***	56***
	Luna 12	33	49**	55***
	Luna 24	28	48***	49***
ACR70	Luna 3	5	20***	26***
	Luna 6	12	25***	37***
	Luna 12	15	28**	38***
	Luna 24	15	34***	37***

ORAL Strategy: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX				
Criteriul final de evaluare	Timp	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=384	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX N=376	Adalimumab + MTX N=386
ACR20	Luna 3	62,50	70,48†	69,17
	Luna 6	62,84	73,14†	70,98
	Luna 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Luna 3	31,51	40,96†	37,31
	Luna 6	38,28	46,01†	43,78
	Luna 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Luna 3	13,54	19,41†	14,51
	Luna 6	18,23	25,00†	20,73
	Luna 12	21,09	28,99†	25,91

*p < 0,05

**p < 0,001

***p < 0,0001 față de placebo (față de MTX pentru ORAL Start)

†p<0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX față de tofacitinib 5 mg pentru ORAL Strategy (valorile p normale fără ajustări pentru comparații multiple)

QOW=la fiecare două săptămâni, N=număr de subiecți analizați, ACR20/50/70=îmbunătățire ≥ 20, 50, 70% a scorului Colegiului American de Reumatologie, NC=nu este cazul ; MTX=metotrexat.

Răspunsul DAS28-4(VSH)

Pacienții din studiile de fază 3 au avut un scor mediu de activitate a bolii (DAS28-4[VSH]) de 6,1-6,7 la momentul inițial. Au fost observate reduceri semnificative ale DAS28-4(VSH) față de momentul inițial (îmbunătățire medie), de 1,8-2,0 și 1,9-2,2 la pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi, comparativ cu pacienții tratați cu placebo (0,7-1,1) în luna 3. Proporția de pacienți care au atins o remisie clinică DAS28 (DAS28-4(VSH) < 2,6) în ORAL Step, ORAL Sync și ORAL Standard este prezentată în Tabelul 10.

Tabelul 10: Număr (%) de subiecți care ating remisia DAS28-4(VSH) < 2,6 în lunile 3 și 6

	Timp	N	%
ORAL Step: pacienți cu răspuns inadecvat la inhibitorul TNF			
Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX	Luna 3	133	6
Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX	Luna 3	134	8*
Placebo + MTX	Luna 3	132	2
ORAL Sync : pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD			
Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Luna 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi	Luna 6	315	11***
Placebo	Luna 6	158	3
ORAL Standard : pacienți cu răspuns inadecvat la MTX			
Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX	Luna 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX	Luna 6	197	11***
Adalimumab 40 mg s.c. QOW + MTX	Luna 6	199	6*
Placebo + MTX	Luna 6	105	1

*p < 0,05,***p < 0,0001 față de placebo, s.c.=subcutanat, QOW=la fiecare două săptămâni, N=număr de subiecți analizați, DAS28=Scorul de activitate a bolii 28 de articulații, VSH=viteza de sedimentare a hematiilor.

Răspuns radiografic

În ORAL Scan și ORAL Start, inhibarea progresiei deteriorării structurale a articulației a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare medie față de momentul inițial în mTSS și componentele sale, scorul de eroziune și scorul de îngustare a spațiului articular (JSN), în lunile 6 și 12.

În ORAL Scan, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi plus MTX ca terapie de fond a determinat o inhibare semnificativ mai mare a progresiei deteriorării structurale comparativ cu placebo plus MTX în lunile 6

și 12. Atunci când a fost administrat în doză de 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib plus MTX a prezentat efecte similare asupra progresiei medii a deteriorării structurale (nesemnificativă statistic). Analiza scorurilor de eroziune și JSN a fost concordantă cu rezultatele totale.

În grupul placebo plus MTX, 78% dintre pacienți nu au avut nicio progresie radiografică (modificare mTSS mai mică sau egală cu 0,5) în luna 6 comparativ cu 89% și 87% dintre pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg sau, respectiv, 10 mg (plus MTX) de două ori pe zi (ambele semnificative statistic față de placebo plus MTX).

În ORAL Start, tofacitinib în monoterapie a determinat o inhibare semnificativ mai mare a progresiei deteriorării structurale, comparativ cu MTX în lunile 6 și 12, așa cum se prezintă în Tabelul 11, ceea ce a fost de asemenea menținut și în luna 24. Analizele scorurilor de eroziune și JSN au fost concordante cu rezultatele generale.

În grupul MTX, 70% dintre pacienți nu au avut nicio progresie radiografică în luna 6 comparativ cu 83% și 90% dintre pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg sau, respectiv, 10 mg de două ori pe zi, ambele semnificative față de MTX.

Tabelul 11: Modificări radiografice în lunile 6 și 12

	ORAL Scan: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX				
	Placebo + MTX N=139 Media (DS)^a	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX N=277 Media (DS)^a	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX Diferența medie față de placebo^b (Î)	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX N=290 Media (DS)^a	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX Diferența medie față de placebo^b (Î)
mTSS ^c					
Momentul inițial	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Luna 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8; 0,0)
Luna 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
	ORAL Start: netratați anterior cu MTX				
	MTX N=168 Media (DS)^a	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=344 Media (DS)^a	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi Diferența medie față de MTX^d (Î)	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=368 Media (DS)^a	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi Diferența medie față de MTX^d (Î)
mTSS ^c					
Momentul inițial	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Luna 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Luna 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

^a DS = Deviație standard

^b Diferența dintre media celor mai mici pătrate: tofacitinib minus placebo (Î 95% = 95% interval de încredere)

^c Datele din luna 6 și luna 12 sunt modificări medii față de momentul inițial

^d Diferența dintre media celor mai mici pătrate: tofacitinib minus MTX (Î 95% = 95% interval de încredere)

Răspunsul funcției fizice și rezultate legate de starea de sănătate

Tofacitinib, în monoterapie sau în combinație cu MTX, a evidențiat îmbunătățiri ale funcției fizice, așa cum a fost măsurată cu HAQ-DI. Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi, au prezentat o îmbunătățire a funcției fizice semnificativ mai mare față de momentul inițial, comparativ cu placebo în luna 3 (studiile ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard și ORAL Step) și în luna 6 (studiile ORAL Sync și ORAL Standard). Pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi, au prezentat o îmbunătățire a funcției fizice semnificativ mai mare comparativ cu

placebo, încă din săptămâna 2 în ORAL Solo și ORAL Sync. Modificările HAQ-DI față de momentul inițial în studiile ORAL Standard, ORAL Step și ORAL Sync sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12: Modificarea mediei LS față de momentul inițial în HAQ-DI în luna 3

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: pacienți cu răspuns inadecvat la inhibitorul TNF			
N=118	N=117	N=125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + DMARD	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + DMARD	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + DMARD	
ORAL Sync: pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD			
N=147	N=292	N=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** $p < 0,0001$, tofacitinib față de placebo + MTX, LS = cele mai mici pătrate, N = număr de pacienți, QOW = o dată la două săptămâni, NA = nu este cazul, HAQ-DI = Chestionarul de evaluare a stării de sănătate - indicele de dizabilitate

Calitatea vieții legată de starea de sănătate a fost evaluată cu Formularul scurt al chestionarului de sănătate (SF-36). Pacienții care au primit tofacitinib, fie 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi, au avut o îmbunătățire semnificativ mai mare față de momentul inițial, comparativ cu placebo în toate cele 8 domenii, precum și în scorurile de sinteză ale componentei fizice și ale componentei mentale în luna 3 în ORAL Solo, ORAL Scan și ORAL Step. În ORAL Scan, la pacienții tratați cu tofacitinib îmbunătățirile medii ale SF-36 au fost menținute 12 luni.

Îmbunătățirea referitoare la oboseală a fost evaluată cu scorul evaluării funcționale a terapiei pentru o boală cronică-oboasă (FACIT-F) în luna 3, în toate studiile. Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi, au prezentat o reducere semnificativ mai mare a oboselii față de momentul inițial comparativ cu placebo, în toate cele 5 studii. În ORAL Standard și ORAL Scan, la pacienții tratați cu tofacitinib, îmbunătățirile medii ale FACIT-F au fost menținute pentru 12 luni.

Îmbunătățirea calității somnului a fost evaluată utilizând măsurătoarea scorurilor de sinteză pentru indicii tulburărilor de somn I și II din Studiul privind rezultatele medicale pentru tulburări de somn (MOS-Sleep) în luna 3, în toate studiile. Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi, au prezentat o îmbunătățire semnificativ mai mare față de momentul inițial pentru ambele scoruri, comparativ cu placebo, în ORAL Sync, ORAL Standard și ORAL Scan. În ORAL Standard și ORAL Scan, îmbunătățirile medii ale ambelor scoruri au fost menținute pentru 12 luni la pacienții tratați cu tofacitinib.

Menținerea răspunsurilor clinice

Menținerea efectului a fost evaluată cu ratele de răspuns ACR20, ACR50, ACR70, în studii cu o durată de până la doi ani. Modificările scorurilor medii HAQ-DI și DAS28-4(VSH) au fost menținute în ambele grupuri de tratament cu tofacitinib, până la sfârșitul studiilor.

Dovada persistenței eficienței tratamentului cu tofacitinib pentru o durată de până la 5 ani, reiese de asemenea din datele dintr-un studiu randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani sau peste și care

aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, precum și din studiile în regim deschis de monitorizare pe termen lung, de până la 8 ani.

Date controlate pe termen lung, privind profilul de siguranță

Studiul ORAL Surveillance (A3921133) a fost un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, controlat activ, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru supravegherea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar (factorii de risc CV definiți ca: fumător curent de țigarete, diagnostic de hipertensiune arterială, diabet zaharat, antecedente familiale de boală coronariană prematură, antecedente de boală arterială coronariană, inclusiv antecedente de proceduri de revascularizare, bypass de artere coronare, infarct miocardic, stop cardiac, angină pectorală instabilă, sindrom coronarian acut și prezența de boală extra-articulară asociată cu PR, de exemplu noduli, sindrom Sjögren, anemia din bolile cronice, manifestări pulmonare). Pacienții trebuiau să fie în tratament cu o doză stabilă de metotrexat la intrarea în studiu; ajustarea dozei a fost permisă în timpul studiului.

Pacienții au fost randomizați în regim deschis în grupurile cu administrare de tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau un inhibitor de TNF (inhibitorul de TNF a fost fie etanercept 50 mg o dată pe săptămână, fie adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni) într-un raport 1:1:1. Criteriile finale principale asociate de evaluare au fost malignitățile atribuite excluzând CPNM și evenimentele adverse cardiovasculare majore atribuite (MACE); incidența cumulată și evaluarea statistică a criteriilor finale de evaluare au fost făcute în regim orb. Studiul fiind unul potențat de eveniment a necesitat, de asemenea, cel puțin 1500 de pacienți care să fie urmăriți timp de 3 ani. Tratamentul de studiu cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a fost oprit și pacienții au fost trecuți la doza de 5 mg administrată de două ori pe zi, din cauza semnalării unor evenimente tromboembolice venoase (TEV), dependente de doză. În cazul pacienților din grupul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi, datele colectate înainte și după schimbarea dozei au fost analizate în grupul de tratament în care au fost randomizați inițial.

Studiul nu a îndeplinit criteriul de non-inferioritate pentru comparația primară dintre dozele combinate de tofacitinib și inhibitori de TNF, întrucât limita superioară a ÎI 95 % pentru HR a depășit criteriul de non-inferioritate prestabilit de 1,8 pentru MACE atribuite și malignități atribuite, altele decât CPNM.

Rezultatele finale sunt prezentate mai jos pentru MACE, infarct miocardic, malignități, altele decât CPNM, cancer pulmonar și limfom, pentru fiecare grup de tratament randomizat. Sunt furnizate rezultate intermediare ale analizei privind profilul de siguranță (2019) pentru TEV, infecții grave și mortalitate.

MACE (inclusiv infarct miocardic)

La pacienții tratați cu tofacitinib s-a observat o creștere a ratei infarctului miocardic non-fatal comparativ cu pacienții tratați cu inhibitor de TNF.

Tabelul 13: Rata de incidență și rata hazardului pentru MACE și infarct miocardic

	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi^a	Tofacitinib Doze combinate^b	Inhibitor de TNF (TNFi)
MACE^c				
RI (ÎI 95 %) la 100 pacient-ani	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
HR (ÎI 95 %) versus inhibitor de TNF	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
IM fatal^c				
RI (ÎI 95 %) la 100 pacient-ani	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (ÎI 95 %) versus inhibitor de TNF	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	

IM non-fatal^c				
RI (Î 95 %) la 100 pacient-ani	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
HR (Î 95 %) versus inhibitor de TNF	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	

^a Grupul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi include date de la pacienți care au trecut de la tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi la tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi ca urmare a unei modificări a protocolului de studiu.

^b Doze combinate de tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și tofacitinib 10 mg de două ori pe zi.

^c Pe baza evenimentelor care au apărut în timpul tratamentului sau în decurs de 60 de zile de la întreruperea tratamentului.

Abrevieri: MACE = evenimente adverse cardiovasculare majore, IM = infarct miocardic, TNF = factor de necroză tumorală, RI = rată de incidență, HR = rata hazardului, Î = interval de încredere, PY = pacient-ani, Inf = infinit

Următorii factori predictivi pentru dezvoltarea IM (fatal și non-fatal) au fost identificați utilizând un model Cox multivariat cu selecție inversă: vârsta ≥ 65 de ani, bărbat, status de fumător actual sau în trecut, antecedente de diabet și antecedente de boală arterială coronariană (care include infarct miocardic, boală coronariană, angină pectorală stabilă sau proceduri de arteră coronară) (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Neoplazii

La pacienții tratați cu tofacitinib s-a observat o creștere a ratei neoplaziilor, altele decât CPNM, în special a cancerului pulmonar și a limfomului, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitor de TNF.

Tabelul 14: Rata de incidență și rata hazardului pentru neoplazii, altele decât CPNM^a

	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi^b	Tofacitinib Doze combinate^c	Inhibitor de TNF (TNFi)
Neoplazii, altele decât CPNM				
RI (Î 95 %) la 100 pacient-ani	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
HR (Î 95 %) versus inhibitor de TNF	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Cancer pulmonar				
RI (Î 95 %) la 100 pacient-ani	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
HR (Î 95 %) versus inhibitor de TNF	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Limfom				
RI (Î 95 %) la 100 pacient-ani	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
HR (Î 95 %) versus inhibitor de TNF	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	

^a Pe baza evenimentelor care au apărut în perioada tratamentului sau după întreruperea tratamentului până la sfârșitul studiului

^b Grupul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi include date de la pacienți care au trecut de la tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi la tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi ca urmare a unei modificări a protocolului de studiu.

^c Doze combinate de tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și tofacitinib 10 mg de două ori pe zi.

Abrevieri: CPNM = cancer de piele non-melanom, TNF = factor de necroză tumorală, RI = rată de incidență, HR = rata hazardului, Î = interval de încredere, PY = pacient-ani

Următorii factori predictivi pentru dezvoltarea neoplaziilor, altele decât CPNM, au fost identificați utilizând un model Cox multivariat cu selecție inversă: vârsta ≥ 65 ani și status de fumător actual sau în trecut (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tromboembolism venos (TEV)

Într-o analiză interimară a studiului A3921133, a fost observată o incidență crescută și dependentă de doză a TEV la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu inhibitorii de TNF (vezi pct. 4.8).

Majoritatea acestor evenimente au fost grave și unele cazuri de EP au dus la deces. Ratele de incidență (Î 95%) pentru EP pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, 5 mg de două ori pe zi și inhibitorii de

TNF au fost de 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) și, respectiv, 0,09 (0,02-0,26) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Comparativ cu inhibitorii de TNF, HR pentru EP cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a fost de 5,96 (1,75-20,33) și pentru 5 mg de două ori pe zi HR a fost de 2,99 (0,81-11,06). Ratele de incidență (ÎI 95%) pentru TVP pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, 5 mg de două ori pe zi, și inhibitorii de TNF au fost de 0,38 (0,20-0,67), 0,30 (0,14-0,55) și, respectiv, 0,18 (0,07-0,39) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Comparativ cu inhibitorii de TNF, HR pentru TVP cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a fost de 2,13 (0,80-5,69) iar pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi HR a fost de 1,66 (0,60-4,57).

Mortalitate

Într-o analiză interimară a studiului A3921133, a fost observată o mortalitate crescută în interval de 28 de zile de la ultimul tratament, la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu inhibitorii de TNF. Ratele de incidență (ÎI 95%) au fost de 0,89 (0,59-1,29) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, de 0,57 (0,34-0,89) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și de 0,27 (0,12-0,51) pentru inhibitorii de TNF; cu HR (ÎI 95%) de 3,28 (1,55-6,95) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și de 2,11 (0,96-4,67) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, față de inhibitorii de TNF. Mortalitatea a fost în principal cauzată de evenimente cardiovasculare, infecții și neoplazii.

Pentru mortalitatea cardiovasculară în interval de 28 de zile de la ultimul tratament, ratele de incidență pentru 100 pacient-ani (ÎI 95%) au fost de 0,45 (0,24-0,75) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, 0,24 (0,10-0,47) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 0,21 (0,08-0,43) pentru inhibitorii de TNF; cu un raport al ratei de incidență (RRI) (ÎI 95%) de 2,12 (0,80-6,20) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și de 1,14 (0,36-3,70) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, față de inhibitorii de TNF.

Pentru infecțiile letale în interval de 28 de zile de la ultimul tratament, ratele de incidență pentru 100 pacient-ani (ÎI 95%) au fost de 0,22 (0,09-0,46), 0,18 (0,07-0,39) și 0,06 (0,01-0,22) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, și respectiv, inhibitorii de TNF; cu un RRI (ÎI 95%) de 3,70 (0,71-36,5) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și de 3,00 (0,54-30,4) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, față de inhibitorii de TNF.

Infecții grave

Într-o analiză intermediară, pentru infecțiile grave non-letale, ratele de incidență (ÎI 95%) la 100 pacient-ani au fost 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) și 2,79 (2,28-3,39), pentru tofacitinib 10 mg și 5 mg de două ori pe zi și, respectiv, inhibitorii de TNF. În studiul A3921133, riscul de infecții grave (letale și non-letale) a fost mai crescut la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, comparativ cu pacienții mai tineri.

Artrita psoriazică

Eficiența și profilul de siguranță al tofacitinib comprimate filmate au fost evaluate în 2 studii de fază 3, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienți adulți cu APs activă (≥ 3 articulații tumefiate și ≥ 3 articulații dureroase). Pacienții trebuiau să aibă psoriazis în plăci activ la vizita de selecție. Pentru ambele studii criteriile finale principale de evaluare au fost rata de răspuns ACR20 și modificarea față de momentul inițial a scorului HAQ-DI în luna 3.

Studiul APs-I (OPAL BROADEN) a evaluat 422 de pacienți care au avut un răspuns anterior inadecvat (din cauza lipsei eficienței sau intoleranței) la un DMARDcs (MTX pentru 92,7% din pacienți); 32,7% din pacienții din acest studiu au avut un răspuns anterior inadecvat la > 1 DMARDcs sau 1 DMARDcs și un DMARD sintetic țintit (DMARDts). În OPAL BROADEN, tratamentul anterior cu un inhibitor de TNF nu a fost permis. A fost obligatoriu ca toți pacienții să aibă tratament concomitent cu 1 DMARDcs; 83,9% din pacienți au primit MTX concomitent, 9,5% din pacienți au primit concomitent sulfasalazină și 5,7% din pacienți au primit concomitent leflunomidă. Durata mediană a bolii APs a fost de 3,8 ani. La momentul inițial, 79,9% și, respectiv, 56,2% din pacienți au avut entezită și, respectiv, dactilită. Pacienții randomizați către tofacitinib au primit 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, timp de 12 luni. Pacienții randomizați către placebo au fost trecuți, în mod orb, în luna 3 fie pe tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și au primit tratament până în luna 12. Pacienții randomizați către adalimumab (grupul de control activ) au primit 40 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni, timp de 12 luni.

Studiul APs-II (OPAL BEYOND) a evaluat 394 de pacienți care au întrerupt tratamentul cu un inhibitor de TNF din cauza lipsei eficienței sau intoleranței; 36,0% au avut un răspuns anterior inadecvat la > 1 DMARD biologic. A fost obligatoriu ca toți pacienții să aibă tratament concomitent cu 1 DMARDcs; 71,6% din pacienți au primit MTX concomitent, 15,7% din pacienți au primit concomitent sulfasalazină și 8,6% din pacienți au primit concomitent leflunomidă. Durata mediană a bolii APs a fost de 7,5 ani. La momentul inițial, 80,7% și, respectiv, 49,2% din pacienți au avut entezită și, respectiv, dactilită. Pacienții randomizați către tofacitinib au primit 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, timp de 6 luni. Pacienții randomizați către placebo au fost trecuți, în mod orb, în luna 3 fie pe tratament cu tofacitinib 5 mg două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg două ori pe zi și au primit tratament până în luna 6.

Semne și simptome

Tratamentul cu tofacitinib a dus la îmbunătățiri semnificative ale unor semne și simptome ale APs, așa cum au fost evaluate de criteriile de răspuns ACR20 comparativ cu placebo în luna 3. Rezultatele privind eficiența, pentru criteriile finale de evaluare importante ale studiului sunt prezentate în Tabelul 15.

Tabelul 15: Proporția (%) de pacienți cu APs care au obținut răspuns clinic și modificarea medie față de momentul inițial în studiile OPAL BROADEN și OPAL BEYOND

Grupul de tratament	Pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD convențional sintetic ^a (netratați anterior cu TNFi)			Pacienți cu răspuns inadecvat la TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Adalimumab 40 mg SC la 2 săptămâni	Placebo	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Luna 3	33%	50% ^{d,*}	52% [*]	24%	50% ^{d,***}
Luna 6	NC	59%	64%	NC	60%
Luna 12	NC	68%	60%	-	-
ACR50					
Luna 3	10%	28% ^{e,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
Luna 6	NC	38%	42%	NC	38%
Luna 12	NC	45%	41%	-	-
ACR70					
Luna 3	5%	17% ^{e,*}	19% [*]	10%	17%
Luna 6	NC	18%	30%	NC	21%
Luna 12	NC	23%	29%	-	-
ΔLEI ^f					
Luna 3	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
Luna 6	NC	-1,3	-1,3	NC	-1,5
Luna 12	NC	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
Luna 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
Luna 6	NC	-5,2	-5,4	NC	-6,0
Luna 12	NC	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
Luna 3	15%	43% ^{d,***}	39% ^{**}	14%	21%
Luna 6	NC	46%	55%	NC	34%
Luna 12	NC	56%	56%	-	-

* P nominal ≤ 0,05; ** p nominal < 0,001; *** p nominal < 0,0001 pentru tratamentul activ față de placebo în luna 3.

Abrevieri: BSA=suprafață corporală; ΔLEI=modificări față de momentul inițial ale Indicelui de entezită Leeds; ΔDSS= modificări față de momentul inițial ale Scorului de severitate a dactilitei; ACR20/50/70=Colegiul American de Reumatologie ≥ 20%, 50%, 70% îmbunătățire; DMARDcs=medicament antireumatic modificator al bolii convențional sintetic; N=număr de pacienți randomizați și tratați; NC=nu este cazul, deoarece datele pentru tratamentul placebo nu sunt disponibile dincolo de luna 3 pentru că s-a trecut de la

placebo la tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi; SC q2w=subcutanat o dată la 2 săptămâni; TNFi= inhibitor al factorului de necroză tumorală; PASI=Suprafața afectată de psoriazis și indicele de severitate; PASI75= $\geq 75\%$ îmbunătățire a PASI.

^a Răspuns inadecvat la cel puțin 1 DMARDs din cauza lipsei eficacității și/sau intoleranței.

^b Răspuns inadecvat la cel puțin 1 TNFi din cauza lipsei eficacității și/sau intoleranței.

^c OPAL BEYOND a avut o durată de 6 luni.

^d Semnificație statistică obținută global la $p \leq 0,05$ conform procedurii statistice pre-specificate de testare secvențială (step-down).

^e Semnificație statistică obținută în cadrul scorurilor ACR (ACR50 și ACR70) la $p \leq 0,05$ conform procedurii statistice pre-specificate de testare secvențială (step-down).

^f Pentru pacienți cu scor la momentul inițial > 0 .

^g Pentru pacienți cu $BSA \geq 3\%$ și $PASI > 0$ la momentul inițial.

Atât pacienții netratați anterior cu inhibitor de TNF, cât și pacienții cu răspuns inadecvat la inhibitorul de TNF, care au fost tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au avut rate de răspuns ACR20 semnificativ mai mari comparativ cu placebo în luna 3. Evaluarea vârstei, sexului, rasei, activității bolii la momentul inițial și subtipului APs nu a identificat diferențe în răspunsul la tofacitinib. Numărul de pacienți cu artrită mutilantă sau cu implicare axială a fost prea mic pentru a permite o evaluare cu semnificație. Au fost observate rate de răspuns ACR20 semnificative statistic cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, în ambele studii încă din săptămâna 2 (prima evaluare posibilă după momentul inițial), comparativ cu placebo.

În OPAL BROADEN, răspunsul de Activitate Minimă a Bolii (MDA) a fost obținut de 26,2%, 25,5% și, respectiv, 6,7% dintre pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, adalimumab și respectiv, placebo (diferența între tratamentul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și placebo este de 19,5% [Î 95%: 9,9, 29,1]) în luna 3. În OPAL BEYOND, răspunsul MDA a fost obținut de 22,9% pacienți tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și, respectiv, 14,5% pacienți tratați cu placebo; totuși, tofacitinib 5 mg de două ori pe zi nu a obținut semnificația statistică nominală (diferența între tratament și placebo este de 8,4% [Î 95%: -1,0, 17,8] în luna 3).

Răspuns radiografic

În studiul OPAL BROADEN, progresia distrucției structurale a articulației a fost evaluată radiografic utilizând scorul Sharp Total modificat van der Heijde (mTSS) și proporția de pacienți cu progresie radiografică (creșterea mTSS față de momentul inițial mai mare de 0,5) a fost evaluată în luna 12. În luna 12, 96% dintre pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și, respectiv, 98% dintre pacienții cărora li s-a administrat adalimumab 40 mg subcutanat o dată la 2 săptămâni, nu au avut progresie radiografică (creșterea mTSS față de momentul inițial mai mică sau egală cu 0,5).

Funcția fizică și calitatea vieții legată de starea de sănătate

Îmbunătățirea funcției fizice a fost măsurată cu HAQ-DI. Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au prezentat o îmbunătățire mai mare ($p \leq 0,05$), față de momentul inițial a funcției fizice comparativ cu placebo în luna 3 (vezi Tabelul 16).

Tabelul 16: Modificări față de momentul inițial ale scorului HAQ-DI în studiile pentru APs OPAL BROADEN și OPAL BEYOND

Grupul de tratament	Modificarea medie a celor mai mici pătrate față de momentul inițial în HAQ-DI				
	Pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD convențional sintetic ^a (netratați anterior cu TNFi)			Pacienți cu răspuns inadecvat la TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Adalimumab 40 mg SC la două săptămâni	Placebo	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi
N	104	107	106	131	129
Luna 3	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
Luna 6	NC	-0,45	-0,43	NC	-0,44
Luna 12	NC	-0,54	-0,45	NC	NC

* P nominal $\leq 0,05$; *** p nominal $< 0,0001$ pentru tratamentul activ față de placebo în luna 3.

Abrevieri: DMARD=medicament antireumatic modificador al bolii; HAQ-DI=Chestionarul de evaluare a stării de sănătate - indicele de dizabilitate; N= număr total de pacienți din analiza statistică; SC q2w= subcutanat o dată la 2 săptămâni; TNFi= inhibitor al factorului de necroză tumorală.

^a Răspuns inadecvat la cel puțin un DMARD convențional sintetic (DMARDcs) din cauza lipsei eficacității și/sau intoleranței.

^b Răspuns inadecvat la cel puțin un inhibitor TNF (TNFi) din cauza lipsei eficacității și/sau intoleranței.

^c Semnificație statistică obținută global la $p \leq 0,05$ conform procedurii statistice pre-specificate de testare secvențială (step-down).

Rata de răspuns HAQ-DI (răspuns definit ca având o scădere față de momentul inițial de $\geq 0,35$) în luna 3, în studiile OPAL BROADEN și OPAL BEYOND, a fost de 53% și, respectiv, 50%, la pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, 31% și, respectiv, 28%, la pacienții cărora li s-a administrat placebo și 53% la pacienții cărora li s-a administrat adalimumab 40 mg subcutanat o dată la 2 săptămâni (numai în OPAL BROADEN).

Calitatea vieții legată de starea de sănătate a fost evaluată prin SF-36v2, fatigabilitatea a fost evaluată prin FACIT-F. Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au prezentat îmbunătățire mai mare față de momentul inițial comparativ cu placebo pentru domeniul funcției fizice al SF-36v2, pentru scorul de sinteză al componentei fizice SF-36v2 și scorurile FACIT-F în luna 3 în studiile OPAL BROADEN și OPAL BEYOND (p nominal $\leq 0,05$). Îmbunătățirile față de momentul inițial ale SF-36v2 și FACIT-F au fost menținute până în luna 6 (OPAL BROADEN și OPAL BEYOND) și luna 12 (OPAL BROADEN).

Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au prezentat o reducere mai mare a durerii artritice (așa cum a fost măsurată cu o scală analogă vizuală 0-100) față de momentul inițial, în săptămâna 2 (prima evaluare după momentul inițial) până în luna 3 comparativ cu placebo, în studiile OPAL BROADEN și OPAL BEYOND (p nominal $\leq 0,05$).

Spondilita anchilozantă

Programul clinic de dezvoltare pentru evaluarea eficienței și a profilului de siguranță al tofacitinib, a inclus un studiu controlat cu placebo, de confirmare (Studiul AS-I). Studiul AS-I a fost un studiu clinic randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu o durată a tratamentului de 48 de săptămâni, ce a inclus 269 de pacienți adulți care au avut un răspuns inadecvat (răspuns clinic inadecvat sau intoleranță) la cel puțin 2 AINS. Pacienții au fost randomizați și tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau placebo timp de 16 săptămâni, tratamentul fiind administrat în regim orb, ulterior toți pacienții au fost trecuți pe tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi pentru încă 32 de săptămâni. Pacienții au avut boală activă, așa cum este definită atât de Scorul total al Indicelui Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI), cât și de scorul durerii lombare (BASDAI întrebarea 2), mai mare sau egal cu 4, în pofida tratamentului cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), corticosteroizi sau DMARD.

Aproximativ 7% și respectiv 21% dintre pacienți au primit tratament concomitent cu metotrexat sau sulfasalazină, din momentul inițial până în săptămâna 16. Pacienților le-a fost permis să primească o doză redusă, stabilă de corticosteroizi cu administrare orală (8,6% au primit) și/sau AINS (81,8% au primit) din momentul inițial până în săptămâna 48. Douăzeci și doi la sută dintre pacienți au avut un răspuns inadecvat la 1 sau 2 blocante de TNF. Criteriul final principal a fost evaluarea proporției de pacienți, care au obținut un răspuns ASAS20 în săptămâna 16.

Răspunsul clinic

Pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi au obținut îmbunătățiri mai mari în răspunsurile ASAS20 și ASAS40, comparativ cu placebo în săptămâna 16 (Tabelul 17). Răspunsurile au fost menținute din săptămâna 16 până în săptămâna 48, la pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Tabelul 17: Răspunsurile ASAS20 și ASAS40 în săptămâna 16, Studiul AS-I

	Placebo (N=136)	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=133)	Diferența față de placebo (Î 95%)
Răspuns ASAS20*, %	29	56	27 (16, 38)**
Răspuns ASAS40*, %	13	41	28 (18, 38)**

* eroare de tip I controlată.

** p<0,0001.

Eficiența tratamentului cu tofacitinib a fost demonstrată la pacienții care nu au avut tratament anterior cu bDMARD și la pacienți cu răspuns inadecvat (RI) la tratamentul cu inhibitori de TNF/pacienții care au avut tratament anterior cu bDMARD (non-RI) (Tabelul 18).

Tabelul 18. Răspunsurile ASAS20 și ASAS40 (%) în funcție de istoricul de tratament în săptămâna 16, Studiul AS-I

Tratamentul urmat anterior	Criteriu final de evaluare a eficienței					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N	Diferența față de placebo (Î 95%)	Placebo N	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N	Diferența față de placebo (Î 95%)
Fără tratament anterior cu bDMARD	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
TNFi-RI sau tratament anterior cu bDMARD (Non-RI)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = O îmbunătățire față de momentul inițial $\geq 20\%$ și ≥ 1 unitate creștere pentru cel puțin 3 domenii pe o scală de la 0 la 10, și nicio agravare la $\geq 20\%$ și ≥ 1 unitate la restul domeniilor; ASAS40 = O îmbunătățire față de momentul inițial $\geq 40\%$ și ≥ 2 unități pentru cel puțin 3 domenii pe o scală de la 0 la 10 și nicio agravare la restul domeniilor; bDMARD = medicament antireumatic biologic modificator al bolii; Î = interval de încredere; Non-RI = fără răspuns inadecvat; TNFi-RI = răspuns inadecvat la inhibitorul de factor de necroză tumorală.

Îmbunătățirile observate pentru componentele răspunsului ASAS și pentru alte criterii de măsurare a activității bolii au fost mai mari pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, comparativ cu placebo în săptămâna 16, așa cum se prezintă în Tabelul 19. Îmbunătățirile s-au menținut din săptămâna 16 până în săptămâna 48 la pacienții care au primit tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Tabelul 19: Componentele ASAS și alte criterii de măsurare a activității bolii în săptămâna 16, Studiul AS-I

	Placebo (N=136)		Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=133)		Diferența față de placebo (Î 95%)
	Momentul inițial (media)	Săptămâna 16 (Modificarea LSM față de momentul inițial)	Momentul inițial (media)	Săptămâna 16 (Modificarea LSM față de momentul inițial)	
Componentele ASAS					
– Evaluarea globală a activității bolii, de către pacient (0-10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07, -1,05)**
– Durerea totală de coloană (0-10) ^{a,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10, -1,14)**
– BASFI (0-10) ^{b,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66, -0,80)**

	Placebo (N=136)		Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=133)		
	Momentul inițial (media)	Săptămâna 16 (Modificarea LSM față de momentul inițial)	Momentul inițial (media)	Săptămâna 16 (Modificarea LSM față de momentul inițial)	Diferența față de placebo (ÎI 95%)
– Inflamație (0-10) ^{c,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18, -1,25)**
Scorul BASDAI ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88, -1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67, -0,37)**
hsCRP ^{f,*} (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20, -0,72)**
ASDAScrp ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16, -0,79)**

* eroare de tip I controlată.

** p<0,0001.

^a Măsurat pe o scală de evaluare numerică cu 0 = inactiv sau fără durere, 10 = foarte activ sau durerea cea mai severă.

^b Indicele Bath Funcțional privind spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) măsurat pe o scală numerică de evaluare cu 0 = ușor și 10 = imposibil.

^c Inflamația este media a două rigidități autoevaluate raportate de pacient în BASDAI.

^d Scorul total al indicelui Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index total score).

^e Indicele Bath Metrologic în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

^f Proteina C-reactivă cu sensibilitate ridicată.

^g Scorul activității bolii pentru spondilita anchilozantă cu proteina C-reactivă.

LSM = media celor mai mici pătrate

Alte rezultate privind starea de sănătate

Pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au obținut îmbunătățiri mai mari, față de momentul inițial, în scorul de Calitate a vieții în spondilita anchilozantă (Ankylosing Spondylitis Quality of Life - ASQoL) (-4,0 față de -2,0) și scorul total al evaluării funcționale a terapiei pentru o boală cronică-oboasă (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue -FACIT-F) (6,5 față de 3,1) comparativ cu pacienții tratați cu placebo în săptămâna 16 (p<0,001). Pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au obținut în mod constant îmbunătățiri mai mari față de momentul inițial conform Formularului scurt al chestionarului de sănătate, versiunea 2 (SF-36v2), și a Domeniului de sinteză al componentei fizice (PCS), comparativ cu pacienții tratați cu placebo în săptămâna 16.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tofacitinib, care au inclus unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți, în artrită juvenilă idiopatică și în colita ulcerativă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală de tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, concentrațiile plasmatiche maxime sunt atinse după 4 ore și timpul de înjumătățire plasmatică este de ~6 ore. Concentrațiile din starea de echilibru sunt obținute în interval de 48 ore, cu acumulare neglijabilă după administrarea o dată pe zi. ASC și C_{max} din starea de echilibru ale tofacitinib pentru tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită administrat o dată pe zi, sunt echivalente cu cele ale tofacitinib 5 mg comprimate filmate administrate de două ori pe zi.

Absorbție și distribuție

Administrarea concomitentă de tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită cu o masă bogată în grăsimi nu a condus la nicio schimbare a ASC, în timp ce C_{max} a fost crescută cu 27%.

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție este de 87 l. Aproximativ 40% din tofacitinib circulant este legat de proteine plasmatică. Tofacitinib se leagă predominant de albumină și nu pare să se lege de glicoproteina acidă α_1 . Tofacitinib se distribuie egal între globulele roșii și plasmă.

Metabolizare și eliminare

Mecanismele de clearance pentru tofacitinib sunt aproximativ 70% metabolizare hepatică și 30% excreție renală a medicamentului nemodificat. Metabolizarea tofacitinib este mediată în principal de CYP3A4, cu o contribuție minoră a CYP2C19. Într-un studiu cu marcaj radioactiv care a inclus subiecți umani, mai mult de 65% din totalul radioactivității circulante a fost reprezentată de substanța activă nemodificată, cu restul de 35% atribuită celor 8 metaboliți, fiecare reprezentând mai puțin de 8% din radioactivitatea totală. Toți metaboliții au fost observați la speciile de animale și se anticipează că au mai puțin de 10 ori din potența tofacitinib pentru inhibarea JAK1/3. Nu au fost detectate dovezi de stereoconversie în probele umane. Activitatea farmacologică a tofacitinib este atribuită moleculei nemodificate. *In vitro*, tofacitinib este un substrat pentru MDR1, dar nu pentru proteina asociată rezistenței la terapie în cancerul de sân (BCRP), OATP1B1/1B3 sau OCT 1/2.

Farmacocinetica la pacienți

Activitatea enzimatică a enzimelor CYP este redusă la pacienții cu PR din cauza inflamației cronice. La pacienții cu PR, clearance-ul oral al tofacitinib nu variază în timp, indicând faptul că tratamentul cu tofacitinib nu normalizează activitatea enzimatică a CYP.

Analiza FC în populația de pacienți cu PR a arătat că expunerile sistemice (ASC) la tofacitinib în grupele extreme de greutate corporală (40 de kg, 140 de kg) au fost similare (în interval de 5%) cu cea a unui pacient de 70 de kg. S-a estimat că pacienții vârstnici, cu vârsta de 80 de ani, au o ASC cu mai puțin de 5% mai mare față de media vârstei de 55 de ani. S-a estimat că femeile au o ASC cu 7% mai scăzută comparativ cu bărbații. De asemenea, datele disponibile au arătat că nu există diferențe majore la ASC a tofacitinib între pacienții caucazieni, negri și asiatici. A fost observată o legătură aproximativ lineară între greutatea corporală și volumul de distribuție, ducând la concentrații maxime (C_{max}) mai mari și concentrații minime (C_{min}) mai reduse la pacienții cu o greutate corporală mai mică. Totuși, această diferență nu se consideră a fi clinic relevantă. Se estimează că variabilitatea între subiecți (coeficientul procentual al variației) a ASC la tofacitinib este de aproximativ 27%.

Rezultatele din analiza FC populațională la pacienții cu APs sau SA au fost în concordanță cu cele la pacienții cu PR.

Insuficiență renală

Subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) au avut ASC cu 37%, 43% și, respectiv, 123% mai mare comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2). La subiecții cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), contribuția dializei la clearance-ul total al tofacitinib a fost relativ mică. După o doză unică de 10 mg, ASC medie la subiecții cu IRST, pe baza concentrațiilor măsurate într-o zi fără dializă a fost cu aproximativ 40% (intervale de încredere 90%: 1,5-95%) mai mare comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. În studiile clinice, tofacitinib nu a fost evaluat la pacienți cu valori ale clearance-ului creatininei la momentul inițial (estimate prin ecuația Cockcroft-Gault) mai mici de 40 ml/min (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) și moderată (Child Pugh B) au avut ASC cu 3% și, respectiv, 65% mai mare comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. În studiile clinice, tofacitinib nu a fost evaluat la subiecții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) (vezi pct. 4.2 și 4.4) sau la pacienții depistați pozitivi pentru hepatita B sau C.

Interacțiuni

Tofacitinib nu este un inhibitor sau inductor al CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4) și nu este un inhibitor al UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 și UGT2B7). Tofacitinib nu este un inhibitor al MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 sau MRP la concentrații semnificative clinic.

Comparație între FC formelor farmaceutice de comprimat cu eliberare prelungită și comprimat filmat

Tofacitinib 11 mg comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi au demonstrat echivalența FC (ASC și C_{max}) cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice, au fost observate efecte asupra sistemelor imunitar și hematopoietic, care au fost atribuite proprietăților farmacologice (inhibarea JAK) ale tofacitinib. La doze clinic relevante, au fost observate efecte secundare ale imunosupresiei, cum sunt infecțiile bacteriene și virale și limfomul. Limfomul a fost observat la 3 din 8 maimuțe adulte, la o expunere la tofacitinib de 6 sau 3 ori mai mare față de nivelul clinic (la om ASC pentru tofacitinib liber la o doză de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi) și la 0 din 14 maimuțe tinere la o expunere de 5 sau 2,5 ori mai mare față de nivelul clinic de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. La maimuțe nivelul de expunere la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL) pentru apariția limfoamelor a fost de aproximativ 1 sau 0,5 ori nivelul de expunere clinică de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. Alte constatări la doze care depășesc expunerile umane au inclus efecte asupra sistemelor hepatic și gastrointestinal.

Tofacitinib nu este mutagenic sau genotoxic, pe baza rezultatelor unei serii de teste *in vitro* și *in vivo* pentru mutații genetice și aberații cromozomiale.

Potențialul carcinogen al tofacitinib a fost evaluat într-un studiu de carcinogenitate de 6 luni, efectuat la șoareci transgenici rasH2 și într-un studiu de carcinogenitate de 2 ani, la șobolani. Tofacitinib nu a fost carcinogen la șoareci la expuneri de până la de 38 sau 19 ori nivelul de expunere clinică de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. Au fost observate tumori cu celule testiculare interstițiale (Leydig) benigne la șobolani: tumorile cu celule Leydig benigne la șobolani nu se asociază cu un risc de tumori cu celule Leydig la om. Au fost observate hibernoame (neoplazie a țesutului adipos brun) la șobolani femele, la expuneri mai mari sau egale cu de 83 sau 41 de ori nivelul de expunere clinică de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. Au fost observate timoame benigne la șobolani femele, la de 187 sau 94 de ori nivelul de expunere clinică de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi.

S-a evidențiat faptul că tofacitinib este teratogen la șobolani și iepuri și că are efecte la șobolani, asupra fertilității feminine (rată scăzută de sarcini, scăderi ale numărului de corpi luteali, locuri de implantare și feți viabili și o creștere a resorbției precoce), asupra nașterii și dezvoltării peri/postnatale. Tofacitinib nu a avut efecte asupra fertilității masculine, motilității sau concentrației spermei. Tofacitinib a fost secretat în laptele șobolanilor femele care alăptează în concentrații de aproximativ 2 ori față de cele din ser, de la 1 până la 8 ore după administrarea dozei. În studii efectuate la puii de șobolan și maimuță, nu au existat efecte legate de tofacitinib asupra dezvoltării osoase la masculi sau femele, la expuneri similare cu cele atinse la om, la dozele aprobate.

Nu au fost observate rezultate în studiile cu tofacitinib efectuate la animale tinere, care să indice o sensibilitate mai mare a populațiilor de copii și adolescenți comparativ cu adulții. În studiul privind

fertilitatea efectuat la șobolanii tineri, nu au existat dovezi de toxicitate asupra dezvoltării, nu au fost observate efecte asupra maturizării sexuale și nu s-au observat dovezi ale toxicității asupra funcției de reproducere (împerechere și fertilitate) după maturitatea sexuală. La puiul de șobolan de 1 lună și la puiul de maimuță de 39 de săptămâni au fost observate efecte legate de tofacitinib asupra parametrilor imuni și hematologici, în concordanță cu inhibarea JAK1/3 și JAK2. Aceste efecte au fost reversibile și în concordanță cu cele observate și la animalele adulte la expuneri similare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

sorbitol (E420)
hidroxietil celuloză
copovidonă
stearat de magneziu

Stratul filmat

acetat de celuloză
hidroxipropil celuloză (E463)
hipromeloză (E 464)
dioxid de titan (E171)
triacetină
oxid roșu de fer (E172)

Cerneala de imprimare

shellac (E904)
hidroxid de amoniu (E527)
propilenglicol (E1520)
oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEĪD cu 2 desicanți silicagel și capace cu sistem de închidere securizat pentru copii conținând 30 sau 90 comprimate cu eliberare prelungită.

Blistere din folie de aluminiu/PVC/aluminiu conținând 7 comprimate cu eliberare prelungită. Fiecare cutie conține 28 sau 91 comprimate cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 martie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 04 martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 1 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție orală conține tofacitinib citrat, echivalent la tofacitinib 1 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție orală conține propilenglicol 2,39 mg.

Fiecare ml de soluție orală conține 0,9 mg benzoat de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Soluție clară, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tofacitinib este indicat în tratamentul artritei idiopatice juvenile poliarticulare active (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv [RF+] sau negativ [RF-] și oligoartrită extinsă) și al artritei psoriazice juvenile (APs), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD).

Tofacitinib poate fi administrat în asociere cu metotrexat (MTX) sau ca monoterapie, în caz de intoleranță la MTX sau în cazul în care continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată (vezi pct 4.4 și 4.5).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care tofacitinib este indicat.

Doze

Tofacitinib poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu MTX.

Doza pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste se stabilește în funcție de următoarele categorii de greutate corporală:

Tabelul 1: Doza de tofacitinib pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară și APs juvenilă cu vârsta de 2 ani și peste

Greutate corporală (kg)	Regimul de dozare
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml soluție orală) de două ori pe zi
20 - < 40	4 mg (4 ml soluție orală) de două ori pe zi
≥ 40	5 mg (5 ml soluție orală sau 5 mg comprimat filmat) de două ori pe zi

Pacienții cu greutate corporală ≥ 40 kg, cărora li se administrează tofacitinib 5 ml soluție orală de două ori pe zi, pot fi trecuți la tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi. Tratamentul pacienților cu greutatea corporală <40 kg nu poate fi schimbat de la soluția orală de tofacitinib.

Ajustarea dozei

Nu este necesară ajustarea dozei când se utilizează în asociere cu MTX.

Întreruperea temporară și permanentă a dozei

Datele disponibile sugerează că ameliorarea clinică este observată în decurs de 18 săptămâni de la inițierea tratamentului cu tofacitinib. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată cu atenție la un pacient care nu prezintă nicio ameliorare clinică în acest interval de timp.

Tratamentul cu tofacitinib trebuie întrerupt dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, până când infecția este controlată.

Întreruperea temporară a dozei poate fi necesară pentru gestionarea modificărilor testelor de laborator legate de doză, inclusiv limfopenie, neutropenie și anemie. Așa cum sunt descrise în Tabelele 2, 3 și 4 de mai jos, recomandările pentru întreruperea temporară a dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului, sunt efectuate conform severității modificărilor testelor de laborator (vezi pct. 4.4).

Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții copii și adolescenți cu un număr absolut de limfocite (NAL) mai mic de 750 celule/ mm^3 .

Tabelul 2: Număr absolut de limfocite scăzut

Număr absolut de limfocite (NAL) scăzut (vezi pct. 4.4)	
Valoare de laborator (celule/ mm^3)	Recomandare
NAL mai mare sau egal cu 750	Doza trebuie menținută.
NAL 500-750	Pentru o scădere persistentă în acest interval (valori cuprinse în acest interval la 2 testări de rutină consecutive), doza trebuie redusă sau întreruptă temporar, până când NAL este mai mare de 750. Pentru pacienții cărora li se administrează tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, doza trebuie întreruptă temporar. Atunci când NAL este mai mare de 750, tratamentul trebuie reluat, așa cum este corespunzător din punct de vedere clinic.
NAL mai mic de 500	Dacă valoarea de laborator se confirmă prin testarea repetată în interval de 7 zile, doza trebuie întreruptă permanent.

Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții copii și adolescenți cu un număr absolut de neutrofile (NAN) mai mic de 1200 celule/ mm^3 .

Tabelul 3: Număr absolut de neutrofile scăzut

Număr absolut de neutrofile (NAN) scăzut (vezi pct. 4.4)	
Valoare de laborator (celule/mm³)	Recomandare
NAN mai mare de 1000	Doza trebuie menținută.
NAN 500-1000	Pentru scăderi persistente în acest interval (valori cuprinse în acest interval la 2 testări de rutină consecutive), doza trebuie redusă sau întreruptă temporar până când NAN este mai mare de 1000. Pentru pacienții cărora li se administrează tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, doza trebuie întreruptă temporar. Atunci când NAN este mai mare de 1000, tratamentul trebuie reluat, așa cum este corespunzător din punct de vedere clinic.
NAN mai mic de 500	Dacă valorile de laborator se confirmă prin testare repetată în interval de 7 zile, doza trebuie întreruptă permanent.

Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții copii și adolescenți cu hemoglobină mai mică de 10 g/dl.

Tabelul 4: Valoare scăzută a hemoglobinei

Valoare scăzută a hemoglobinei (vezi pct. 4.4)	
Valoare de laborator (g/dl)	Recomandare
Scădere mai mică sau egală cu 2 g/dl și valoarea hemoglobinei mai mare sau egală cu 9,0 g/dl	Doza trebuie menținută.
Scădere mai mare de 2 g/dl sau valoarea hemoglobinei mai mică de 8,0 g/dl (confirmată prin testare repetată)	Doza trebuie întreruptă temporar, până când valorile hemoglobinei se normalizează.

Interacțiuni

Doza totală zilnică de tofacitinib trebuie redusă la 5 mg comprimat filmat o dată pe zi sau echivalent în funcție de greutatea corporală o dată pe zi, la pacienții cărora li se administrează 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi sau echivalent în funcție de greutatea corporală de două ori pe zi, celor cărora li se administrează inhibitori puternici ai citocromului P450 (CYP) 3A4 (de exemplu, ketoconazol) și la pacienții cărora li se administrează concomitent unul sau mai multe medicamente care au ca rezultat atât inhibarea moderată a CYP3A4, precum și inhibarea puternică a CYP2C19 (de exemplu, fluconazol) (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficiența tofacitinib soluție orală nu au fost stabilite la vârstnici.

Insuficiență hepatică

Tabelul 5: Ajustarea dozei pentru insuficiență hepatică

Categorie de insuficiență hepatică	Clasificare	Ajustarea dozei în insuficiența hepatică pentru soluție orală
Ușoară	Child Pugh A	Nu este necesară ajustarea dozei.

Moderată	Child Pugh B	Doza trebuie redusă la 5 mg sau echivalent în funcție de greutatea corporală o dată pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției hepatice normale este de 5 mg sau echivalent în funcție de greutatea corporală de două ori pe zi (vezi pct. 5.2).
Severă	Child Pugh C	Tofacitinib nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Tabelul 6: Ajustarea dozei pentru insuficiență renală

Categorie de insuficiență renală	Clearance-ul creatininei	Ajustarea dozei în insuficiența hepatică pentru soluție orală
Ușoară	50-80 ml/min	Nu este necesară ajustarea dozei.
Moderată	30-49 ml/min	Nu este necesară ajustarea dozei.
Severă (inclusiv pacienți care efectuează ședințe de hemodializă)	< 30 ml/min	Doza trebuie redusă la 5 mg sau echivalent în funcție de greutatea corporală o dată pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției renale normale este de 5 mg sau echivalent în funcție de greutatea corporală de două ori pe zi. Pacienții cu insuficiență renală severă ar trebui să rămână la o doză redusă chiar și după hemodializă. (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți (copii cu vârsta sub 2 ani)

Siguranța și eficiența tofacitinib la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Tofacitinib soluție orală trebuie administrată folosind adaptorul pentru flacon inclus, care se fixează prin apăsare și seringă pentru dozare orală.

Tofacitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tuberculoza activă (TBC), infecțiile grave cum sunt sepsisul sau infecțiile oportuniste (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).
- Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Asocierea cu alte tratamente

Tofacitinib nu a fost studiat și utilizarea sa trebuie evitată în asociere cu biologice, cum sunt antagoniștii de TNF, antagoniștii de receptor al interleukinei (IL)-1R, antagoniștii de receptor IL-6R, anticorpilor monoclonali anti-CD20, antagoniștii de IL-17, antagoniștii de IL-12/IL-23, anti-integrinele, modulatori selectivi ai co-stimulării și imunosupresorii puternici cum sunt azatioprina, 6-mercaptopurina,

ciclosporina și tacrolimus, din cauza posibilității de imunosupresie crescută și riscului crescut de infecție.

A existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse pentru asocierea tofacitinib cu MTX, comparativ cu tofacitinib în monoterapie în studiile clinice efectuate pentru PR.

Utilizarea tofacitinib în asociere cu inhibitorii de fosfodiesterază 4 nu a fost studiată în studiile clinice efectuate cu tofacitinib.

Tromboembolism venos (TEV)

La pacienții care luau tofacitinib au fost observate evenimente de TEV grave, inclusiv embolism pulmonar (EP), dintre care unele au fost letale și tromboză venoasă profundă (TVP). Într-un studiu randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, a fost observat un risc crescut de TEV, dependent de doză, la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu inhibitori de TNF (vezi pct. 4.8 și 5.1).

În cadrul unei analize exploratorii post-hoc din cadrul acestui studiu, care a inclus pacienți cu factori cunoscuți de risc pentru TEV, apariția evenimentelor de TEV ulterioare a fost observată mai frecvent la pacienții tratați cu tofacitinib, care, după o perioadă de tratament de 12 luni aveau o valoare a D-dimerilor $\geq 2 \times$ LSN, în comparație cu pacienții cu o valoare a D-dimerilor $< 2 \times$ LSN; acest lucru nu s-a observat la pacienții tratați cu inhibitor de TNF. Interpretarea este limitată de numărul scăzut de evenimente de TEV și de disponibilitatea redusă a testului pentru D-dimeri (evaluați numai la momentul inițial, în luna 12 și la sfârșitul studiului). La pacienții care nu au dezvoltat TEV în timpul studiului, valorile medii ale D-dimerilor au fost reduse semnificativ în luna 12, față de momentul inițial, în toate grupurile de tratament. Cu toate acestea, s-au observat valori ale D-dimerilor $\geq 2 \times$ LSN în luna 12, la aproximativ 30% dintre pacienții fără evenimente de TEV ulterioare, ceea ce indică specificitatea limitată a testării D-dimerilor în acest studiu.

Tofacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori cunoscuți de risc pentru TEV, independent de indicație sau de doză.

Factorii de risc pentru TEV includ TEV în antecedente, pacienți supuși intervențiilor chirurgicale majore, imobilitate, infarct miocardic (în intervalul anterior de trei luni), insuficiență cardiacă, utilizarea de contraceptive hormonale combinate sau terapie de substituție hormonală, tulburare de coagulare congenitală, afecțiuni maligne. Trebuie avuți de asemenea în vedere factori de risc suplimentari pentru TEV precum vârsta, obezitatea (IMC ≥ 30), diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, statusul de fumător. Pacienții trebuie reevaluați periodic în timpul tratamentului cu tofacitinib pentru a evalua modificările riscului de TEV.

Pentru pacienții cu PR cu factori cunoscuți de risc pentru TEV, se va lua în considerare testarea valorilor D-dimerilor după aproximativ 12 luni de tratament. Dacă rezultatul testului pentru D-dimeri este $\geq 2 \times$ LSN, trebuie confirmat faptul că beneficiile clinice depășesc riscurile, înainte de a se lua o decizie privind continuarea tratamentului cu tofacitinib.

Evaluați prompt pacienții cu semne și simptome de TEV și întrerupeți tofacitinib la pacienții cu suspiciune de TEV, independent de doză sau indicație.

Tromboza venoasă retiniană

Tromboza venoasă retiniană (TVR) a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să solicite prompt asistență medicală în cazul în care prezintă simptome sugestive pentru TVR.

Infecții grave

La pacienții cărora li se administrează tofacitinib au fost raportate infecții grave și uneori letale cauzate de agenți patogeni bacterieni, micobacterieni, fungici invazivi, virali sau alți agenți patogeni oportuniști. Riscul infecțiilor oportuniste este mai mare în regiunile geografice asiatice (vezi pct. 4.8). Pacienții cu poliartrită reumatoidă cărora li se administrează corticosteroizi pot fi predispuși la infecții.

Tofacitinib nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active, inclusiv infecții localizate.

Riscurile și beneficiile tratamentului trebuie avute în vedere înainte de inițierea tratamentului cu tofacitinib, la pacienții:

- cu infecții recurente,
- cu antecedente de infecții grave sau oportuniste,
- care au locuit sau au călătorit în zone cu micoze endemice,
- care au afecțiuni de fond care îi pot predispuce la infecții

Pacienții trebuie monitorizați atent în ceea ce privește dezvoltarea semnelor și simptomelor de infecție în timpul și după tratamentul cu tofacitinib. Tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul dezvoltă o infecție gravă, o infecție oportunistă sau sepsis. Un pacient care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu tofacitinib trebuie să fie supus testării diagnostice prompte și complete, corespunzătoare pentru un pacient imunocompromis, trebuie inițiat tratamentul antimicrobian corespunzător și pacientul trebuie atent monitorizat.

Deoarece, în general, există o incidență mai mare a infecțiilor la grupul de pacienți diabetici trebuie utilizate precauții atunci când sunt tratați pacienții cu diabet (vezi pct. 4.8).

Riscul de infecții poate fi mai mare pe măsură ce crește gradul de limfopenie și trebuie luat în considerare numărul de limfocite atunci când se evaluează riscul individual de infecție al pacientului. Întreruperea permanentă a tratamentului și criteriile de monitorizare pentru limfopenie sunt discutate la pct. 4.2.

Tuberculoză

Riscurile și beneficiile tratamentului trebuie luate în considerare înainte de inițierea tofacitinib la pacienții:

- care au fost expuși la TBC,
- care au locuit sau au călătorit în zone TBC endemice.

Pacienții trebuie evaluați și testați pentru infecție latentă sau activă înainte de și, în conformitate cu recomandările aplicabile, în timpul administrării tofacitinib.

Pacienții cu TBC latentă, cu test pozitiv trebuie tratați cu tratament antimicobacterian standard înainte de administrarea tofacitinib.

De asemenea, trebuie avut în vedere tratamentul antituberculos înainte de administrarea tofacitinib la pacienții cu test negativ pentru TBC, dar care au antecedente de TBC latentă sau activă și când o conduită terapeutică adecvată nu poate fi confirmată; sau la cei cu un test negativ, dar care prezintă factori de risc pentru infecția TBC. Se recomandă consultarea unui profesionist din domeniul sănătății cu expertiză în tratamentul TBC pentru a ajuta să se decidă dacă inițierea tratamentului antituberculos este potrivită pentru un anumit pacient. Pacienții trebuie atent monitorizați în ceea ce privește dezvoltarea semnelor și simptomelor de TBC, inclusiv pacienții cu test negativ pentru infecția TBC latentă anterior inițierii tratamentului.

Reactivare virală

La pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib au fost observate reactivarea virală și cazuri de reactivare a virusului herpetic (de exemplu, herpes zoster) (vezi pct. 4.8).

La pacienții tratați cu tofacitinib, incidența herpes zoster pare să fie crescută la:

- Pacienții japonezi sau coreeni.
- Pacienții cu un NAL mai mic de 1000 celule/mm³ (vezi pct. 4.2).
- Pacienții cu PR cu evoluție îndelungată, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) biologice.

Impactul tofacitinib asupra reactivării hepatitei virale cronice nu este cunoscut. Pacienții cu rezultate pozitive la testele de depistare pentru hepatita B sau C au fost excluși din studiile clinice. Screening-ul pentru hepatita virală trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice, înainte de a începe tratamentul cu tofacitinib.

Evenimente adverse cardiovasculare majore (inclusiv infarct miocardic)

La pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib au fost observate evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE).

Într-un studiu randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o incidență crescută a infarctului miocardic la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF (vezi pct. 4.8 și 5.1). La pacienții fumători actuali sau care au fumat în trecut și la pacienții cu alți factori de risc cardiovascular, tofacitinib ar trebui administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Neoplazie și tulburare limfoproliferativă

Tofacitinib poate să afecteze sistemul imunitar al gazdei, de apărare împotriva neoplaziilor.

Într-un studiu randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o incidență crescută a neoplaziilor, altele decât cancerul de piele non-melanom (CPNM), în special a cancerului pulmonar și a limfomului, la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Cancere pulmonare și limfom la pacienții tratați cu tofacitinib, au fost observate și în alte studii clinice și după punerea sa pe piață.

În studiile clinice și după punerea pe piață au fost observate alte afecțiuni maligne la pacienții tratați cu tofacitinib, inclusiv, dar fără a se limita la cancer mamar, melanom, cancer de prostată și cancer pancreatic.

La pacienții fumători actuali sau care au fumat în trecut și pacienții cu alți factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie, altele decât cancerul de piele non-melanom tratat cu succes), tofacitinib ar trebui administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Cancer de piele non-melanom

La pacienții tratați cu tofacitinib a fost raportat CPNM. Riscul de CPNM poate fi mai mare la pacienții tratați cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi decât la pacienții tratați cu 5 mg de două ori pe zi. Se recomandă examinarea periodică a pielii la pacienții care au un risc crescut pentru cancer de piele (vezi Tabelul 7 de la pct. 4.8).

Boală interstițială pulmonară

Se recomandă, de asemenea, precauție la pacienții cu antecedente de boală pulmonară cronică, deoarece ei pot fi mai predispuși la infecții. La pacienții cu PR tratați cu tofacitinib, în studiile clinice și după autorizarea de punere pe piață au fost raportate evenimente de boală interstițială pulmonară (dintre care unele au fost letale), deși rolul inhibării Janus kinazei (JAK) în aceste evenimente nu este cunoscut. Este

cunoscut faptul că pacienții asiatici cu PR au un risc mai crescut pentru boală interstițială pulmonară și, de aceea, la tratarea acestor pacienți trebuie manifestată precauție.

Perforații gastrointestinale

În studiile clinice au fost raportate evenimente de perforație gastrointestinală, deși rolul inhibării JAK în aceste evenimente nu este cunoscut. Tofacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care pot avea risc crescut de perforații gastrointestinale (de exemplu, pacienți cu antecedente de diverticulită, pacienți care utilizează concomitent corticosteroizi și/sau medicamente antiinflamatoare nonsteroidiene). Pacienții care se prezintă cu debut nou de semne și simptome abdominale trebuie evaluați prompt, pentru identificarea precoce a perforației gastrointestinale.

Fracturi

La pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib au fost observate fracturi.

Tofacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru fracturi, precum pacienți vârstnici, pacienți de sex feminin și pacienți care utilizează corticosteroizi, indiferent de indicație și doză.

Enzime hepatice

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu o incidență sporită a creșterii enzimelor hepatice la unii pacienți (vezi pct. 4.8 teste ale enzimelor hepatice). Trebuie luate precauții atunci când se are în vedere inițierea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu alanin aminotransferază (ALT) sau aspartat aminotransferază (AST) crescută, în mod special când se inițiază în asociere cu medicamente potențial hepatotoxice, cum este MTX. După inițiere, se recomandă monitorizarea de rutină a testelor hepatice și investigarea promptă a cauzelor oricărei creșteri observate a enzimelor hepatice, pentru a identifica potențialele cauze ale leziunii ficatului indusă de medicament. Dacă se suspectează afectarea hepatică indusă de medicament, administrarea tofacitinib trebuie întreruptă până când acest diagnostic a fost exclus.

Hipersensibilitate

În experiența acumulată ulterior punerii pe piață s-au raportat cazuri de hipersensibilitate asociate cu administrarea de tofacitinib. Reacțiile alergice au inclus angioedem și urticarie; au existat reacții grave. În cazul apariției oricărui fel de reacție alergică sau reacție anafilactică gravă, tratamentul cu tofacitinib trebuie oprit imediat.

Parametri de laborator

Limfocite

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu o incidență crescută a limfocitopeniei comparativ cu placebo. Numărul de limfocite mai mic de 750 celule/mm³ a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave. Nu se recomandă inițierea sau continuarea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu un număr de limfocite confirmat mai mic de 750 celule/mm³. Limfocitele trebuie monitorizate la momentul inițial și, ulterior, la fiecare 3 luni. Pentru modificările recomandate pe baza numărului de limfocite, vezi pct. 4.2.

Neutrofile

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu o incidență crescută a neutropeniei (mai puțin de 2000 celule/mm³) comparativ cu placebo. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu tofacitinib la pacienții adulți cu NAN mai mic de 1000 celule/mm³ și la pacienții copii și adolescenți cu NAN mai mic de 1200 celule/mm³. NAN trebuie monitorizat la momentul inițial și după 4 până la 8 săptămâni de tratament și, ulterior, la fiecare 3 luni. Pentru modificările recomandate pe baza NAN, vezi pct. 4.2.

Hemoglobină

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu scăderi ale valorilor hemoglobinei. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu tofacitinib la pacienții adulți cu o valoare a hemoglobinei mai mică de 9 g/dl și la pacienții copii și adolescenți cu o valoare a hemoglobinei mai mică de 10 g/dl. Hemoglobina trebuie monitorizată la momentul inițial și după 4 până la 8 săptămâni de tratament și, ulterior, la fiecare 3 luni. Pentru modificările recomandate pe baza valorilor hemoglobinei, vezi pct. 4.2.

Monitorizarea lipidelor

Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu creșteri ale parametrilor lipidici cum sunt colesterolul total, colesterolul de tip lipoproteină cu densitate mică (LDL) și colesterolul de tip lipoproteină cu densitate mare (HDL). Efectele maxime au fost observate în general în interval de 6 săptămâni. Evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată la 8 săptămâni după inițierea tratamentului cu tofacitinib. Pacienții trebuie tratați în conformitate cu recomandările clinice pentru tratamentul hiperlipidemie. Creșterile colesterolului total și LDL colesterol asociate cu tofacitinib pot fi scăzute la concentrațiile anterioare tratamentului prin tratament cu statine.

Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet zaharat

S-au raportat cazuri de hipoglicemie, ca urmare a inițierii tratamentului cu tofacitinib, la pacienții cărora li s-au administrat medicamente pentru diabet zaharat. Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor antidiabetice în eventualitatea în care apare hipoglicemia.

Vaccinări

Înainte de inițierea tratamentului cu tofacitinib se recomandă ca toți pacienții, în special pacienții cu AIJ poliarticulară și APs juvenilă, să aibă efectuate toate imunizările, în concordanță cu ghidurile curente de imunizare. Se recomandă ca vaccinurile cu virusuri vii să nu se administreze în același timp cu tofacitinib. Decizia de a utiliza vaccinuri cu virusuri vii înainte de tratamentul cu tofacitinib, trebuie să țină seama de imunosupresia preexistentă a unui pacient dat.

Vaccinarea profilactică împotriva herpes zoster trebuie luată în considerare, în acord cu ghidurile pentru vaccinare. O atenție specială trebuie acordată pacienților cu PR cu evoluție îndelungată, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe DMARD biologice. Dacă se administrează vaccin zosterian cu virus viu, el trebuie administrat numai la pacienții cu antecedente cunoscute de varicelă sau aceluia care sunt seropozitivi pentru virusul varicelo-zosterian (VZV). Dacă antecedentele de varicelă sunt considerate îndoielnice sau nu pot fi sigure se recomandă testarea pentru anticorpi împotriva VZV.

Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii trebuie să aibă loc cu cel puțin 2 săptămâni, dar preferabil cu 4 săptămâni înainte de inițierea tofacitinib sau conform ghidurilor pentru vaccinare curente referitoare la medicamente imunomodulatoare. Nu există date disponibile despre transmiterea secundară a infecțiilor prin vaccinuri cu virusuri vii la pacienții cărora li se administrează tofacitinib.

Conținutul de excipienți

Propilenglicol

Acest medicament conține conține propilenglicol 2,39 mg în fiecare ml.

Exemple de expuneri la propilenglicol conform dozelor zilnice (vezi pct. 4.2) sunt după cum urmează:

- O doză de 3,2 mg de două ori pe zi de XELJANZ 1 mg/ml soluție orală, administrată unui copil cu greutatea corporală cuprinsă între 10 kg și <20 kg ar conduce la o expunere la propilenglicol de 1,53 mg/kg/zi.
- O doză de 4 mg de două ori pe zi de XELJANZ 1 mg/ml soluție orală, administrată unui copil cu greutatea corporală cuprinsă între 20 kg și <40 kg ar conduce la o expunere la propilenglicol de 0,96 mg/kg/zi.
- O doză de 5 mg de două ori pe zi de XELJANZ 1 mg/ml soluție orală, administrată unui copil cu greutatea corporală ≥ 40 kg ar conduce la o expunere la propilenglicol de 0,60 mg /kg/zi.

Benzoat de sodiu

Acest medicament conține 0,9 mg benzoat de sodiu în fiecare ml.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

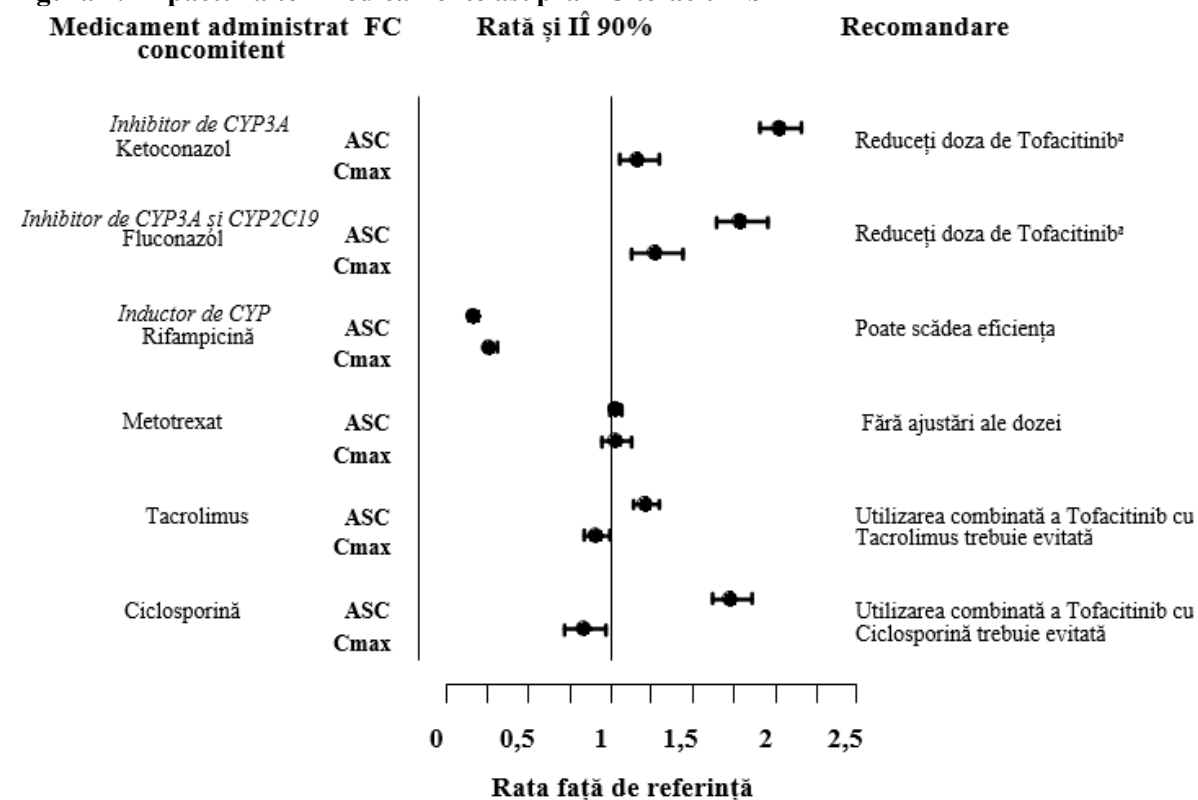
Potențialul altor medicamente de a influența farmacocinetica (FC) tofacitinib

Deoarece tofacitinib este metabolizat de către CYP3A4, este posibilă interacțiunea cu medicamentele care inhibă sau induc CYP3A4. Expunerea la tofacitinib este crescută atunci când este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol) sau atunci când administrarea concomitentă a unuia sau mai multor medicamente determină atât inhibarea moderată a CYP3A4, cât și inhibarea puternică a CYP2C19 (de exemplu, fluconazol) (vezi pct. 4.2).

Expunerea la tofacitinib este scăzută atunci când este administrat concomitent cu inductori puternici ai CYP (de exemplu, rifampicină). Este puțin probabil ca inhibitorii CYP2C19 în monoterapie sau glicoproteina-P să modifice semnificativ FC tofacitinib.

Administrarea concomitentă cu ketoconazol (inhibitor puternic al CYP3A4), fluconazol (inhibitor moderat al CYP3A4 și puternic al CYP2C19), tacrolimus (inhibitor ușor al CYP3A4) și ciclosporină (inhibitor moderat al CYP3A4) a crescut ASC a tofacitinib, în timp ce rifampicina (inductor puternic al CYP) a scăzut ASC a tofacitinib. Administrarea concomitentă a tofacitinib cu inductori puternici ai CYP (de exemplu, rifampicină) poate duce la pierderea răspunsului clinic sau la un răspuns clinic redus (vezi Figura 1). Nu se recomandă administrarea concomitentă a inductorilor puternici de CYP3A4 cu tofacitinib. Administrarea concomitentă cu ketoconazol și fluconazol a crescut C_{max} a tofacitinib, în timp ce tacrolimus, ciclosporina și rifampicina au scăzut C_{max} a tofacitinib. Administrarea concomitentă cu MTX 15-25 mg o dată pe săptămână nu a avut niciun efect asupra FC tofacitinib la pacienții cu PR (vezi Figura 1).

Figura 1. Impactul altor medicamente asupra FC tofacitinib



Notă: grupul de referință este administrarea tofacitinib în monoterapie

^a Doza de tofacitinib trebuie redusă la 5 mg comprimat filmat o dată pe zi sau soluție orală echivalent în funcție de greutatea corporală, la pacienții cărora li se administrează 5 mg sau soluție orală echivalent în funcție de greutatea corporală, de două ori pe zi. (vezi pct. 4.2).

Potențialul tofacitinib de a influența FC altor medicamente

Administrarea concomitentă a tofacitinib nu a avut efect asupra FC contraceptivelor orale, levonorgestrel și etinilestradiol, la voluntarii sănătoși de sex feminin.

La pacienții cu PR, administrarea concomitentă de tofacitinib cu MTX 15-25 mg o dată pe săptămână a scăzut ASC și C_{max} a MTX cu 10% și, respectiv, 13%. Proporția scăderii expunerii la MTX nu justifică modificări ale dozei individualizate de MTX.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate despre utilizarea tofacitinib la femeile gravide. S-a demonstrat că tofacitinib este teratogen la șobolani și iepuri și că afectează nașterea și dezvoltarea peri/postnatală (vezi pct. 5.3).

Ca o măsură de precauție, utilizarea tofacitinib în timpul sarcinii este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu tofacitinib și timp de cel puțin 4 săptămâni după ultima doză.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tofacitinib se secretă în laptele uman. Riscul la copilul alăptat nu poate fi exclus. Tofacitinib a fost secretat în laptele șobolanilor care alăptau (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, utilizarea tofacitinib în timpul alăptării este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii formale privind efectul potențial asupra fertilității umane. Tofacitinib afectează fertilitatea feminină, dar nu afectează fertilitatea masculină la șobolani (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tofacitinib nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Poliartrita reumatoidă

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost infecțiile grave (vezi pct. 4.4). În grupul total de pacienți expuși pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung, cele mai frecvente infecții grave raportate la tofacitinib au fost pneumonie (1,7%), herpes zoster (0,6%), infecții ale tractului urinar (0,4%), celulită (0,4%), diverticulită (0,3%) și apendicită (0,2%). Dintre infecțiile oportuniste, la tofacitinib au fost raportate TBC și alte infecții micobacteriene, cryptococcus, histoplasmoză, candidoză esofagiană, herpes zoster multidermatomal, infecție cu citomegalovirus, infecții cu virus BK și listerioză. Unii pacienți au prezentat mai curând o boală diseminată decât boală localizată. De asemenea, pot să apară alte infecții grave, care nu au fost raportate în studiile clinice (de exemplu, coccidiomicoză).

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul primelor 3 luni în studii clinice dublu-orb, controlate cu placebo sau MTX au fost cefalee, (3,9%), infecții ale tractului respirator superior (3,8%), infecție virală a căilor respiratorii superioare (3,3%), diaree (2,9%), greață (2,7%) și hipertensiune arterială (2,2 %).

Proporția pacienților care au întrerupt permanent tratamentul din cauza reacțiilor adverse în timpul primelor 3 luni ale studiilor dublu-orb, controlate cu placebo sau MTX a fost de 3,8% pentru pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib. Cele mai frecvente infecții care au dus la întreruperea permanentă a tratamentului în timpul primelor 3 luni, în studiile clinice controlate au fost herpes zoster (0,19%) și pneumonie (0,15 %).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse enumerate în tabelul de mai jos sunt din studiile clinice efectuate la pacienți cu PR, APs și CU și sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (CASO) și categoriile de frecvență definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 7: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Pneumonie Gripă Herpes zoster Infecție a tractului urinar Sinuzită Bronșită Nazofaringită Faringită	Tuberculoză Diverticulită Pielonefrită Celulită Herpes simplex Gastroenterită virală Infecție virală	Sepsis Urosepsis TBC diseminată Bacteriemie Pneumonie cu <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonie pneumococică Pneumonie bacteriană Infecție cu citomegalovirus Artrită bacteriană	Tuberculoză a sistemului nervos central Meningită criptococică Fasceită necrozantă Encefalită Bacteriemie stafilococică Infecție cu complexul <i>Mycobacterium avium</i> Infecție micobacteriană atipică	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Cancer pulmonar Cancere de piele non-melanom	Limfom		
Tulburări hematologice și limfatice	Limfopenie Anemie	Leucopenie Neutropenie			
Tulburări ale sistemului imunitar					Hipersensibilitate* Angioedem* Urticarie*
Tulburări metabolice și de nutriție		Dislipidemie Hiperlipidemie Deshidratare			
Tulburări psihice		Insomnie			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Parestezie			
Tulburări cardiace		Infarct miocardic			
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Tromboembolis m venos**			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Dispnee Congestie a sinusurilor			

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală Vărsături Diaree Greață Gastrită Dispepsie				
Tulburări hepatobiliare		Steatoză hepatică Enzime hepatice crescute Transaminaze crescute Gama-glutamilttransferază crescută	Modificări ale testelor funcției hepatice		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Eritem Prurit			
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Tumefacție articulară Tendinită	Durere musculo-scheletică		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Febră Fatigabilitate			
Investigații diagnostice	Creatin fosfokinaza sangvină crescută	Creatinină sangvină crescută Colesterol sangvin crescut Creștere a lipoproteinei cu densitate scăzută Greutate corporală crescută			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Entorsă ligamentară Întindere musculară			

* Date raportate spontan

**Tromboembolismul venos include EP, TVP și tromboză venoasă retiniană

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tromboembolism venos

Poliartrită reumatoidă

Într-un studiu de mari dimensiuni, randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru supravegherea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular (CV) suplimentar, TEV a fost observat cu o incidență crescută și dependentă de doză, la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu inhibitorii de TNF. Majoritatea acestor evenimente au fost grave și unele au dus la deces. Într-o analiză intermediară privind profilul de siguranță, ratele de incidență (ÎI 95%) pentru EP pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și inhibitorii de TNF au fost de 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) și, respectiv, 0,09 (0,02-0,26) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Comparativ cu inhibitorii de TNF, rata hazardului (Hazard Ratio, HR) pentru EP a fost de 5,96 (1,75-20,33) și 2,99 (0,81-11,06) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și, respectiv, tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.1).

Într-o analiză de subgrup la pacienți cu factori de risc pentru TEV din analiza intermediară mai sus menționată din studiu, riscul pentru EP a fost și mai crescut. Comparativ cu inhibitorii de TNF, HR pentru EP a fost de 9,14 (2,11-39,56) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și 3,92 (0,83-18,48) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Infecții

Poliartrită reumatoidă

În studiile clinice controlate de fază 3, ratele de infecție la 0-3 luni în grupurile de tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (în total 616 pacienți) și 10 mg de două ori pe zi (în total 642 pacienți) administrat în monoterapie, au fost de 16,2% (100 pacienți) și, respectiv, 17,9% (115 pacienți), comparativ cu 18,9% (23 pacienți) în grupul placebo (în total 122 de pacienți). În studiile clinice controlate de fază 3 cu DMARD ca terapie de fond, ratele de infecție la 0-3 luni în grupul de tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (în total 973 pacienți) și 10 mg de două ori pe zi (în total 969 pacienți) plus DMARD au fost de 21,3% (207 pacienți) și, respectiv, 21,8% (211 pacienți), comparativ cu 18,4% (103 pacienți) în grupul placebo plus DMARD (în total 559 pacienți).

Cele mai frecvente infecții raportate au fost infecții ale tractului respirator superior și nazofaringită (3,7% și, respectiv, 3,2%).

Rata totală de incidență a infecțiilor asociate tratamentului cu tofacitinib, în populația totală de pacienți expuși pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung (în total 4867 pacienți) a fost de 46,1 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani (43,8 și 47,2 pacienți cu evenimente pentru 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi). Pentru pacienții (în total 1750) cu tratament administrat în monoterapie, ratele au fost de 48,9 și 41,9 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani pentru 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. Pentru pacienții (în total 3117) cu DMARD ca terapie de fond, ratele au fost de 41,0 și 50,3 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani pentru 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi.

Infecții grave

Poliartrită reumatoidă

În studiile clinice controlate la 6 luni și 24 de luni, rata infecțiilor grave în grupul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi administrat în monoterapie a fost de 1,7 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. În grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi administrat în monoterapie, rata a fost de 1,6 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani, pentru grupul placebo rata a fost de 0 evenimente la 100 pacient-ani, iar pentru grupul MTX rata a fost de 1,9 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani.

În studiile cu durată de 6, 12 sau 24 de luni, ratele infecțiilor grave în grupurile de tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi plus DMARD, au fost de 3,6 și, respectiv,

3,4 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani, comparativ cu 1,7 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani în grupul placebo plus DMARD.

În populația totală de pacienți expuși pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung, ratele totale ale infecțiilor grave au fost de 2,4 și 3,0 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani pentru grupurile tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. Cele mai frecvente infecții grave au inclus pneumonie, herpes zoster, infecție a tractului urinar, celulită, gastroenterită și diverticulită. Au fost raportate cazuri de infecții oportuniste (vezi pct. 4.4).

Reactivarea virală

Pacienții tratați cu tofacitinib care sunt japonezi sau coreeni, sau pacienții cu PR cu evoluție îndelungată cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe DMARD biologice, sau pacienții cu un NAL mai mic de 1000 celule/mm³, sau pacienți tratați cu 10 mg de două ori pe zi pot avea un risc crescut de herpes zoster (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani sau peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, a fost observată o creștere a evenimentelor de tip herpes zoster, la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF. Ratele de incidență (Î 95%) pentru herpes zoster pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și inhibitori de TNF au fost de 3,75 (3,22, 4,34), 3,94 (3,38, 4,57) și respectiv 1,18 (0,90, 1,52) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani.

Teste de laborator

Limfocite

În studiile clinice controlate efectuate pentru PR, scăderile confirmate ale NAL sub 500 celule/mm³ au avut loc la 0,3% dintre pacienți și pentru NAL între 500 și 750 celule/mm³ la 1,9% dintre pacienți, pentru dozele combinate de 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi.

În grupul de pacienți cu PR pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung, scăderile confirmate ale NAL sub 500 celule/mm³ au avut loc la 1,3% dintre pacienți și pentru NAL între 500 și 750 celule/mm³ la 8,4% dintre pacienți, pentru dozele combinate de 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi.

NAL confirmat mai mic de 750 celule/mm³ a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave (vezi pct. 4.4).

Neutrofile

În studiile clinice controlate efectuate pentru PR, scăderile confirmate ale NAN sub 1000 celule/mm³ au avut loc la 0,08% dintre pacienți pentru dozele combinate de 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi. Nu au existat scăderi confirmate ale NAN sub 500 celule/mm³ observate în orice grup de tratament. Nu a existat o relație clară între neutropenie și apariția infecțiilor grave.

În grupul de pacienți cu PR pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung, modelul și incidența scăderilor confirmate ale NAN au rămas concordante cu ceea ce s-a observat în studiile clinice controlate (vezi pct. 4.4).

Teste ale enzimelor hepatice

La pacienții cu PR au fost observate mai puțin frecvent creșteri confirmate ale enzimelor hepatice mai mari de 3 ori decât limita superioară a normalului (3x LSN). La acei pacienți, care prezentau o creștere a enzimelor hepatice, modificarea regimului de tratament, cum sunt reducerea dozei de DMARD concomitent, întreruperea tofacitinib sau reducerea dozei de tofacitinib, a determinat scăderea sau normalizarea enzimelor hepatice.

În etapa controlată a studiului pentru PR de fază 3, cu administrarea tratamentului în monoterapie (0-3 luni) (studiul I, vezi pct. 5.1) au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 1,65%, 0,41% și 0% dintre pacienții care primeau placebo, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. În acest studiu au fost observate creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN la 1,65%, 0,41% și 0% dintre pacienții care primeau placebo, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi.

În studiul pentru PR de fază 3, cu administrarea tratamentului în monoterapie (0-24 luni) (studiul VI, vezi pct. 5.1) au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 7,1%, 3,0% și 0% dintre pacienții care primeau MTX, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. În acest studiu, au fost observate creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN la 3,3%, 1,6% și 1,5% dintre pacienții care primeau MTX, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi.

În etapa controlată a studiilor pentru PR de fază 3 cu DMARD ca terapie de fond (0-3 luni) (studiile II-V, vezi pct. 5.1), au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 0,9%, 1,24% și 1,14% dintre pacienții care primeau placebo, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi. În aceste studii, au fost observate creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN la 0,72%, 0,5% și 0,31% dintre pacienții care primeau placebo, tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg de două ori pe zi.

În studiile pentru PR de extensie pe termen lung, la pacienții tratați cu tofacitinib în monoterapie au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 1,1% și, respectiv, 1,4% dintre pacienții care primeau tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg, de două ori pe zi. Creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN au fost observate la <1,0% din ambele grupuri, tratate cu tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg, de două ori pe zi.

În studiile pentru PR de extensie pe termen lung, la pacienții tratați cu DMARD ca terapie de fond au fost observate creșteri ale ALT mai mari decât 3x LSN la 1,8% și, respectiv, 1,6% dintre pacienții care primeau tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg, de două ori pe zi. Creșteri ale AST mai mari decât 3x LSN au fost observate la <1,0% din ambele grupuri, tratate cu tofacitinib 5 mg și, respectiv, 10 mg, de două ori pe zi.

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani sau peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, au fost observate creșteri ale ALT mai mari sau egale cu 3x LSN la 6,01%, 6,54% și 3,77% dintre pacienții care primeau tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și respectiv inhibitori de TNF. Au fost observate creșteri ale AST mai mari sau egale cu 3x LSN la 3,21%, 4,57% și 2,38% dintre pacienții care primeau tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și respectiv inhibitori de TNF.

Lipide

Creșterile parametrilor lipidici (colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride) au fost evaluate prima dată la 1 lună după inițierea tofacitinib, în studiile clinice dublu-orb controlate, care au inclus pacienți cu PR. Creșterile au fost observate în acest moment al studiului și au rămas stabile ulterior.

Modificările parametrilor lipidici față de momentul inițial până la sfârșitul studiului (6-24 de luni) în studiile clinice controlate, care au inclus pacienți cu PR, sunt rezumate mai jos:

- LDL colesterol mediu a crescut cu 15% în grupul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 20% în grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în luna 12 și a crescut cu 16% în grupul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 19% în grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în luna 24.
- HDL colesterol mediu a crescut cu 17% în grupul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 18% în grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în luna 12 și a crescut cu 19% în grupul cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 20% în grupul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în luna 24.

După întreruperea tratamentului cu tofacitinib, valorile lipidelor au revenit la cele de la momentul inițial.

Ratele medii LDL colesterol/HDL colesterol și apolipoproteina B (ApoB)/ApoA1 au fost în esență neschimbate la pacienții tratați cu tofacitinib.

Într-un studiu clinic controlat, pentru PR, creșterile LDL colesterolului și ApoB au scăzut până la valorile dinaintea tratamentului, ca răspuns la tratamentul cu statine.

În grupul de pacienți cu PR pentru evaluarea profilului de siguranță pe termen lung, creșterea parametrilor lipidici a rămas concordantă cu ceea ce s-a observat în studiile clinice controlate.

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani sau peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, modificările parametrilor lipidici din momentul inițial până la 24 de luni sunt rezumate mai jos:

- Valorile medii ale LDL colesterol au crescut cu 13,80%, 17,04% și 5,50% la pacienții care primeau tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și respectiv inhibitori de TNF, în luna 12. În luna 24, creșterea a fost de 12,71%, 18,14% și respectiv 3,64%,
- Valorile medii ale HDL colesterol au crescut cu 11,71%, 13,63% și 2,82% la pacienții care primeau tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și respectiv inhibitori de TNF, în luna 12. În luna 24, creșterea a fost de 11,58%, 13,54% și respectiv 1,42%.

Infarct miocardic

Poliartrită reumatoidă

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362) randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, ratele de incidență (ÎI 95%) pentru infarctul miocardic non-fatal pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și inhibitori de TNF au fost de 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) și, respectiv, 0,16 (0,07, 0,31) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Au fost raportate puține cazuri de infarct miocardic fatal, cu rate similare la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu inhibitorii de TNF (vezi pct. 4.4 și 5.1). Studiul a necesitat urmărirea a cel puțin 1500 de pacienți, timp de 3 ani.

Neoplazii, altele decât CPNM

Poliartrită reumatoidă

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362) randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, ratele de incidență (ÎI 95 %) pentru cancerul pulmonar pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și inhibitori de TNF au fost de 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) și, respectiv, 0,13 (0,05, 0,26) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani (vezi pct. 4.4 și 5.1). Studiul a necesitat urmărirea a cel puțin 1500 de pacienți timp de 3 ani.

Ratele de incidență (ÎI 95%) pentru limfom pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și inhibitori de TNF au fost de 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) și, respectiv, 0,02 (0,00, 0,10) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți

Artrita idiopatică juvenilă poliarticulară și APs juvenilă

Reacțiile adverse la pacienții cu AIJ din programul de dezvoltare clinică au fost consistente ca tip și frecvență cu cele observate la pacienții adulți cu PR, cu excepția unor infecții (gripă, faringită, sinuzită, infecție virală) și tulburări gastrointestinale sau generale (dureri abdominale, greață, vărsături, febră, cefalee, tuse), care au fost mai frecvente la copiii cu AIJ. MTX a fost cel mai frecvent DMARDcs administrat concomitent (în ziua 1, 156 din 157 de pacienți tratați cu DMARDcs, erau în tratament cu MTX). Nu există date suficiente privind profilul de siguranță al tofacitinib utilizat concomitent cu orice alte DMARDcs.

Infecții

În etapa dublu-orb din studiul de autorizare de fază 3 (Studiul AIJ-I), reacția adversă cel mai frecvent raportată a fost infecția (44,3%). Infecțiile au fost în general ușoare până la moderate, ca severitate.

În grupul de pacienți pentru evaluarea integrată a profilului de siguranță, 7 pacienți au avut infecții grave în timpul tratamentului cu tofacitinib în perioada de raportare (până la 28 de zile după ultima doză de medicament de studiu), reprezentând o rată de incidență de 1,92 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani: pneumonie, empiem epidural (cu sinuzită și abces subperiostal), chist pilonidal, apendicită, pielonefrita acută, abces la nivelul membrelor și infecție de tract urinar.

În grupul de pacienți pentru evaluarea integrată a profilului de siguranță, 3 pacienți au avut evenimente non-grave de herpes zoster în perioada de raportare, reprezentând o rată de incidență de 0,82 pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Suplimentar un (1) pacient a avut un eveniment de HZ grav, în afara perioadei de raportare.

Evenimente hepatice

Pacienții din studiul de autorizare pentru AIJ trebuiau să aibă niveluri AST și ALT mai mici de 1,5 ori decât limita superioară a normalului (LSN), pentru a fi eligibili pentru înrolare. În grupul de pacienți pentru evaluarea integrată a profilului de siguranță, au existat 2 pacienți cu creșteri ale ALT ≥ 3 ori mai mari, decât LSN la 2 vizite consecutive. Niciun eveniment nu a îndeplinit criteriile legii Hy. Ambilor pacienți li s-a administrat ca terapie de fond MTX și fiecare eveniment a fost soluționat după întreruperea tratamentului cu MTX și întreruperea permanentă a tratamentului cu tofacitinib.

Analize de laborator

Modificările testelor de laborator la pacienții cu AIJ, incluși în cadrul programului de dezvoltare clinică, au fost în concordanță cu cele observate la pacienții adulți cu PR. Pacienții din studiul de autorizare pentru AIJ trebuiau să aibă un număr de trombocite ≥ 100000 celule/mm³ pentru a fi eligibili pentru înrolare, prin urmare, nu există informații disponibile pentru pacienții cu AIJ cu un număr de trombocite <100000 celule/mm³ înainte de a începe tratamentul cu tofacitinib.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru semne și simptome ale reacțiilor adverse. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu tofacitinib. Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere.

Datele farmacocinetice incluzând o doză unică, mai mică sau egală cu 100 mg, administrată la voluntari sănătoși au arătat că este de așteptat ca mai mult de 95% din doza administrată să fie eliminată în interval de 24 de ore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA29

Mecanism de acțiune

Tofacitinib este un inhibitor puternic și selectiv al familiei JAK. În teste enzimactice, tofacitinib inhibă JAK1, JAK2, JAK3 și într-o măsură mai mică TyK2. Pe de altă parte, tofacitinib are un grad mare de selectivitate împotriva altor kinaze ale genomului uman. În celulele umane, tofacitinib inhibă preferențial semnalizarea prin receptorii heterodimerici ai citokinelor care asociază cu JAK3 și/sau JAK1, cu selectivitate funcțională față de receptorii citokinelor care semnalizează prin intermediul perechilor de JAK2. Inhibarea JAK1 și JAK3 de către tofacitinib atenuează semnalizarea interleukinelor (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) și interferonilor tip I și tip II, ceea ce duce la modularea răspunsului imun și inflamator.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu PR, tratamentul de până la 6 luni cu tofacitinib a fost asociat cu reduceri dependente de doză ale celulelor circulante natural killer (NK) CD16/56+, reducerile maxime fiind estimate ca având loc la aproximativ 8-10 săptămâni după inițierea tratamentului. Aceste modificări s-au soluționat în general în interval de 2-6 săptămâni după întreruperea tratamentului. Tratamentul cu tofacitinib a fost asociat cu creșteri dependente de doză ale numărului de celule B. Modificările numărului de limfocite-T circulante și ale subgrupurilor de limfocite-T (CD3+, CD4+ și CD8+) au fost mici și inconsecvente.

În urma tratamentului pe termen lung (durata mediană a tratamentului cu tofacitinib de aproximativ 5 ani), numărul de CD4+ și CD8+ a arătat reduceri mediane de 28% și respectiv 27% față de momentul inițial. În contrast cu scăderea observată după dozajul pe termen scurt, numărul de celule natural killer CD16/56+ a arătat o creștere mediană de 73% față de momentul inițial. Numărul de celule B CD19+ nu a prezentat creșteri suplimentare după tratamentul pe termen lung cu tofacitinib. Toate aceste modificări ale subgrupurilor de limfocite au revenit spre valoarea inițială după întreruperea temporară a tratamentului. Nu a existat nicio dovadă a unei legături între infecțiile grave sau oportuniste sau herpes zoster și numărul de limfocite din subgrupuri (vezi pct. 4.2 pentru monitorizarea numărului absolut de limfocite).

Modificările concentrațiilor serice totale ale IgG, IgM și IgA în decursul a 6 luni cu doze de tofacitinib la pacienți cu PR au fost mici, nedependente de doză și similare cu cele prezente la placebo, indicând o lipsă a supresiei umorale sistemice.

După inițierea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu PR, au fost observate scăderi rapide ale proteinei C-reactive (CRP), care s-au menținut pe durata dozajului. Modificările CRP observate în timpul tratamentului cu tofacitinib nu sunt complet reversibile în interval de 2 săptămâni după întrerupere, indicând o durată mai mare a activității farmacodinamice comparativ cu timpul de înjumătățire plasmatică.

Studii cu vaccinuri

Într-un studiu clinic controlat care a inclus pacienți cu PR, care au început tratamentul cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi sau placebo, numărul de pacienți care au răspuns la vaccinul gripal a fost similar în ambele grupuri: tofacitinib (57%) și placebo (62%). Pentru vaccinul pneumococic polizaharidic, numărul de pacienți care au răspuns a fost după cum urmează: 32% la pacienții care primeau atât tofacitinib, cât și MTX; 62% pentru tofacitinib în monoterapie; 62% pentru MTX în monoterapie și 77% pentru placebo. Semnificația clinică a acestui fapt este necunoscută; totuși, rezultate similare au fost obținute într-un studiu separat cu vaccinuri, cu vaccinurile gripal și pneumococic polizaharidic, la pacienți care primeau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, pe termen lung.

A fost efectuat un studiu controlat care a inclus pacienți cu PR și MTX ca terapie de fond, imunizați cu un vaccin cu virus herpetic viu atenuat cu 2 până la 3 săptămâni înainte de inițierea unui tratament de 12 săptămâni cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau placebo. La 6 săptămâni au fost observate dovezi de răspunsuri umorale și mediate celular la VZV, atât la pacienții tratați cu tofacitinib, cât și la cei tratați cu placebo. Aceste răspunsuri au fost similare cu cele observate la voluntarii sănătoși cu vârsta de 50 de ani și peste. Un pacient fără antecedente anterioare de infecție de tip varicelă și fără anticorpi anti-varicelă la momentul inițial, a prezentat diseminarea tulpinii de varicelă din vaccin la 16 zile după vaccinare. Tofacitinib a fost întrerupt și pacientul s-a recuperat după tratament cu dozele standard de medicament antiviral. Acest pacient a dezvoltat ulterior un răspuns umoral și celular intens, deși întârziat, la vaccin (vezi pct. 4.4).

Eficiență și siguranță clinică

Răspunsul clinic

Programul de fază 3 pentru AIJ cu tofacitinib include un studiu de fază 3 finalizat (Studiul AIJ-I [A3921104]) și un studiu de extensie pe termen lung (LTE) (A3921145). În aceste studii au fost incluse următoarele subgrupuri AIJ: pacienți cu poliartrită RF+ sau RF-, oligoartrită extinsă, AIJ sistemică cu artrită activă și fără simptome sistemice prezente (subgrup denumit „set de date AIJ poliarticulară”) și două subgrupuri separate de pacienți cu APs juvenilă și artrită asociată entezitei. Cu toate acestea, grupul de pacienți cu AIJ poliarticulară pentru evaluarea eficienței, include doar subgrupurile cu poliartrită RF+ sau RF- sau oligoartrită extinsă; au fost observate rezultate neconcludente pentru subgrupul de pacienți cu AIJ sistemică cu artrită activă și fără simptome sistemice prezente. Pacienții cu APs juvenilă sunt incluși ca subgrup separat de evaluare eficienței. Pacienții cu artrită asociată entezitei nu sunt incluși în analiza de eficiență.

Tuturor pacienților eligibili din studiul AIJ-I li s-a administrat în regim deshis tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi sau tofacitinib soluție orală, echivalent în funcție de greutatea corporală, de două ori pe zi timp de 18 săptămâni (faza introductivă); pacienții care au obținut cel puțin un răspuns AIJ ACR30 la sfârșitul fazei în regim deschis au fost randomizați (1:1) fie pentru tratamentul activ cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, sau cu tofacitinib soluție orală, fie pentru placebo în faza dublu-orb, cu durata de 26 de săptămâni, controlată cu placebo. Pacienții care nu au obținut un răspuns AIJ ACR30 la sfârșitul fazei de regim deschis sau au avut un singur puseu evolutiv de boală în orice moment, au ieșit din studiu. Un total de 225 de pacienți au fost înrolați în faza introductivă în regim deschis. Dintre aceștia, 173 (76,9%) pacienți au fost eligibili pentru a fi randomizați în faza dublu-orb, fie pentru tratamentul activ cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, sau cu tofacitinib soluție orală echivalent în funcție de greutatea corporală de două ori pe zi (n = 88), fie pentru placebo (n = 85). Au fost 58 (65,9%) pacienți în grupul cu tofacitinib și 58 (68,2%) pacienți în grupul placebo cărora li s-a administrat MTX în timpul fazei dublu-orb, ceea ce a fost permis, dar nu a fost necesar conform protocolului.

Au existat 133 de pacienți cu AIJ poliarticulară [poliartrită cu RF+ sau RF- și oligoartrită extinsă] și 15 pacienți cu APs juvenilă randomizați în faza dublu-orb a studiului și incluși în analizele de evaluare a eficienței prezentate mai jos.

Semne și simptome

O proporție semnificativ mai mică de pacienți cu AIJ poliarticulară în studiul AIJ-I tratați cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi sau tofacitinib soluție orală echivalent în funcție de greutatea corporală de două ori pe zi, a avut puseu evolutiv de boală, în săptămâna 44 comparativ cu pacienții tratați cu placebo. O proporție semnificativ mai mare de pacienți cu AIJ poliarticulară tratați cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate sau tofacitinib soluție orală au obținut răspunsuri AIJ ACR30, 50 și 70, comparativ cu pacienții tratați cu placebo în săptămâna 44 (Tabelul 8).

Rata de apariție a puseului evolutiv de boală și rezultatele AIJ ACR30/50/70 au fost favorabile pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, comparativ cu placebo în subgrupurile de AIJ cu poliartrită RF+,

poliartrită RF-, oligoartrită extinsă și APs juvenilă și au fost în concordanță cu cele ale populației generale din studiu.

Rata de apariție a puseului evolutiv de boală și rezultatele AIJ ACR30 /50/70 au fost favorabile pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo, la pacienții cu AIJ poliarticulară cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi cu utilizarea concomitentă de MTX în ziua 1 [n = 101 (76%)] și pentru cei cărora li s-a administrat tofacitinib în monoterapie [n = 32 (24%)]. Adicional, rata de apariție a puseului evolutiv de boală și rezultatele AIJ ACR30 /50/70 au fost, de asemenea, favorabile pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, comparativ cu placebo pentru pacienții cu AIJ poliarticulară care au avut tratament anterior cu DMARD biologic [n = 39 (29%)] și cei cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu DMARD biologic [n = 94 (71%)].

În studiul AIJ-I, în săptămâna 2 a fazei introductive în regim deschis, răspunsul AIJ ACR30 la pacienții cu AIJ poliarticulară a fost de 45,03%.

Tabelul 8: Criterii finale principale și secundare de evaluare a eficienței la pacienții cu AIJ poliarticulară în săptămâna 44* în studiul AIJ-I (toate valorile p <0,05)

Criteriul final principal de evaluare (Eroare de tip I controlată)	Grupul de tratament	Rata de apariție	Diferență (%) față de placebo (ÎI 95%)
Rata de apariție a puseului evolutiv de boală	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=67)	28%	-24.7 (-40.8, -8.5)
	Placebo (N=66)	53%	
Criteriile finale de evaluare secundare (Eroare de tip I controlată)	Grupul de tratament	Rata de răspuns	Diferență (%) față de placebo (ÎI 95%)
AIJ ACR30	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=67)	72%	24.7 (8.50, 40.8)
	Placebo (N=66)	47%	
AIJ ACR50	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=67)	67%	20.2 (3.72, 36.7)
	Placebo (N=66)	47%	
AIJ ACR70	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=67)	55%	17.4 (0.65, 34.0)
	Placebo (N=66)	38%	
Criteriul final de evaluare secundar (Eroare de tip I controlată)	Grupul de tratament	Media SL (SEM)	Diferență (%) față de placebo (ÎI 95%)
Modificarea față de momentul inițial în regim dublu-orb a indicelui de dizabilitate CHAQ	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=67; n=46)	-0.11 (0.04)	-0.11 (-0.22, -0.01)
	Placebo (N=66; n=31)	0.00 (0.04)	

ACR = Colegiul American de Reumatologie; CHAQ = chestionar de evaluare a sănătății copilăriei ; ÎI = interval de încredere; LS = cele mai mici pătrate; n = numărul pacienților cu observații la vizită; N = numărul total de pacienți; AIJ = artrita idiopatică juvenilă; SEM = eroare standard a mediei

* Săptămâna 26 a fazei dublu-orb este din săptămâna 18 până în săptămâna 44 în ziua de randomizare și după aceasta. Criteriile finale principale de evaluare cu eroare de tip I controlată sunt testate în această ordine: Puseu evolutive de boală, AIJ ACR50, AIJ ACR30, AIJ ACR70, indicele de dizabilitate CHAQ.

În faza dublu-orb, fiecare dintre componentele răspunsului AIJ ACR a arătat o îmbunătățire mai mare față de momentul inițial, al perioadei în regim deschis (ziua 1), în săptămâna 24 și săptămâna 44 pentru pacienții cu AIJ poliarticulară, tratați cu soluție orală de tofacitinib administrată în doză de 5 mg de două ori pe zi sau echivalent în funcție de greutatea corporală de două ori pe zi, comparativ cu cei care au primit placebo în studiul AIJ-I.

Funcția fizică și calitatea vieții legată de starea de sănătate

Modificările funcției fizice în studiul AIJ-I au fost măsurate prin indicele de dizabilitate CHAQ. Modificarea medie a indicelui de dizabilitate CHAQ la pacienții cu AIJ poliarticulară, față de momentul inițial al perioadei în regim dublu-orb, a fost semnificativ mai mică, în cazul tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi sau tofacitinib soluție orală echivalent în funcție de greutatea corporală de două ori pe zi, comparativ cu placebo în săptămâna 44 (Tabel 8). Rezultatele din faza dublu-orb privind modificarea medie a indicelui de dizabilitate CHAQ, au fost favorabile pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo în subgrupurile de AIJ cu poliartrită RF+, poliartrită RF-, oligoartrită extinsă și APs juvenilă și au fost în concordanță cu cele ale populației generale din studiu.

Date controlate pe termen lung, privind profilul de siguranță în PR

Studiul ORAL Surveillance (A3921133) a fost un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, controlat activ, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru supravegherea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar (factorii de risc CV definiți ca: fumător curent de țigarete, diagnostic de hipertensiune arterială, diabet zaharat, antecedente familiale de boală coronariană prematură, antecedente de boală arterială coronariană, inclusiv antecedente de proceduri de revascularizare, bypass de artere coronare, infarct miocardic, stop cardiac, angină pectorală instabilă, sindrom coronarian acut și prezența de boală extra-articulară asociată cu PR, de exemplu noduli, sindrom Sjögren, anemia din bolile cronice, manifestări pulmonare). Pacienții trebuiau să fie în tratament cu o doză stabilă de metotrexat la intrarea în studiu; ajustarea dozei a fost permisă în timpul studiului.

Pacienții au fost randomizați în regim deschis în grupurile cu administrare de tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau un inhibitor de TNF (inhibitorul de TNF a fost fie etanercept 50 mg o dată pe săptămână, fie adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni) într-un raport 1:1:1. Criteriile finale principale asociate de evaluare au fost malignitățile atribuite, excluzând CPNM și evenimentele adverse cardiovasculare majore atribuite (MACE); incidența cumulată și evaluarea statistică a criteriilor finale de evaluare au fost făcute în regim orb. Studiul fiind unul potențat de eveniment a necesitat, de asemenea, cel puțin 1500 de pacienți care să fie urmăriți timp de 3 ani. Tratamentul de studiu cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a fost oprit și pacienții au fost trecuți la doza de 5 mg administrată de două ori pe zi, din cauza semnalării unor evenimente tromboembolice venoase (TEV), dependente de doză. În cazul pacienților din grupul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi, datele colectate înainte și după schimbarea dozei au fost analizate în grupul de tratament în care au fost randomizați inițial.

Studiul nu a îndeplinit criteriul de non-inferioritate pentru comparația primară dintre dozele combinate de tofacitinib și inhibitori de TNF, întrucât limita superioară a ÎI 95% pentru HR a depășit criteriul de non-inferioritate prestabilit de 1,8 pentru MACE atribuite și malignități atribuite, altele decât CPNM.

Rezultatele finale sunt prezentate mai jos pentru MACE, infarct miocardic, malignități, altele decât CPNM, cancer pulmonar și limfom, pentru fiecare grup de tratament randomizat. Sunt furnizate rezultate intermediare ale analizei privind profilul de siguranță (2019) pentru TEV, infecții grave și mortalitate.

MACE (inclusiv infarct miocardic)

La pacienții tratați cu tofacitinib s-a observat o creștere a ratei infarctului miocardic non-fatal comparativ cu pacienții tratați cu inhibitor de TNF.

Tabelul 9: Rata de incidență și rata hazardului pentru MACE și infarct miocardic

	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi^a	Tofacitinib Doze combinate^b	Inhibitor de TNF (TNFi)
MACE^c				
RI (Î 95%) la 100 pacient-ani	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
HR (Î 95%) versus inhibitor de TNF	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
IM fatal^c				
RI (Î 95%) la 100 pacient-ani	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (Î 95%) versus inhibitor de TNF	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
IM non-fatal^c				
RI (Î 95%) la 100 pacient-ani	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
HR (Î 95%) versus inhibitor de TNF	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	

^a Grupul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi include date de la pacienți care au trecut de la tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi la tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi ca urmare a unei modificări a protocolului de studiu.

^b Doze combinate de tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și tofacitinib 10 mg de două ori pe zi.

^c Pe baza evenimentelor care au apărut în timpul tratamentului sau în decurs de 60 de zile de la întreruperea tratamentului.

Abrevieri: MACE = evenimente adverse cardiovasculare majore, IM = infarct miocardic, TNF = factor de necroză tumorală, RI = rată de incidență, HR = rata hazardului, Î = interval de încredere, PY = pacient-ani, Inf = infinit

Următorii factori predictivi pentru dezvoltarea IM (fatal și non-fatal) au fost identificați utilizând un model Cox multivariat cu selecție inversă: vârsta ≥ 65 de ani, bărbat, status de fumător actual sau în trecut, antecedente de diabet și antecedente de boală arterială coronariană (care include infarct miocardic, boală coronariană, angină pectorală stabilă sau proceduri de arteră coronară) (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Neoplazii

La pacienții tratați cu tofacitinib s-a observat o creștere a ratei neoplaziilor, altele decât CPNM, în special a cancerului pulmonar și a limfomului, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitor de TNF.

Tabelul 10: Rata de incidență și rata hazardului pentru neoplazii, altele decât CPNM^a

	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi^b	Tofacitinib Doze combinate^c	Inhibitor de TNF (TNFi)
Neoplazii, altele decât CPNM				
RI (Î 95%) la 100 pacient-ani	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
HR (Î 95%) versus inhibitor de TNF	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Cancer pulmonar				
RI (Î 95%) la 100 pacient-ani	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
HR (Î 95%) versus inhibitor de TNF	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Limfom				
RI (Î 95%) la 100 pacient-ani	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)

HR (Î 95%) versus inhibitor de TNF	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
------------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--

^a Pe baza evenimentelor care au apărut în perioada tratamentului sau după întreruperea tratamentului până la sfârșitul studiului

^b Grupul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi include date de la pacienți care au trecut de la tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi la tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi ca urmare a unei modificări a protocolului de studiu.

^c Doze combinate de tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și tofacitinib 10 mg de două ori pe zi.

Abrevieri: CPNM = cancer de piele non-melanom, TNF = factor de necroză tumorală, RI = rată de incidență, HR = rata hazardului, Î = interval de încredere, PY = pacient-ani

Următorii factori predictivi pentru dezvoltarea neoplaziilor, altele decât CPNM, au fost identificați utilizând un model Cox multivariat cu selecție inversă: vârsta ≥ 65 ani și status de fumător actual sau în trecut (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tromboembolism venos (TEV)

Într-o analiză interimară a studiului A3921133, a fost observată o incidență crescută și dependentă de doză a TEV la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu inhibitorii de TNF (vezi pct. 4.8).

Majoritatea acestor evenimente au fost grave și unele cazuri de EP au dus la deces. Ratele de incidență (Î 95%) pentru EP pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, 5 mg de două ori pe zi și inhibitorii de TNF au fost de 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) și, respectiv, 0,09 (0,02-0,26) pacienți cu evenimente, la 100 pacient-ani. Comparativ cu inhibitorii de TNF, HR pentru EP cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a fost de 5,96 (1,75-20,33) și pentru 5 mg de două ori pe zi HR a fost de 2,99 (0,81-11,06). Ratele de incidență (Î 95%) pentru TVP pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, 5 mg de două ori pe zi și inhibitorii de TNF au fost de 0,38 (0,20-0,67), 0,30 (0,14-0,55) și, respectiv, 0,18 (0,07-0,39) pacienți cu evenimente, la 100 pacient-ani. Comparativ cu inhibitorii de TNF, HR pentru TVP cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a fost de 2,13 (0,80-5,69) iar pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi HR a fost de 1,66 (0,60-4,57).

Mortalitate

Într-o analiză interimară a studiului A3921133, a fost observată o mortalitate crescută în interval de 28 de zile de la ultimul tratament la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu inhibitorii de TNF. Ratele de incidență (Î 95%) au fost de 0,89 (0,59-1,29) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, de 0,57 (0,34-0,89) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și de 0,27 (0,12-0,51) pentru inhibitorii de TNF; cu HR (Î 95%) de 3,28 (1,55-6,95) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și de 2,11 (0,96-4,67) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, față de inhibitorii de TNF. Mortalitatea a fost în principal cauzată de evenimente cardiovasculare, infecții și neoplazii.

Pentru mortalitatea cardiovasculară în interval de 28 de zile de la ultimul tratament, ratele de incidență pentru 100 pacient-ani (Î 95%) au fost de 0,45 (0,24-0,75) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, 0,24 (0,10-0,47) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 0,21 (0,08-0,43) pentru inhibitorii de TNF; cu un raport al ratei de incidență (RRI) (Î 95%) de 2,12 (0,80-6,20) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și de 1,14 (0,36-3,70) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, față de inhibitorii de TNF.

Pentru infecțiile letale în interval de 28 de zile de la ultimul tratament, ratele de incidență pentru 100 pacient-ani (Î 95%) au fost de 0,22 (0,09-0,46), 0,18 (0,07-0,39) și 0,06 (0,01-0,22) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, și respectiv, inhibitorii de TNF; cu un RRI (Î 95%) de 3,70 (0,71-36,5) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și de 3,00 (0,54-30,4) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, față de inhibitorii de TNF.

Infecții grave

Într-o analiză intermediară, pentru infecțiile grave non-letale, ratele de incidență (Î 95%) la 100 pacient-ani au fost 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) și 2,79 (2,28-3,39), pentru tofacitinib 10 mg și 5 mg de două ori pe zi și, respectiv, inhibitorii de TNF. În studiul A3921133, riscul de infecții grave (letale și non-letale) a fost mai crescut la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, comparativ cu pacienții mai tineri.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul FC al tofacitinib este caracterizat prin absorbție rapidă (concentrațiile plasmatiche maxime sunt atinse în interval de 0,5-1 oră), eliminare rapidă (timp de înjumătățire plasmatică de ~3 ore) și creșteri proporționale cu doza la expunerea sistemică. Concentrațiile din starea de echilibru sunt obținute în 24-48 ore, cu acumulare neglijabilă după administrarea de două ori pe zi.

Absorbție și distribuție

Tofacitinib este bine absorbit, cu o biodisponibilitate orală de 74%. Administrarea concomitentă a tofacitinib cu o masă cu conținut ridicat de lipide nu a determinat nicio schimbare a ASC, în timp ce C_{max} a fost redusă cu 32%. În studiile clinice, tofacitinib a fost administrat fără a ține cont de masă.

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție este de 87 l. Aproximativ 40% din tofacitinib circulant este legat de proteine plasmatiche. Tofacitinib se leagă predominant de albumină și nu pare să se lege de glicoproteina acidă α_1 . Tofacitinib se distribuie egal între globulele roșii și plasmă.

Metabolizare și eliminare

Mecanismele de clearance pentru tofacitinib sunt aproximativ 70% metabolizare hepatică și 30% excreție renală a medicamentului nemodificat. Metabolizarea tofacitinib este mediată în principal de CYP3A4, cu o contribuție minoră a CYP2C19. Într-un studiu cu marcaj radioactiv care a inclus subiecți umani, mai mult de 65% din totalul radioactivității circulante a fost reprezentată de substanța activă nemodificată, cu restul de 35% atribuită celor 8 metaboliți, fiecare reprezentând mai puțin de 8% din radioactivitatea totală. Toți metaboliții au fost observați la speciile de animale și se anticipează că au mai puțin de 10 ori din potența tofacitinib pentru inhibarea JAK1/3. Nu au fost detectate dovezi de stereoconversie în probele umane. Activitatea farmacologică a tofacitinib este atribuită moleculei nemodificate. *In vitro*, tofacitinib este un substrat pentru MDR1, dar nu pentru proteina asociată rezistenței la terapie în cancerul de sân (BCRP), OATP1B1/1B3 sau OCT 1/2.

Insuficiență renală

Subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) au avut ASC cu 37%, 43% și, respectiv, 123% mai mare comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2). La subiecții cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), contribuția dializei la clearance-ul total al tofacitinib a fost relativ mică. După o doză unică de 10 mg, ASC medie la subiecții cu IRST, pe baza concentrațiilor măsurate într-o zi fără dializă a fost cu aproximativ 40% (intervale de încredere 90%: 1,5-95%) mai mare comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. În studiile clinice, tofacitinib nu a fost evaluat la pacienți cu valori ale clearance-ului creatininei la momentul inițial (estimate prin ecuația Cockcroft-Gault) mai mici de 40 ml/min (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) și moderată (Child Pugh B) au avut ASC cu 3% și, respectiv, 65% mai mare comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. În studiile clinice, tofacitinib nu a fost evaluat la subiecții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) (vezi pct. 4.2 și 4.4) sau la pacienții depistați pozitivi pentru hepatita B sau C.

Interacțiuni

Tofacitinib nu este un inhibitor sau inductor al CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4) și nu este un inhibitor al UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 și UGT2B7). Tofacitinib nu este un inhibitor al MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 sau MRP la concentrații semnificative clinic.

Farmacocinetica la pacienții copii și adolescenți cu artrită idiopatică juvenilă

Analiza FC populațională bazată pe rezultatele obținute cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi, cât și cu tofacitinib soluție orală echivalent în funcție de greutatea corporală de două ori pe zi, a indicat faptul că clearance-ul și volumul de distribuție al tofacitinib au scăzut, ambele odată cu scăderea greutății corporale la pacienții cu AIJ. Datele disponibile au indicat că nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic, în expunerea la tofacitinib (ASC), în funcție de vârstă, rasă, sex, tipul pacientului sau severitatea bolii la momentul inițial. Variabilitatea între subiecți (% coeficient de variație) în (ASC) a fost estimată la aproximativ 24%.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice, au fost observate efecte asupra sistemelor imunitar și hematopoietic, care au fost atribuite proprietăților farmacologice (inhibarea JAK) ale tofacitinib. La doze clinic relevante, au fost observate efecte secundare ale imunosupresiei, cum sunt infecțiile bacteriene și virale și limfomul. Limfomul a fost observat la 3 din 8 maimuțe adulte, la o expunere la tofacitinib de 6 sau 3 ori mai mare față de nivelul clinic (la om ASC pentru tofacitinib liber la o doză de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi) și la 0 din 14 maimuțe tinere la o expunere de 5 sau 2,5 ori mai mare față de nivelul clinic de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. La maimuțe nivelul de expunere la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL) pentru apariția limfoamelor a fost de aproximativ 1 sau 0,5 ori nivelul de expunere clinică de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. Alte constatări la doze care depășesc expunerile umane au inclus efecte asupra sistemelor hepatic și gastrointestinal.

Tofacitinib nu este mutagenic sau genotoxic, pe baza rezultatelor unei serii de teste *in vitro* și *in vivo* pentru mutații genetice și aberații cromozomiale.

Potențialul carcinogen al tofacitinib a fost evaluat într-un studiu de carcinogenitate de 6 luni, efectuat la șoareci transgenici rasH2 și într-un studiu de carcinogenitate de 2 ani, la șobolani. Tofacitinib nu a fost carcinogen la șoareci la expuneri de până la de 38 sau 19 ori nivelul de expunere clinică de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. Au fost observate tumori cu celule testiculare interstițiale (Leydig) benigne la șobolani: tumorile cu celule Leydig benigne la șobolani nu se asociază cu un risc de tumori cu celule Leydig la om. Au fost observate hibernoame (neoplazie a țesutului adipos brun) la șobolani femele, la expuneri mai mari sau egale cu de 83 sau 41 de ori nivelul de expunere clinică de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. Au fost observate timoame benigne la șobolani femele, la de 187 sau 94 de ori nivelul de expunere clinică de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi.

S-a evidențiat faptul că tofacitinib este teratogen la șobolani și iepuri și că are efecte la șobolani, asupra fertilității feminine (rată scăzută de sarcini, scăderi ale numărului de corpi luteali, locuri de implantare și feți viabili și o creștere a resorbției precoce), asupra nașterii și dezvoltării peri/postnatale. Tofacitinib nu a avut efecte asupra fertilității masculine, motilității sau concentrației spermei. Tofacitinib a fost secretat în laptele șobolanilor femele care alăptează în concentrații de aproximativ 2 ori față de cele din ser, de la 1 până la 8 ore după administrarea dozei. În studii efectuate la puii de șobolan și maimuță, nu au existat efecte legate de tofacitinib asupra dezvoltării osoase la masculi sau femele, la expuneri similare cu cele atinse la om, la dozele aprobate.

Nu au fost observate rezultate în studiile cu tofacitinib efectuate la animale tinere, care să indice o sensibilitate mai mare a populațiilor de copii și adolescenți comparativ cu adulții. În studiul privind fertilitatea efectuat la șobolani tineri, nu au existat dovezi de toxicitate asupra dezvoltării, nu au fost observate efecte asupra maturizării sexuale și nu s-au observat dovezi ale toxicității asupra funcției de reproducere (împerechere și fertilitate) după maturitatea sexuală. La puiul de șobolan de 1 lună și la puiul de maimuță de 39 de săptămâni au fost observate efecte legate de tofacitinib asupra parametrilor imuni și hematologici, în concordanță cu inhibarea JAK1/3 și JAK2. Aceste efecte au fost reversibile și în concordanță cu cele observate și la animalele adulte la expuneri similare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Aromă de struguri [conținând propilenglicol (E1520), glicerină (E422) și arome naturale]
Acid clorhidric
Acid lactic (E270)
Apa purificată
Benzoat de sodiu (E211)
Sucraloză (E955)
Xilitol (E967)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Perioada de valabilitate după prima deschidere

Trebuie eliminat după 60 de zile de la prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru păstrare.

A se păstra în flaconul și ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de depozitare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEÎD de culoare albă, de 250 ml, conținând 240 ml soluție orală, cu capac din polipropilenă, prevăzut cu sistem de siguranță pentru copii, cu căptușeală PP, sigilat cu sigiliu de inducție termică din folie de aluminiu și o seringă de dozare orală de 5 ml, cu gradație de 3,2 ml, 4 ml și 5 ml.

Sistemul de închidere a containerului include, de asemenea, un adaptor pentru flacon din polietilenă cu densitate redusă (LDPE) (PIBA) care se fixează prin apăsare.

Mărimea ambalajului: fiecare ambalaj conține un flacon, un adaptor pentru flacon care se fixează prin apăsare și o seringă pentru dozare orală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1178/015

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 martie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 04 martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea lotului în cauză.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea pe piață a Xeljanz în fiecare Stat Membru, DAPP trebuie să agreeze cu autoritatea națională competentă conținutul și formatul programului educațional, cuprinzând comunicatele de presă, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului. DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru în care XELJANZ este pus pe piață, li s-a furnizat un pachet educațional profesioniștilor din domeniul sănătății care intenționează să prescrie XELJANZ.

Obiectivul principal al programului este de creștere a conștientizării privind riscurile medicamentului, în mod specific cele cu privire la infecțiile grave, tromboembolism venos [tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP)], risc cardiovascular (exceptând infarctul miocardic [IM]), IM, herpes zoster, tuberculoză (TBC) și alte infecții oportuniste, neoplazie (inclusiv limfom și cancer pulmonar), perforații gastrointestinale, boală pulmonară interstițială și modificări ale rezultatelor testelor de laborator.

DAPP se va asigura că în fiecare Stat Membru în care Xeljanz este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății care pot prescrie și pacienții/aparținătorii care vor utiliza Xeljanz au acces la/li se furnizează următorul pachet educațional:

- Material educațional pentru medic
- Pachet cu informații pentru pacient

- **Materialul educațional pentru medic trebuie să conțină:**
 - Rezumatul Caracteristicilor Produsului
 - Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății
 - Lista de verificare pentru medicul prescriptor
 - Cardul de avertizare a pacientului
 - O referință către site-ul cu materialul educațional și cardul de avertizare a pacientului

- **Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele elemente cheie:**
 - Informații relevante referitoare la aspectele de siguranță adresate de către Măsurile de Minimizare a Riscului (de exemplu, gravitate, severitate, frecvență, timpul până la debut, reversibilitatea reacțiilor adverse, dacă este cazul)
 - Detalii privind grupele de pacienți cu risc crescut pentru aspectele de siguranță adresate de către Măsurile de Minimizare a Riscului (de exemplu, contraindicații, factori de risc, risc crescut prin interacțiunile cu alt medicament)
 - Detalii privind grupele de pacienți cu risc crescut pentru TEV, risc cardiovascular inclusiv IM, și de neoplazie (inclusiv limfom și cancer pulmonar)
 - Detalii privind administrarea Xeljanz la pacienți cu vârsta peste 65 de ani, inclusiv informații privind riscurile specifice acestei grupe de pacienți (de exemplu, infecții grave, infarct miocardic, neoplazie) și detalii privind reducerea la minimum a riscurilor asociate cu administrarea tofacitinib la pacienți cu vârsta peste 65 de ani în practica clinică, adică recomandarea că tofacitinib trebuie administrat la pacienți cu vârsta peste 65 de ani, numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate
 - Detalii privind modul de minimizare a aspectelor de siguranță adresate prin Măsurile de Minimizare a Riscului, prin monitorizare și gestionare adecvată (de exemplu, cui i se poate administra medicamentul, ce trebuie făcut, ce nu trebuie făcut și cine este mai probabil să fie impactat conform diferitelor scenarii, cum ar fi momentul limitării sau opririi prescrierii/ingestiei, modul de administrare a medicamentului, momentul creșterii/scăderii dozei conform rezultatelor testelor de laborator, semne și simptome)
 - Detalii privind reducerea la minimum a riscurilor pentru TEV, risc cardiovascular inclusiv IM, și neoplazie (inclusiv limfom și cancer pulmonar) în practica clinică, adică:
 - TEV: Tofacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori cunoscuți de risc pentru TEV. Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi nu este recomandat pentru tratamentul de menținere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc cunoscuți pentru TEV, exceptând situația în care nu este disponibilă o alternativă de tratament adecvată.
 - Riscul cardiovascular și IM: La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, pacienții care sunt fumători actuali sau care au fumat în trecut și pacienții cu alți factori de risc cardiovascular, tofacitinib ar trebui administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate

- Neoplazii: La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, pacienții care sunt fumători actuali sau care au fumat în trecut și pacienții cu alți factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau anterioară de neoplazie, alta decât cancerul de piele non-melanom tratat cu succes), tofacitinib ar trebui administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate
 - Mesaje cheie care trebuie transmise în consilierea pacienților
 - Instrucțiuni privind modul de gestionare a posibilelor reacții adverse
 - Informații privind registrele BSRBR, ARTIS, RABBIT, BIODABASER, registrele din CU și registrele din artrita idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJ poliarticulară) și artrita psoriazică juvenilă și importanța contribuției la acestea
 - Schema de vaccinare trebuie finalizată înainte de tratament, deoarece se recomandă ca vaccinurile cu virusuri vii să nu se administreze în același timp cu tofacitinib.
- **Lista de verificare pentru medicul prescriptor** trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:
 - Lista testelor care trebuie efectuate în timpul consultației inițiale și în perioada de menținere a pacientului
 - Schema de vaccinare care trebuie finalizată înainte de tratament
 - O referire specifică la faptul că pacientul a fost informat și înțelege că tofacitinib este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării și că femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu tofacitinib și timp de cel puțin 4 săptămâni după ultima doză
 - Că raportul beneficiu/risc al tofacitinib trebuie discutat cu pacientul, iar cardul de avertizare a pacientului trebuie înmănat pacientului și discutat cu acesta
 - Comorbiditățile relevante pentru care este necesară precauție la administrarea Xeljanz și condițiile în care Xeljanz nu trebuie administrat
 - Îndrumări pentru reducerea la minimum a riscului de evenimente cardiovasculare, inclusiv IM și neoplazie (inclusiv limfom și cancer pulmonar), adică:
 - Riscul cardiovascular și IM: La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, pacienții care sunt fumători actuali sau care au fumat în trecut și pacienții cu alți factori de risc cardiovascular, tofacitinib ar trebui administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate
 - Neoplazii: La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, pacienții care sunt fumători actuali sau care au fumat în trecut și pacienții cu alți factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau anterioară de neoplazie, alta decât cancerul de piele non-melanom tratat cu succes), tofacitinib ar trebui administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate
 - Îndrumări conform cărora, la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, tofacitinib trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate
 - Lista de tratamente simultane care nu sunt compatibile cu tratamentul cu Xeljanz
 - Necesitatea discutării cu pacienții a riscurilor asociate cu utilizarea Xeljanz, în mod specific, cele cu privire la infecțiile grave, tromboembolism venos [tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP)], risc cardiovascular (exceptând IM), IM, herpes zoster, tuberculoză (TBC) și alte infecții oportuniste, neoplazie (inclusiv limfom și cancer pulmonar), perforații gastrointestinale, boală pulmonară interstițială și modificări ale rezultatelor testelor de laborator
 - Necesitatea monitorizării oricăror semne și simptome și a modificărilor testelor de laborator, pentru identificarea riscurilor mai sus menționate.
- **Cardul de avertizare a pacientului** trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:
 - Un mesaj de avertizare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care pot trata pacientul în orice moment, inclusiv în condiții de urgență, că pacientul utilizează Xeljanz
 - Tratamentul cu Xeljanz poate crește riscul de infecții, neoplazii (inclusiv cancer pulmonar, limfom) și cancer de piele non-melanom
 - Pacienții trebuie să informeze profesioniștii din domeniul sănătății dacă urmează să li se administreze orice vaccin sau pacientele să rămână gravide

- Semne și simptome ale următoarelor aspecte de siguranță și când să solicite sfatul unui profesionist din domeniul sănătății: infecții, tromboembolism venos [tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP)], infarct miocardic (IM), reactivarea herpes zoster, neoplazii (inclusiv cancer pulmonar, limfom), cancer de piele non-melanom, creșterea transaminazei și potențialul de lezare hepatică indusă de medicament, perforație gastrointestinală, boală pulmonară interstițială, imunosupresie crescută când se utilizează în asociere cu biologice și imunosupresoare, inclusiv agenți de depleție ai limfocitelor B, risc crescut de reacții adverse când XELJANZ se administrează în asociere cu MTX, efecte asupra sarcinii și fătului, utilizarea în timpul alăptării, efectul asupra eficacității vaccinării și utilizarea vaccinurilor cu virusuri vii/atenuate.
 - Detaliile de contact ale medicului prescriptor
- **Site-ul de depozitare** trebuie să conțină:
 - Materialul educațional în format digital
 - Cardul de avertizare a pacientului în format digital
- **Pachetul de informații pentru pacient** trebuie să conțină:
 - Prospectul
 - Cardul de avertizare a pacientului
 - Instrucțiuni de utilizare

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU AMBALAJUL CU BLISTERE DE 5 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 5 mg comprimate filmate
tofacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tofacitinib 5 mg (sub formă de tofacitinib citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Celelalte componente includ lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate filmate
112 comprimate filmate
182 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1178/003 56 comprimate filmate
EU/1/17/1178/004 182 comprimate filmate
EU/1/17/1178/014 112 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

XELJANZ 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU COMPRIMATE 5 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 5 mg comprimate
tofacitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (sub formă de logo al deținătorului APP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, Jo, Vi, Sb, Du

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
ETICHETA PENTRU AMBALAJUL PRIMAR AL FLACONULUI DE 5 MG**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 5 mg comprimate filmate
tofacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tofacitinib 5 mg (sub formă de tofacitinib citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Celelalte componente includ lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate
180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1178/001 60 comprimate filmate
EU/1/17/1178/002 180 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

XELJANZ 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU AMBALAJUL CU BLISTERE 10 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 10 mg comprimate filmate
tofacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tofacitinib 10 mg (sub formă de tofacitinib citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Celelalte componente includ lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate filmate
112 comprimate filmate
182 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1178/007 56 comprimate filmate
EU/1/17/1178/008 112 comprimate filmate
EU/1/17/1178/009 182 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

XELJANZ 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU COMPRIMATE 10 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 10 mg comprimate
tofacitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (sub formă de logo al deținătorului APP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, Jo, Vi, Sb, Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA PENTRU AMBALAJ PRIMAR FLACON 10 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 10 mg comprimate filmate
tofacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tofacitinib 10 mg (sub formă de tofacitinib citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Celelalte componente includ lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate
180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1178/005 60 comprimate filmate
EU/1/17/1178/006 180 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

XELJANZ 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU AMBALAJUL CU BLISTERE DE 11 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 11 mg comprimate cu eliberare prelungită
tofacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține tofacitinib 11 mg (sub formă de tofacitinib citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Celelalte componente includ sorbitol (E420). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate cu eliberare prelungită
91 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A nu se sfărâma, rupe sau mesteca

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

O dată pe zi

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1178/012 28 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/17/1178/013 91 comprimate cu eliberare prelungită

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

XELJANZ 11 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU COMPRIMATE 11 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 11 mg comprimate cu eliberare prelungită
tofacitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (sub formă de logo al deținătorului APP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, Jo, Vi, Sb, Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
ETICHETA PENTRU AMBALAJUL PRIMAR AL FLACONULUI DE 11 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 11 mg comprimate cu eliberare prelungită
tofacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tofacitinib 11 mg (sub formă de tofacitinib citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Celelalte componente includ sorbitol (E420). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate cu eliberare prelungită
90 comprimate cu eliberare prelungită
2 desiccanți silicagel

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A nu se sfărâma, rupe sau mesteca

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

O dată pe zi
A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1178/010 30 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/17/1178/011 90 comprimate cu eliberare prelungită

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

XELJANZ 11 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 1 mg/ml soluție orală
tofacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție orală conține tofacitinib 1 mg (sub formă de citrat de tofacitinib).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține propilenglicol (E1520), benzoat de sodiu (E211). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală 240 ml

Un flacon cu soluție orală, un adaptor pentru flacon care se fixează prin apăsare, și o seringă pentru dozare orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Eliminați după 60 de zile de la prima deschidere
Data de deschidere:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul și ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1178/015

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMATION IN BRAILLE

XELJANZ 1 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA PENTRU FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XELJANZ 1 mg/ml soluție orală
tofacitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție orală conține tofacitinib 1 mg (sub formă de citrat de tofacitinib).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține propilenglicol (E1520), benzoat de sodiu (E211). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală 240 ml

Un flacon cu soluție orală, adaptor pentru flacon care se fixează prin apăsare, și o seringă pentru dozare orală.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Eliminați după 60 de zile de la prima deschidere
Data de deschidere:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul și ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1178/015

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANĂ

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient
XELJANZ 5 mg comprimate filmate
XELJANZ 10 mg comprimate filmate
tofacitinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Pe lângă acest prospect, medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea și Cardul de Avertizare a Pacientului, care conține informații importante de siguranță despre care va trebui să fiți informat înainte să vi se administreze XELJANZ și în timpul tratamentului cu XELJANZ. Păstrați la dumneavoastră acest Card de Avertizare a Pacientului.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este XELJANZ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați XELJANZ
3. Cum să luați XELJANZ
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează XELJANZ
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este XELJANZ și pentru ce se utilizează

XELJANZ este un medicament care conține substanța activă tofacitinib.

XELJANZ este utilizat pentru tratarea următoarelor boli inflamatorii:

- poliartrita reumatoidă
- artrita psoriazică
- colită ulcerativă
- spondilita anchilozantă
- artrita idiopatică juvenilă poliarticulară și artrita psoriazică juvenilă

Poliartrita reumatoidă

XELJANZ este utilizat pentru a trata pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă, o boală de lungă durată ce cauzează în principal durere și umflarea articulațiilor dumneavoastră.

XELJANZ este utilizat împreună cu metotrexat când tratamentul anterior pentru poliartrită reumatoidă nu a fost suficient sau nu a fost bine tolerat. De asemenea, XELJANZ poate fi luat în monoterapie, în acele cazuri în care tratamentul cu metotrexat nu este tolerat sau când tratamentul cu metotrexat nu este recomandat.

S-a demonstrat că XELJANZ reduce durerea și umflarea articulațiilor și îmbunătățește abilitatea de a efectua activitățile zilnice atunci când este administrat în monoterapie sau împreună cu metotrexat.

Artrita psoriazică

XELJANZ este utilizat pentru a trata pacienții adulți cu o afecțiune numită artrită psoriazică. Această afecțiune este o boală inflamatorie a articulațiilor, adesea însoțită de psoriazis. Dacă aveți artrită psoriazică activă, vi se va administra mai întâi un alt medicament pentru a vă trata artrita psoriazică. Dacă nu răspundeți suficient de bine sau dacă medicamentul nu este tolerat, vi se poate administra

XELJANZ pentru a reduce semnele și simptomele de artrită psoriazică activă și a îmbunătăți abilitatea de a efectua activitățile zilnice.

XELJANZ este utilizat împreună cu metotrexat pentru a trata pacienții adulți cu artrită psoriazică activă.

Spondilita anchilozantă

XELJANZ este utilizat pentru a trata o afecțiune numită spondilită anchilozantă. Această afecțiune este o boală inflamatorie a coloanei vertebrale.

Dacă aveți spondilită anchilozantă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine la aceste medicamente, vi se va administra XELJANZ.

XELJANZ poate ajuta la reducerea durerii de spate și la îmbunătățirea funcției fizice. Aceste efecte vă pot ușura activitățile zilnice normale și astfel vă pot îmbunătăți calitatea vieții.

Colita ulcerativă

Colita ulcerativă este o boală inflamatorie a intestinului gros. XELJANZ este utilizat la pacienții adulți pentru a reduce semnele și simptomele de colită ulcerativă, atunci când nu ați răspuns suficient de bine sau nu ați tolerat tratamentele anterioare pentru colita ulcerativă.

Artrita idiopatică juvenilă poliarticulară și artrita psoriazică juvenilă

XELJANZ este utilizat în tratamentul artritei idiopatice juvenile poliarticulare active, o boală de lungă durată care cauzează în principal durerea și umflarea articulațiilor, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

XELJANZ este, de asemenea, utilizat în tratamentul artritei psoriazice juvenile, o afecțiune care este o boală inflamatorie a articulațiilor, adesea însoțită de psoriazis, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

XELJANZ poate fi utilizat împreună cu metotrexat atunci când tratamentul anterior pentru artrita idiopatică poliarticulară juvenilă sau artrita psoriazică juvenilă nu a fost suficient sau nu a fost bine tolerat. XELJANZ poate fi administrat de asemenea singur în acele cazuri în care tratamentul cu metotrexat nu este tolerat sau tratamentul cu metotrexat nu este recomandat.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați XELJANZ

Nu luați XELJANZ

- dacă sunteți alergic la tofacitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți o infecție severă cum este o infecție a sistemului circulator sau tuberculoză activă
- dacă ați fost informat că aveți probleme severe de ficat, inclusiv ciroză (cicatrici ale ficatului)
- dacă sunteți gravidă sau alăptați

Dacă nu sunteți sigur referitor la orice informație furnizată mai sus, vă rugăm să-l contactați pe medicul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați XELJANZ, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă credeți că aveți o infecție sau aveți simptomele unei infecții, cum sunt febră, transpirație, frisoane, dureri musculare, tuse, scurtare a respirației, flegmă nouă sau modificări ale flegmei, pierdere în greutate, piele sau inflamații calde sau roșii sau dureroase pe corpul dumneavoastră, dificultate sau durere la înghițit, diaree sau durere de stomac, arsură la urinat sau urinat mai frecvent decât normal, senzație de mare oboseală
- dacă aveți orice afecțiune care vă crește șansele de infecție (de exemplu, diabet, HIV/SIDA sau un sistem imunitar slăbit)
- dacă aveți orice tip de infecție, sunteți tratat pentru orice infecție sau dacă aveți infecții care continuă să revină. Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă vă simțiți bolnav. XELJANZ poate reduce capacitatea corpului dumneavoastră de a răspunde la infecții și poate înrăutăți o infecție existentă sau să crească șansa de a face o nouă infecție

- dacă aveți tuberculoză sau ați avut în trecut tuberculoză sau dacă ați avut contact apropiat cu cineva cu tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru tuberculoză înainte de a începe tratamentul cu XELJANZ și vă poate retesta în timpul tratamentului
- dacă aveți orice boală de plămâni cronică
- dacă aveți probleme cu ficatul
- dacă aveți sau ați avut hepatită B sau hepatită C (virusuri care afectează ficatul). Virusul poate deveni activ în timp ce luați XELJANZ. Medicul dumneavoastră poate face analize de sânge pentru hepatită înainte să începeți tratamentul cu XELJANZ și în timp ce luați XELJANZ
- dacă aveți peste 65 de ani, dacă ați avut vreodată orice tip de cancer, precum și dacă sunteți fumător în prezent sau ați fost în trecut. XELJANZ vă poate crește riscul pentru anumite cancere. La pacienții tratați cu XELJANZ au fost raportate cancer al globulelor albe, cancer pulmonar și alte cancere (cum sunt cancerul mamar, de piele, prostatic sau pancreatic). Dacă dezvoltați cancer în timpul tratamentului cu XELJANZ, medicul dumneavoastră va decide dacă să opriți tratamentul cu XELJANZ
- dacă prezentați un risc cunoscut de fracturi, de exemplu dacă aveți peste 65 de ani, sunteți femeie sau luați corticosteroizi (de exemplu, prednison)
- dacă prezentați un risc crescut de a dezvolta cancer de piele, medicul dumneavoastră v-ar putea recomanda examinări regulate ale pielii în timpul tratamentului cu XELJANZ
- dacă ați avut diverticulită (un tip de inflamație a intestinului gros) sau ulcere la stomac sau intestine (vezi pct. 4)
- dacă aveți probleme cu rinichii
- dacă intenționați să vă vaccinați, spuneți medicului dumneavoastră. Anumite tipuri de vaccinuri nu trebuie administrate atunci când luați XELJANZ. Înainte de a începe să luați XELJANZ trebuie să fiți la zi cu toate vaccinările recomandate. Medicul dumneavoastră va decide dacă este nevoie să vă vaccinați pentru herpes zoster
- dacă aveți probleme cardiace, tensiune arterială crescută, colesterol crescut, precum și dacă sunteți fumător în prezent sau ați fost în trecut.

Au fost raportări privind apariția cheagurilor de sânge în plămâni sau vene la pacienții tratați cu XELJANZ. Medicul dumneavoastră va evalua riscul dumneavoastră de a dezvolta cheaguri de sânge în plămâni sau vene și va stabili dacă XELJANZ este potrivit pentru dumneavoastră. Dacă ați avut deja probleme cu dezvoltarea cheagurilor de sânge în plămâni și vene sau aveți un risc crescut de a le dezvolta (de exemplu, aveți un surplus important al greutatei corporale, dacă aveți cancer, probleme cu inima, diabet zaharat, ați prezentat un atac de cord (în intervalul anterior de 3 luni), intervenții chirurgicale majore recente, dacă utilizați contraceptive hormonale/terapie de substituție hormonală, dacă la dumneavoastră sau la rude apropiate este identificat un defect de coagulare), dacă aveți vârsta mai înaintată sau fumați în prezent sau ați fumat în trecut, medicul dumneavoastră poate decide că XELJANZ nu este potrivit pentru dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă dezvoltați brusc senzația de sufocare sau dificultăți de respirație, durere în piept sau durere în partea superioară a spatelui, umflarea picioarelor sau brațelor, durere sau sensibilitate a picioarelor sau roșeață sau decolorare la nivelul picioarelor sau brațelor în timp ce luați XELJANZ, deoarece acestea pot fi semne ale unui cheag în plămâni sau vene.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă resimțiți modificări acute ale vederii (vedere încețoșată, pierdere parțială sau completă a vederii), deoarece acestea pot fi semne ale unui cheag de sânge la nivelul ochilor.

Au existat raportări privind pacienți tratați cu XELJANZ care au avut o problemă cardiacă, inclusiv infarct miocardic. Medicul dumneavoastră vă va evalua riscul de a dezvolta o problemă cardiacă și va stabili dacă XELJANZ este adecvat pentru dumneavoastră. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați semne și simptome ale unui atac de cord, inclusiv durere în piept sau senzație de apăsare severă (care se poate răspândi la nivelul brațelor, maxilarului, gâtului, spatelui), dificultăți de respirație, transpirație rece, stare de confuzie sau amețeală bruscă.

Analize suplimentare de monitorizare

Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze analize de sânge înainte de a începe să luați XELJANZ și după 4 până la 8 săptămâni de tratament, și apoi la fiecare 3 luni, pentru a stabili dacă aveți un număr scăzut de globule albe (neutrofile sau limfocite) sau un număr scăzut de globule roșii (anemie).

Nu trebuie să luați XELJANZ dacă numărul dumneavoastră de globule albe (neutrofile sau limfocite) sau numărul de globule roșii este prea scăzut. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul dumneavoastră cu XELJANZ pentru a reduce riscul de infecție (numărul de globule albe) sau anemia (numărul de globule roșii).

De asemenea, medicul dumneavoastră poate să efectueze alte analize, de exemplu să verifice concentrațiile de colesterol din sângele dumneavoastră sau să monitorizeze sănătatea ficatului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră trebuie să testeze concentrațiile dumneavoastră de colesterol la 8 săptămâni după ce ați început să luați XELJANZ. Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze periodic teste hepatice.

Vârstnici

Există o rată mai mare de infecții la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare. Spuneți medicului dumneavoastră de îndată ce observați orice semne sau simptome de infecție.

Pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă pot prezenta un risc crescut de infecții, infarct miocardic și anumite tipuri de cancer. Medicul dumneavoastră poate decide că XELJANZ nu este potrivit pentru dumneavoastră.

Pacienți asiatici

Există o rată mai mare de zona zoster la pacienții japonezi și coreeni. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați orice vezicule dureroase pe pielea dumneavoastră.

Puteți, de asemenea, să aveți un risc mai mare pentru anumite probleme pulmonare. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați orice dificultăți de respirație.

Copii și adolescenți

Siguranța și beneficiile XELJANZ la copii nu au fost încă stabilite la pacienții cu vârstă sub 2 ani.

XELJANZ împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți diabet zaharat sau dacă luați medicamente pentru a trata diabetul zaharat. Medicul dumneavoastră poate decide dacă aveți nevoie de o doză mai mică pentru medicamentul antidiabetic, în timp ce luați tofacitinib.

Unele medicamente nu trebuie luate cu XELJANZ. Dacă sunt luate cu XELJANZ, acestea ar putea să modifice concentrația de XELJANZ din corpul dumneavoastră, iar doza de XELJANZ ar putea necesita ajustare. Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați alte medicamente care conțin oricare din următoarele substanțe active:

- antibiotice, cum este rifampicina, utilizată pentru a trata infecțiile bacteriene
- fluconazol, ketoconazol, utilizate pentru a trata infecțiile fungice

XELJANZ nu se recomandă pentru utilizarea concomitentă cu medicamente care deprimă sistemul imunitar, inclusiv terapiile biologice specifice (anticorpi), cum sunt cele care inhibă factorul de necroză tumorală, interleukina-17, interleukina-12/ interleukina-23, anti-integrine și imunosupresivele chimice puternice, inclusiv azatioprină, mercaptopurină, ciclosporină și tacrolimus. Administrarea XELJANZ cu aceste medicamente vă poate crește riscul de reacții adverse, inclusiv de infecție.

Infecțiile grave și fracturile pot apărea mai frecvent la persoanele cărora li se administrează, de asemenea, corticosteroizi (de exemplu, prednison).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți o femeie la vârsta fertilă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu XELJANZ și timp de cel puțin 4 săptămâni după ultima doză.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. XELJANZ nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă rămâneți gravidă în timp ce luați XELJANZ.

Dacă luați XELJANZ și alăptați, trebuie să întrerupeți alăptarea până când vorbiți cu medicul dumneavoastră despre întreruperea tratamentului cu XELJANZ.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

XELJANZ nu are efect sau are un efect limitat asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

XELJANZ conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite zaharuri, contactați-l pe medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

XELJANZ conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați XELJANZ

Acest medicament v-a fost dat dumneavoastră și este supravegheat de către un medic specialist care știe cum să trateze afecțiunea dumneavoastră.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, doza recomandată nu trebuie depășită. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Poliartrita reumatoidă

- Doza recomandată este de 5 mg de două ori pe zi.

Artrita psoriazică

- Doza recomandată este de 5 mg de două ori pe zi.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă sau artrită psoriazică, medicul dumneavoastră vă poate trece de la comprimatele XELJANZ 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi la XELJANZ 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi. Puteți începe XELJANZ comprimat cu eliberare prelungită o dată pe zi sau XELJANZ comprimate filmate de două ori pe zi, în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat. Nu trebuie să schimbați între XELJANZ comprimate filmate și XELJANZ comprimat cu eliberare prelungită dacă nu ați fost instruit în acest sens de către medicul dumneavoastră.

Spondilita anchilozantă

- Doza recomandată este de 5 mg de două ori pe zi.
- Medicul dumneavoastră poate decide să întrerupă XELJANZ dacă XELJANZ nu funcționează pentru dumneavoastră în interval de 16 săptămâni.

Colita ulcerativă

- Doza recomandată este de 10 mg de două ori pe zi, timp de 8 săptămâni, urmată de 5 mg de două ori pe zi.
- Medicul dumneavoastră poate decide să extindă tratamentul inițial cu 10 mg de două ori pe zi pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (în total 16 săptămâni), urmată de 5 mg de două ori pe zi.
- Medicul dumneavoastră poate decide să întrerupă XELJANZ dacă XELJANZ nu funcționează pentru dumneavoastră în interval de 16 săptămâni.
- Pentru pacienții cărora li s-au administrat anterior medicamente biologice pentru a trata colita ulcerativă (cum sunt cele care blochează activitatea factorului de necroză tumorală în organism), și aceste medicamente nu au funcționat, medicul poate decide să crească doza dumneavoastră de XELJANZ la 10 mg de două ori pe zi dacă nu răspundeți suficient la 5 mg de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră va lua în considerare riscurile potențiale, inclusiv pe cele de dezvoltare a cheagurilor de sânge în plămâni sau vene, precum și beneficiile potențiale pentru dumneavoastră. Medicul vă va spune dacă această situație se aplică pentru dumneavoastră.
- Dacă tratamentul este întrerupt, medicul dumneavoastră poate decide să reînceapă tratamentul.

Utilizare la copii și adolescenți

Artrita idiopatică juvenilă poliarticulară și artrita psoriazică juvenilă

- Doza recomandată este de 5 mg de două ori pe zi la pacienții cu greutatea corporală ≥ 40 kg.

Încercați să vă luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi (un comprimat dimineața și un comprimat seara).

Tofacitinib comprimate poate fi sfărâmat și luat cu apă.

Medicul dumneavoastră poate reduce doza dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii sau dacă vi s-au prescris anumite alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate, de asemenea, opri temporar sau permanent tratamentul dumneavoastră dacă testele dumneavoastră de sânge arată o scădere a numărului de globule albe sau roșii.

XELJANZ se administrează pe cale orală. Puteți să luați XELJANZ cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult XELJANZ decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie, spuneți **imediat** medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să luați XELJANZ

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Luați următorul comprimat la ora obișnuită și continuați ca înainte.

Dacă încetați să luați XELJANZ

Nu trebuie să încetați să luați XELJANZ fără să discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele pot să fie grave și să necesite asistență medicală.

Reacțiile adverse la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară și artrită psoriazică juvenilă au fost consecvente cu cele observate la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă, cu excepția unor infecții (gripă, faringită, sinuzită, infecție virală) și tulburări gastrointestinale sau generale (dureri abdominale, greață, vărsături, febră, durere de cap, tuse), care au fost mai frecvente la copiii cu artrită idiopatică juvenilă.

Posibile reacții adverse grave

În cazuri rare, infecția vă poate pune viața în pericol. De asemenea, au fost raportate cancer pulmonar, cancer al globulelor albe și atac de cord.

Dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse trebuie să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Semnele infecțiilor grave (frecvent) includ

- febră și frisoane
- tuse
- vezicule pe piele
- durere de stomac
- dureri de cap persistente

Semnele ulcerelor sau orificiilor (perforațiilor) în stomacul dumneavoastră (mai puțin frecvent) includ

- febră
- durere de stomac sau durere abdominală
- sânge în materiile fecale
- modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal

Perforații în stomac sau intestine au apărut mai des la persoanele care au luat, de asemenea, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau corticosteroizi (de exemplu, prednison).

Semnele reacțiilor alergice (cu frecvență necunoscută) includ

- senzație de apăsare în piept
- respirație șuierătoare
- amețală severă sau stare de confuzie
- umflare a buzelor, limbii sau gâtului
- urticarie (mâncărime pe piele sau erupție trecătoare pe piele)

Semnele cheagurilor de sânge în plămâni sau vene sau ochi (mai puțin frecvent: tromboembolism venos) includ

- senzație bruscă de sufocare sau dificultăți de respirație
- durere în piept sau durere în partea superioară a spatelui
- umflarea picioarelor sau brațelor
- durere sau sensibilitate a picioarelor
- roșeață sau decolorare la nivelul picioarelor sau brațelor
- modificări acute ale vederii

Semnele unui atac de cord (mai puțin frecvent) includ

- durere sau senzație severă de apăsare în piept (care se poate răspândi la nivelul brațelor, maxilarului, gâtului, spatelui)
- dificultăți de respirație

- transpirație rece
- stare de confuzie sau amețeală bruscă

Alte reacții adverse care au fost observate cu XELJANZ sunt enumerate mai jos.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): infecție pulmonară (pneumonie și bronșită), zona zoster (herpes zoster), infecții ale nasului, gâtului sau traheii (nazofaringită), gripă, sinuzită, infecție a vezicii urinare (cistită), gât inflammat (faringită), enzime musculare crescute în sânge (semn al unor probleme ale mușchilor), durere de stomac (burtă) (care poate fi de la inflamația mucoasei stomacului), vărsături, diaree, stare de rău (greață), indigestie, număr scăzut de globule albe, număr scăzut de globule roșii (anemie), umflare a picioarelor și a mâinilor, durere de cap, tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială), tuse, erupție trecătoare pe piele.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): cancer pulmonar, tuberculoză, infecție renală, infecție a pielii, herpes simplex sau stomatită herpetică (herpes bucal), creatinină sangvină crescută (un posibil semn al unor probleme renale), colesterol crescut (inclusiv LDL crescut), febră, fatigabilitate (oboseală), creștere în greutate, deshidratare, întindere musculară, tendinită, umflare a articulațiilor, entorsă articulară, sensibilitate neobișnuită, somn insuficient, congestie a sinusurilor, dificultăți de respirație, roșeață a pielii, mâncărime, ficat gras, inflamația dureroasă a micilor umflături ale mucoasei intestinului dumneavoastră (diverticulită), infecții virale, infecții virale afectând intestinul, unele tipuri de cancer de piele (tipurile non-melanom).

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane): infecție a sângelui (sepsis), limfom (cancer al globulelor albe), tuberculoză diseminată implicând oasele și alte organe, alte infecții neobișnuite, infecții articulare, valori crescute, în sânge, ale enzimelor ficatului (semn al unor probleme ale ficatului), durere de mușchi și articulații.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane): tuberculoză implicând creierul și măduva spinării, meningită, infecții ale țesuturilor moi și ale fasciilor.

În general, au fost observate mai puține reacții adverse atunci când XELJANZ a fost utilizat în monoterapie pentru poliartrita reumatoidă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează XELJANZ

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister, flacon sau cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că pe comprimate sunt prezente semne vizibile de deteriorare (de exemplu, sunt sparte sau decolorate).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține XELJANZ

XELJANZ 5 mg comprimate filmate

- Substanța activă este tofacitinib.
- Fiecare comprimat filmat de 5 mg conține tofacitinib 5 mg (sub formă de tofacitinib citrat).
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, lactoză monohidrat (vezi pct. 2 „Xeljanz conține lactoză”), croscarmeloză sodică (vezi pct. 2 „Xeljanz conține sodiu”), stearat de magneziu, hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), macrogol și triacetină.

XELJANZ 10 mg comprimate filmate

- Substanța activă este tofacitinib.
- Fiecare comprimat filmat de 10 mg conține tofacitinib 10 mg (sub formă de tofacitinib citrat).
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, lactoză monohidrat (vezi pct. 2 „Xeljanz conține lactoză”), croscarmeloză sodică (vezi pct. 2 „Xeljanz conține sodiu”), stearat de magneziu, hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), macrogol, triacetină, FD&C Blue #2/ Lac aluminiu indigo carmin (E132) și FD&C Blue #1/ Lac aluminiu albastru briliant FCF (E133).

Cum arată XELJANZ și conținutul ambalajului

XELJANZ 5 mg comprimate filmate

Comprimatul filmat de XELJANZ 5 mg este de culoare albă și are aspect rotund.

Comprimatele sunt furnizate în blistere conținând 14 comprimate. Fiecare cutie conține 56, 112 sau 182 comprimate și fiecare flacon conține 60 sau 180 comprimate.

XELJANZ 10 mg comprimate filmate

Comprimatul filmat de XELJANZ 10 mg este de culoare albastră și are aspect rotund.

Comprimatele sunt furnizate în blistere conținând 14 comprimate. Fiecare cutie conține 56, 112 sau 182 comprimate și fiecare flacon conține 60 sau 180 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België /Belgique / Belgien

Luxembourg/Luxemburg

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. + 3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: + 359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: +36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: + 420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: + 45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv

Tel: + 31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: + 47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: + 372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: + 30 210 67 85 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: + 48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.

Tel: + 34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: + 351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+ 44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient
XELJANZ 11 mg comprimate cu eliberare prelungită
tofacitinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Pe lângă acest prospect, medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea și Cardul de Avertizare a Pacientului, care conține informații importante de siguranță despre care va trebui să fiți informat înainte să vi se administreze XELJANZ și în timpul tratamentului cu XELJANZ. Păstrați la dumneavoastră acest Card de Avertizare a Pacientului.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este XELJANZ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați XELJANZ
3. Cum să luați XELJANZ
4. Reacții adverse posibile
6. Cum se păstrează XELJANZ
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este XELJANZ și pentru ce se utilizează

XELJANZ este un medicament care conține substanța activă tofacitinib.

XELJANZ este utilizat pentru tratarea următoarelor boli inflamatorii:

- poliartrita reumatoidă
- artrita psoriazică
- spondilita anchilozantă

Poliartrita reumatoidă

XELJANZ este utilizat pentru a trata pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă, o boală de lungă durată ce cauzează în principal durere și umflarea articulațiilor dumneavoastră.

XELJANZ este utilizat împreună cu metotrexat când tratamentul anterior pentru poliartrită reumatoidă nu a fost suficient sau nu a fost bine tolerat. De asemenea, XELJANZ poate fi luat în monoterapie, în acele cazuri în care tratamentul cu metotrexat nu este tolerat sau când tratamentul cu metotrexat nu este recomandat.

S-a demonstrat că XELJANZ reduce durerea și umflarea articulațiilor și îmbunătățește abilitatea de a efectua activitățile zilnice atunci când este administrat în monoterapie sau împreună cu metotrexat.

Artrita psoriazică

XELJANZ este utilizat pentru a trata pacienții adulți cu o afecțiune numită artrită psoriazică. Această afecțiune este o boală inflamatorie a articulațiilor, adesea însoțită de psoriazis. Dacă aveți artrită psoriazică activă, vi se va administra mai întâi un alt medicament pentru a vă trata artrita psoriazică. Dacă nu răspundeți suficient de bine sau dacă medicamentul nu este tolerat, vi se poate administra XELJANZ pentru a reduce semnele și simptomele de artrită psoriazică activă și a îmbunătăți abilitatea de a efectua activitățile zilnice.

XELJANZ este utilizat împreună cu metotrexat pentru a trata pacienții adulți cu artrită psoriazică activă.

Spondilita anchilozantă

XELJANZ este utilizat pentru a trata o afecțiune numită spondilită anchilozantă. Această afecțiune este o boală inflamatorie a coloanei vertebrale.

Dacă aveți spondilită anchilozantă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine, vi se va administra XELJANZ.

XELJANZ poate ajuta la reducerea durerii de spate și la îmbunătățirea funcției fizice. Aceste efecte vă pot ușura activitățile zilnice normale și astfel vă pot îmbunătăți calitatea vieții.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați XELJANZ

Nu luați XELJANZ

- dacă sunteți alergic la tofacitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți o infecție severă cum este o infecție a sistemului circulator sau tuberculoză activă
- dacă ați fost informat că aveți probleme severe de ficat, inclusiv ciroză (cicatrici ale ficatului)
- dacă sunteți gravidă sau alăptați

Dacă nu sunteți sigur referitor la orice informație furnizată mai sus, vă rugăm să-l contactați pe medicul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați XELJANZ, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă credeți că aveți o infecție sau aveți simptomele unei infecții, cum sunt febră, transpirație, frisoane, dureri musculare, tuse, scurtare a respirației, flegmă nouă sau modificări ale flegmei, pierdere în greutate, piele sau inflamații calde sau roșii sau dureroase pe corpul dumneavoastră, dificultate sau durere la înghițit, diaree sau durere de stomac, arsură la urinat sau urinat mai frecvent decât normal, senzație de mare oboseală
- dacă aveți orice afecțiune care vă crește șansele de infecție (de exemplu, diabet, HIV/SIDA sau un sistem imunitar slăbit)
- dacă aveți orice tip de infecție, sunteți tratat pentru orice infecție sau dacă aveți infecții care continuă să revină. Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă vă simțiți bolnav. XELJANZ poate reduce capacitatea corpului dumneavoastră de a răspunde la infecții și poate înrăutăți o infecție existentă sau să crească șansa de a face o nouă infecție
- dacă aveți tuberculoză sau ați avut în trecut tuberculoză sau dacă ați avut contact apropiat cu cineva cu tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru tuberculoză înainte de a începe tratamentul cu XELJANZ și vă poate retesta în timpul tratamentului.
- dacă aveți orice boală de plămâni cronică
- dacă aveți probleme cu ficatul
- dacă aveți sau ați avut hepatită B sau hepatită C (virusuri care afectează ficatul). Virusul poate deveni activ în timp ce luați XELJANZ. Medicul dumneavoastră poate face analize de sânge pentru hepatită înainte să începeți tratamentul cu XELJANZ și în timp ce luați XELJANZ
- dacă aveți peste 65 de ani, dacă ați avut vreodată orice tip de cancer, precum și dacă sunteți fumător în prezent sau ați fost în trecut. XELJANZ vă poate crește riscul pentru anumite cancere. La pacienții tratați cu XELJANZ au fost raportate cancer al globulelor albe, cancer pulmonar și alte cancere (cum sunt cancerul mamar, de piele, prostatic sau pancreatic). Dacă dezvoltăți cancer în timpul tratamentului cu XELJANZ, medicul dumneavoastră va decide dacă să opriți tratamentul cu XELJANZ
- dacă prezentați un risc cunoscut de fracturi, de exemplu dacă aveți peste 65 de ani, sunteți femeie sau luați corticosteroizi (de exemplu, prednison)
- dacă prezentați un risc crescut de a dezvolta cancer de piele, medicul dumneavoastră v-ar putea recomanda examinări regulate ale pielii în timpul tratamentului cu XELJANZ
- dacă ați avut diverticulită (un tip de inflamație a intestinului gros) sau ulcere la stomac sau intestine (vezi pct. 4)
- dacă aveți probleme cu rinichii

- dacă intenționați să vă vaccinați, spuneți medicului dumneavoastră. Anumite tipuri de vaccinuri nu trebuie administrate atunci când luați XELJANZ. Înainte de a începe să luați XELJANZ trebuie să fiți la zi cu toate vaccinările recomandate. Medicul dumneavoastră va decide dacă este nevoie să vă vaccinați pentru herpes zoster
- dacă aveți probleme cardiace, tensiune arterială crescută, colesterol crescut, precum și dacă sunteți fumător în prezent sau ați fost în trecut.
- dacă aveți îngustări ale tractului digestiv, informați-l pe medicul dumneavoastră, deoarece au existat raportări rare de blocare a tractului digestiv la pacienți care luau medicamente utilizând comprimate similare cu eliberare prelungită
- atunci când luați XELJANZ 11 mg comprimate cu eliberare prelungită, puteți vedea ceva în scaunul dumneavoastră care seamănă cu un comprimat. Acesta este învelișul gol de la comprimatul cu eliberare prelungită după ce medicamentul a fost absorbit de corpul dumneavoastră. Este un lucru de așteptat și nu trebuie să vă îngrijoreze

Au fost raportări privind apariția cheagurilor de sânge în plămâni sau vene la pacienții tratați cu XELJANZ. Medicului dumneavoastră va evalua riscul dumneavoastră de a dezvolta cheaguri de sânge în plămâni sau vene și va stabili dacă XELJANZ este potrivit pentru dumneavoastră. Dacă ați avut deja probleme cu dezvoltarea cheagurilor de sânge în plămâni și vene sau aveți un risc crescut de a le dezvolta (de exemplu, aveți un surplus important al greutateii corporale, dacă aveți cancer, probleme cu inima, diabet zaharat, ați prezentat un atac de cord (în intervalul anterior de 3 luni), intervenții chirurgicale majore recente, dacă utilizați contraceptive hormonale/terapie de substituție hormonală, dacă la dumneavoastră sau la rude apropiate este identificat un defect de coagulare), dacă aveți vârsta mai înaintată sau fumați în prezent sau ați fumat în trecut, medicul dumneavoastră poate decide că XELJANZ nu este potrivit pentru dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă dezvoltați brusc senzație de sufocare sau dificultăți de respirație, durere în piept sau durere în partea superioară a spatelui, umflarea picioarelor sau brațelor, durere sau sensibilitate a picioarelor sau roșeață sau decolorare la nivelul picioarelor sau brațelor în timp ce luați XELJANZ, deoarece acestea pot fi semne ale unui cheag în plămâni sau vene.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă resimțiți modificări acute ale vederii (vedere încețoșată, pierdere parțială sau completă a vederii), deoarece acestea pot fi semne ale unui cheag de sânge la nivelul ochilor.

Au existat raportări privind pacienți tratați cu XELJANZ care au avut o problemă cardiacă, inclusiv infarct miocardic. Medicul dumneavoastră vă va evalua riscul de a dezvolta o problemă cardiacă și va stabili dacă XELJANZ este adecvat pentru dumneavoastră. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați semne și simptome ale unui atac de cord, inclusiv durere în piept sau senzație de apăsare severă (care se poate răspândi la nivelul brațelor, maxilarului, gâtului, spatelui), dificultăți de respirație, transpirație rece, stare de confuzie sau amețeală bruscă.

Analize suplimentare de monitorizare

Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze analize de sânge înainte de a începe să luați XELJANZ și după 4 până la 8 săptămâni de tratament, și apoi la fiecare 3 luni, pentru a stabili dacă aveți un număr scăzut de globule albe (neutrofile sau limfocite) sau un număr scăzut de globule roșii (anemie).

Nu trebuie să luați XELJANZ dacă numărul dumneavoastră de globule albe (neutrofile sau limfocite) sau numărul de globule roșii este prea scăzut. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate întrerue tratamentul dumneavoastră cu XELJANZ pentru a reduce riscul de infecție (numărul de globule albe) sau anemia (numărul de globule roșii).

De asemenea, medicul dumneavoastră poate să efectueze alte analize, de exemplu să verifice concentrațiile de colesterol din sângele dumneavoastră sau să monitorizeze sănătatea ficatului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră trebuie să testeze concentrațiile dumneavoastră de colesterol la 8 săptămâni după ce ați început să luați XELJANZ. Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze periodic teste hepatice.

Vârstnici

Există o rată mai mare de infecții la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare. Spuneți medicului dumneavoastră de îndată ce observați orice semne sau simptome de infecție.

Pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă pot prezenta un risc crescut de infecții, infarct miocardic și anumite tipuri de cancer. Medicul dumneavoastră poate decide că XELJANZ nu este potrivit pentru dumneavoastră.

Pacienți asiatici

Există o rată mai mare de zona zoster la pacienții japonezi și coreeni. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați orice vezicule dureroase pe pielea dumneavoastră.

Puteți, de asemenea, să aveți un risc mai mare pentru anumite probleme pulmonare. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați orice dificultăți de respirație.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea XELJANZ la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și beneficiile XELJANZ la copii sau adolescenți nu au fost încă stabilite.

XELJANZ împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți diabet zaharat sau dacă luați medicamente pentru a trata diabetul zaharat. Medicul dumneavoastră poate decide dacă aveți nevoie de o doză mai mică pentru medicamentul antidiabetic, în timp ce luați tofacitinib.

Unele medicamente nu trebuie luate cu XELJANZ. Dacă sunt luate cu XELJANZ, acestea ar putea să modifice concentrația de XELJANZ din corpul dumneavoastră, iar doza de XELJANZ ar putea necesita ajustare. Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați alte medicamente care conțin oricare din următoarele substanțe active:

- antibiotice, cum este rifampicina, utilizată pentru a trata infecțiile bacteriene
- fluconazol, ketoconazol, utilizate pentru a trata infecțiile fungice

XELJANZ nu se recomandă pentru utilizarea concomitentă cu medicamente care deprimă sistemul imunitar, inclusiv terapiile biologice specifice (anticorpi), cum sunt cele care inhibă factorul de necroză tumorală, interleukina-17, interleukina-12/interleukina-23, anti-integrine și imunosupresivele chimice puternice, inclusiv azatioprină, mercaptopurină, ciclosporină și tacrolimus. Administrarea XELJANZ cu aceste medicamente vă poate crește riscul de reacții adverse, inclusiv de infecție.

Infecțiile grave și fracturile pot apărea mai frecvent la persoanele cărora li se administrează, de asemenea, corticosteroizi (de exemplu, prednison).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți o femeie la vârsta fertilă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu XELJANZ și timp de cel puțin 4 săptămâni după ultima doză.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. XELJANZ nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă rămâneți gravidă în timp ce luați XELJANZ.

Dacă luați XELJANZ și alăptați, trebuie să întrerupeți alăptarea până când vorbiți cu medicul dumneavoastră despre întreruperea tratamentului cu XELJANZ.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

XELJANZ nu are efect sau are un efect limitat asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

XELJANZ 11 mg comprimate cu eliberare prelungită conține sorbitol

Acest medicament conține aproximativ 152 mg sorbitol în fiecare comprimat cu eliberare prelungită.

3. Cum să luați XELJANZ

Acest medicament v-a fost dat dumneavoastră și este supravegheat de către un medic specialist care știe cum să trateze afecțiunea dumneavoastră.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, doza recomandată nu trebuie depășită. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă

Doza recomandată este de un comprimat cu eliberare prelungită de 11 mg administrat o dată pe zi.

Încercați să vă luați comprimatul (un comprimat cu eliberare prelungită de 11 mg) la aceeași oră în fiecare zi, de exemplu, dimineața sau seara.

Înghițiți XELJANZ 11 mg comprimate cu eliberare prelungită întregi, pentru a vă asigura că întreaga doză este distribuită corect. A nu se sfărâma, rupe sau mesteca.

Medicul dumneavoastră poate reduce doza dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii sau dacă vi s-au prescris anumite medicamente. Medicul dumneavoastră poate, de asemenea, opri temporar sau permanent tratamentul dumneavoastră dacă testele dumneavoastră de sânge arată o scădere a numărului de globule albe sau roșii.

Dacă aveți poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică sau spondilită anchilozantă, medicul dumneavoastră vă poate trece de la comprimatele XELJANZ 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi la XELJANZ 11 mg comprimat cu eliberare prelungită o dată pe zi. Puteți începe XELJANZ comprimat cu eliberare prelungită o dată pe zi sau XELJANZ comprimate filmate de două ori pe zi, în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat. Nu trebuie să schimbați între XELJANZ comprimate filmate și XELJANZ comprimat cu eliberare prelungită dacă nu ați fost instruit în acest sens de către medicul dumneavoastră.

XELJANZ se administrează pe cale orală. Puteți să luați XELJANZ cu sau fără alimente.

Spondilita anchilozantă

- Medicul dumneavoastră poate decide să întrerupă XELJANZ dacă XELJANZ nu funcționează pentru dumneavoastră în interval de 16 săptămâni.

Dacă luați mai mult XELJANZ decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate cu eliberare prelungită decât trebuie, spuneți **imediat** medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să luați XELJANZ

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul cu eliberare prelungită de 11 mg uitat. Luați următorul comprimat cu eliberare prelungită la ora obișnuită și continuați ca înainte.

Dacă încetați să luați XELJANZ

Nu trebuie să încetați să luați XELJANZ fără să discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele pot să fie grave și să necesite asistență medicală.

Posibile reacții adverse grave

În cazuri rare, infecția vă poate pune viața în pericol. De asemenea, au fost raportate cancer pulmonar, cancer al globulelor albe și atac de cord.

Dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse trebuie să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Semnele infecțiilor grave (frecvent) includ

- febră și frisoane
- tuse
- vezicule pe piele
- durere de stomac
- dureri de cap persistente

Semnele ulcerelor sau orificiilor (perforațiilor) în stomacul dumneavoastră (mai puțin frecvent) includ

- febră
- durere de stomac sau durere abdominală
- sânge în materiile fecale
- modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal

Perforații în stomac sau intestine au apărut mai des la persoanele care au luat, de asemenea, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau corticosteroizi (de exemplu, prednison).

Semnele reacțiilor alergice (cu frecvență necunoscută) includ

- senzație de apăsare în piept
- respirație șuierătoare
- amețală severă sau stare de confuzie
- umflare a buzelor, limbii sau gâtului
- urticarie (mâncărime pe piele sau erupție trecătoare pe piele)

Semnele cheagurilor de sânge în plămâni sau vene sau ochi (mai puțin frecvent: tromboembolism venos) includ

- senzație bruscă de sufocare sau dificultăți de respirație
- durere în piept sau durere în partea superioară a spatelui
- umflarea picioarelor sau brațelor
- durere sau sensibilitate a picioarelor
- roșeață sau decolorare la nivelul picioarelor sau brațelor
- modificări acute ale vederii

Semnele unui atac de cord (mai puțin frecvent) includ

- durere sau senzație severă de apăsare în piept (care se poate răspândi la nivelul brațelor, maxilarului, gâtului, spatelui)
- dificultăți de respirație

- transpirație rece
- stare de confuzie sau amețeală bruscă

Alte reacții adverse care au fost observate cu XELJANZ sunt enumerate mai jos.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): infecție pulmonară (pneumonie și bronșită), zona zoster (herpes zoster), infecții ale nasului, gâtului sau traheii (nazofaringită), gripă, sinuzită, infecție a vezicii urinare (cistită), gât inflamăat (faringită), enzime musculare crescute în sânge (semn al unor probleme ale mușchilui), durere de stomac (burtă) (care poate fi de la inflamația mucoasei stomacului), vărsături, diaree, stare de rău (greață), indigestie, număr scăzut de globule albe, număr scăzut de globule roșii (anemie), umflare a picioarelor și a mâinilor, durere de cap, tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială), tuse, erupție trecătoare pe piele.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): cancer pulmonar, tuberculoză, infecție renală, infecție a pielii, herpes simplex sau stomatită herpetică (herpes bucal), creatinină sangvină crescută (un posibil semn al unor probleme renale), colesterol crescut (inclusiv LDL crescut), febră, fatigabilitate (oboseală), creștere în greutate, deshidratare, întindere musculară, tendinită, umflare a articulațiilor, entorsă articulară, sensibilitate neobișnuită, somn insuficient, congestie a sinusurilor, dificultăți de respirație, roșeață a pielii, mâncărime, ficat gras, inflamația dureroasă a micilor umflături ale mucoasei intestinului dumneavoastră (diverticulită), infecții virale, infecții virale afectând intestinul, unele tipuri de cancer de piele (tipurile non-melanom).

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane): infecție a sângelui (sepsis), limfom (cancer al globulelor albe), tuberculoză diseminată implicând oasele și alte organe, alte infecții neobișnuite, infecții articulare, valori crescute, în sânge, ale enzimelor ficatului (semn al unor probleme ale ficatului), durere de mușchi și articulații.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane): tuberculoză implicând creierul și măduva spinării, meningită, infecții ale țesuturilor moi și ale fasciilor.

În general, au fost observate mai puține reacții adverse atunci când XELJANZ a fost utilizat în monoterapie pentru poliartrita reumatoidă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează XELJANZ

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister, flacon sau cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că pe comprimate sunt prezente semne vizibile de deteriorare (de exemplu, sunt sparte sau decolorate).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține XELJANZ

- Substanța activă este tofacitinib.
- Fiecare comprimat cu eliberare prelungită de 11 mg conține tofacitinib 11 mg (sub formă de tofacitinib citrat).
- Celelalte componente sunt sorbitol (E420) (vezi pct. 2 „XELJANZ 11 mg comprimate cu eliberare prelungită conține sorbitol”), hidroxietil celuloză, copovidonă, stearat de magneziu, acetat de celuloză, hidroxipropil celuloză (E463), hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), triacetină, oxid roșu de fer (E172), shellac (E904), hidroxid de amoniu (E527), propilenglicol (E1520) și oxid negru de fer (E172).

Cum arată XELJANZ și conținutul ambalajului

Comprimatul cu eliberare prelungită de XELJANZ 11 mg este de culoare roz și are aspect oval. Comprimatele sunt furnizate în blistere conținând 7 comprimate. Fiecare cutie conține 28 sau 91 comprimate.

Comprimatele sunt de asemenea disponibile în flacoane cu desicant gel silica care conțin 30 sau 90 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België /Belgique / Belgien
Luxembourg/Luxemburg
België /Belgique / Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient
XELJANZ 1 mg/ml soluție orală
tofacitinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Pe lângă acest prospect, medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea și Cardul de Avertizare a Pacientului, care conține informații importante de siguranță despre care va trebui să fiți informat înainte să vi se administreze XELJANZ și în timpul tratamentului cu XELJANZ. Păstrați la dumneavoastră acest Card de Avertizare a Pacientului.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este XELJANZ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați XELJANZ
3. Cum să luați XELJANZ
4. Reacții adverse posibile
7. Cum se păstrează XELJANZ
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare a XELJANZ soluție orală

1. Ce este XELJANZ și pentru ce se utilizează

XELJANZ 1mg/ml soluție orală este un medicament care conține substanța activă tofacitinib.

XELJANZ 1mg/ml soluție orală este utilizat în tratamentul artritei idiopatice juvenile poliarticulare active, o boală de lungă durată care cauzează în principal durerea și umflarea articulațiilor, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

XELJANZ 1mg/ml soluție orală este, de asemenea, utilizat în tratamentul artritei psoriazice juvenile, o afecțiune care este o boală inflamatorie a articulațiilor, adesea însoțită de psoriazis, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

XELJANZ 1mg/ml soluție orală poate fi utilizat împreună cu metotrexat, atunci când tratamentul anterior pentru artrita idiopatică poliarticulară juvenilă sau artrita psoriazică juvenilă nu a fost suficient sau nu a fost bine tolerat. XELJANZ poate fi administrat de asemenea singur, în acele cazuri în care tratamentul cu metotrexat nu este tolerat sau tratamentul cu metotrexat nu este recomandat.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați XELJANZ

Nu luați XELJANZ

- dacă sunteți alergic la tofacitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți o infecție severă cum este o infecție a sistemului circulator sau tuberculoză activă

- dacă ați fost informat că aveți probleme severe de ficat, inclusiv ciroză (cicatrici ale ficatului)
- dacă sunteți gravidă sau alăptați

Dacă nu sunteți sigur referitor la orice informație furnizată mai sus, vă rugăm să-l contactați pe medicul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați XELJANZ, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă credeți că aveți o infecție sau aveți simptomele unei infecții, cum sunt febră, transpirație, frisoane, dureri musculare, tuse, scurtare a respirației, flegmă nouă sau modificări ale flegmei, pierdere în greutate, piele sau inflamații calde sau roșii sau dureroase pe corpul dumneavoastră, dificultate sau durere la înghițit, diaree sau durere de stomac, arsură la urinat sau urinat mai frecvent decât normal, senzație de mare oboseală
- dacă aveți orice afecțiune care vă crește șansele de infecție (de exemplu, diabet, HIV/SIDA sau un sistem imunitar slăbit)
- dacă aveți orice tip de infecție, sunteți tratat pentru orice infecție sau dacă aveți infecții care continuă să revină. Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă vă simțiți bolnav. XELJANZ poate reduce capacitatea corpului dumneavoastră de a răspunde la infecții și poate înrăutăți o infecție existentă sau să crească șansa de a face o nouă infecție
- dacă aveți tuberculoză sau ați avut în trecut tuberculoză sau dacă ați avut contact apropiat cu cineva cu tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru tuberculoză înainte de a începe tratamentul cu XELJANZ și vă poate retesta în timpul tratamentului.
- dacă aveți orice boală de plămâni cronică
- dacă aveți probleme cu ficatul
- dacă aveți sau ați avut hepatită B sau hepatită C (virusuri care afectează ficatul). Virusul poate deveni activ în timp ce luați XELJANZ. Medicul dumneavoastră poate face analize de sânge pentru hepatită înainte să începeți tratamentul cu XELJANZ și în timp ce luați XELJANZ
- dacă ați avut vreodată orice tip de cancer, precum și dacă sunteți fumător în prezent sau ați fost în trecut. XELJANZ vă poate crește riscul pentru anumite cancere. La pacienții tratați cu XELJANZ au fost raportate cancer al globulelor albe, cancer pulmonar și alte cancere (cum sunt cancerul mamar, de piele, prostatic sau pancreatic). Dacă dezvoltați cancer în timpul tratamentului cu XELJANZ, medicul dumneavoastră va decide dacă să opriți tratamentul cu XELJANZ
- dacă prezentați un risc cunoscut de fracturi, de exemplu dacă aveți peste 65 de ani, sunteți femeie sau luați corticosteroizi (de exemplu, prednison)
- dacă prezentați un risc crescut de a dezvolta cancer de piele, medicul dumneavoastră v-ar putea recomanda examinări regulate ale pielii în timpul tratamentului cu XELJANZ
- dacă ați avut diverticulită (un tip de inflamație a intestinului gros) sau ulcere la stomac sau intestine (vezi pct. 4)
- dacă aveți probleme cu rinichii
- dacă intenționați să vă vaccinați, spuneți medicului dumneavoastră. Anumite tipuri de vaccinuri nu trebuie administrate atunci când luați XELJANZ. Înainte de a începe să luați XELJANZ trebuie să fiți la zi cu toate vaccinările recomandate. Medicul dumneavoastră va decide dacă este nevoie să vă vaccinați pentru herpes zoster
- dacă aveți probleme cardiace, tensiune arterială crescută, colesterol crescut, precum și dacă sunteți fumător în prezent sau ați fost în trecut.

Au fost raportări privind apariția cheagurilor de sânge în plămâni sau vene la pacienții tratați cu XELJANZ. Medicul dumneavoastră va evalua riscul dumneavoastră de a dezvolta cheaguri de sânge în plămâni sau vene și va stabili dacă XELJANZ este potrivit pentru dumneavoastră. Dacă ați avut deja probleme cu dezvoltarea cheagurilor de sânge în plămâni și vene sau aveți un risc crescut de a le dezvolta (de exemplu, aveți un surplus important al greutateii corporale, dacă aveți cancer, probleme cu inima, diabet zaharat, ați prezentat un atac de cord (în intervalul anterior de 3 luni), intervenții chirurgicale majore recente, dacă utilizați contraceptive hormonale/terapie de substituție hormonală, dacă la dumneavoastră sau la rude apropiate este identificat un defect de coagulare), sau dacă fumați în prezent sau ați fumat în trecut, medicul dumneavoastră poate decide că XELJANZ nu este potrivit pentru dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă dezvoltați brusc senzația de sufocare sau dificultăți de respirație, durere în piept sau durere în partea superioară a spatelui, umflarea picioarelor sau brațelor, durere sau sensibilitate a picioarelor sau roșeață sau decolorare la nivelul picioarelor sau brațelor în timp ce luați XELJANZ, deoarece acestea pot fi semne ale unui cheag în plămâni sau vene.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă resimțiți modificări acute ale vederii (vedere încețoșată, pierdere parțială sau completă a vederii), deoarece acestea pot fi semne ale unui cheag de sânge la nivelul ochilor.

Au existat raportări privind pacienți tratați cu XELJANZ care au avut o problemă cardiacă, inclusiv infarct miocardic. Medicul dumneavoastră vă va evalua riscul de a dezvolta o problemă cardiacă și va stabili dacă XELJANZ este adecvat pentru dumneavoastră. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați semne și simptome ale unui atac de cord, inclusiv durere în piept sau senzație de apăsare severă (care se poate răspândi la nivelul brațelor, maxilarului, gâtului, spatelui), dificultăți de respirație, transpirație rece, stare de confuzie sau amețeală bruscă.

Analize suplimentare de monitorizare

Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze analize de sânge înainte de a începe să luați XELJANZ și după 4 până la 8 săptămâni de tratament, și apoi la fiecare 3 luni, pentru a stabili dacă aveți un număr scăzut de globule albe (neutrofile sau limfocite) sau un număr scăzut de globule roșii (anemie).

Nu trebuie să luați XELJANZ dacă numărul dumneavoastră de globule albe (neutrofile sau limfocite) sau numărul de globule roșii este prea scăzut. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul dumneavoastră cu XELJANZ pentru a reduce riscul de infecție (numărul de globule albe) sau anemia (numărul de globule roșii).

De asemenea, medicul dumneavoastră poate să efectueze alte analize, de exemplu să verifice concentrațiile de colesterol din sângele dumneavoastră sau să monitorizeze sănătatea ficatului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră trebuie să testeze concentrațiile dumneavoastră de colesterol la 8 săptămâni după ce ați început să luați XELJANZ. Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze periodic teste hepatice.

Vârstnici

Siguranța și eficiența tofacitinib 1 mg/ml soluție orală nu au fost stabilite la vârstnici.

Pacienți asiatici

Există o rată mai mare de zona zoster la pacienții japonezi și coreeni. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați orice vezicule dureroase pe pielea dumneavoastră.

Puteți, de asemenea, să aveți un risc mai mare pentru anumite probleme pulmonare. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați orice dificultăți de respirație.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat pacienților cu vârsta sub 2 ani.

Acest medicament conține propilenglicol și trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste și numai dacă este recomandat de către medic (vezi „XELJANZ conține propilenglicol”).

XELJANZ împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți diabet zaharat sau dacă luați medicamente pentru a trata diabetul zaharat. Medicul dumneavoastră poate decide dacă aveți nevoie de o doză mai mică pentru medicamentul antidiabetic, în timp ce luați tofacitinib.

Unele medicamente nu trebuie luate cu XELJANZ. Dacă sunt luate cu XELJANZ, acestea ar putea să modifice concentrația de XELJANZ din corpul dumneavoastră, iar doza de XELJANZ ar putea necesita ajustare. Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați alte medicamente care conțin oricare din următoarele substanțe active:

- antibiotice, cum este rifampicina, utilizată pentru a trata infecțiile bacteriene
- fluconazol, ketoconazol, utilizate pentru a trata infecțiile fungice

XELJANZ nu se recomandă pentru utilizarea concomitentă cu medicamente care deprimă sistemul imunitar, inclusiv terapiile biologice specifice (anticorpi), cum sunt cele care inhibă factorul de necroză tumorală, interleukina-17, interleukina-12/ interleukina-23, anti-integrine și imunosupresivele chimice puternice, inclusiv azatioprină, mercaptopurină, ciclosporină și tacrolimus. Administrarea XELJANZ cu aceste medicamente vă poate crește riscul de reacții adverse, inclusiv de infecție.

Infecțiile grave și fracturile pot apărea mai frecvent la persoanele cărora li se administrează, de asemenea, corticosteroizi (de exemplu, prednison).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți o femeie la vârsta fertilă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu XELJANZ și timp de cel puțin 4 săptămâni după ultima doză.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. XELJANZ nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă rămâneți gravidă în timp ce luați XELJANZ.

Dacă luați XELJANZ și alăptați, trebuie să întrerupeți alăptarea până când vorbiți cu medicul dumneavoastră despre întreruperea tratamentului cu XELJANZ.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

XELJANZ nu are efect sau are un efect limitat asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

XELJANZ conține propilenglicol

Acest medicament conține 2,39 mg propilenglicol în fiecare ml de soluție orală.

XELJANZ conține benzoat de sodiu

Acest medicament conține 0,9 mg benzoat de sodiu în fiecare ml de soluție orală.

XELJANZ conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați XELJANZ

Acest medicament v-a fost dat dumneavoastră și este supravegheat de către un medic specialist care știe cum să trateze afecțiunea dumneavoastră.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, doza recomandată nu trebuie depășită. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste se stabilește în funcție de următoarele categorii de greutate corporală (vezi Tabelul 1):

Tabelul 1: Doza de XELJANZ pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară și APs juvenilă cu vârsta de 2 ani și peste:

Greutate corporală (kg)	Regimul de dozare
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml soluție orală) de două ori pe zi
20 - < 40	4 mg (4 ml soluție orală) de două ori pe zi
≥ 40	5 mg (5 ml soluție orală sau 5 mg comprimat filmat) de două ori pe zi

Medicul dumneavoastră poate reduce doza dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii sau dacă vi s-au prescris anumite alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate, de asemenea, opri temporar sau permanent tratamentul dumneavoastră dacă testele dumneavoastră de sânge arată o scădere a numărului de globule albe sau roșii.

Dacă aveți artrită idiopatică juvenilă poliarticulară sau artrită psoriazică juvenilă, medicul dumneavoastră vă poate trece de la XELJANZ 5 ml soluție orală de două ori pe zi la XELJANZ 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi.

XELJANZ se administrează pe cale orală. Puteți să luați XELJANZ cu sau fără alimente.

Încercați să luați XELJANZ la aceeași oră în fiecare zi (o dată dimineața și o dată seara).

Dacă luați mai mult XELJANZ decât trebuie

Dacă luați mai mult XELJANZ 1mg/ml soluție orală decât trebuie, spuneți **imediat** medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să luați XELJANZ

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați următoarea doză la ora obișnuită și continuați ca înainte.

Dacă încetați să luați XELJANZ

Nu trebuie să încetați să luați XELJANZ fără să discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele pot să fie grave și să necesite asistență medicală.

Reacțiile adverse la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară și artrită psoriazică juvenilă au fost consecvente cu cele observate la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă, cu excepția unor infecții (gripă, faringită, sinuzită, infecție virală) și tulburări gastrointestinale sau generale (dureri abdominale, greață, vărsături, febră, durere de cap, tuse), care au fost mai frecvente la copiii cu artrită idiopatică juvenilă.

Posibile reacții adverse grave

În cazuri rare, infecția vă poate pune viața în pericol. De asemenea, au fost raportate cancer pulmonar, cancer al globulelor albe și atac de cord.

Dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse trebuie să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Semnele infecțiilor grave (frecvent) includ

- febră și frisoane
- tuse

- vezicule pe piele
- durere de stomac
- dureri de cap persistente

Semnele ulcerelor sau orificiilor (perforațiilor) în stomacul dumneavoastră (mai puțin frecvent) includ

- febră
- durere de stomac sau durere abdominală
- sânge în materiile fecale
- modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal

Perforații în stomac sau intestine au apărut mai des la persoanele care au luat, de asemenea, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau corticosteroizi (de exemplu, prednison).

Semnele reacțiilor alergice (cu frecvență necunoscută) includ

- senzație de apăsare în piept
- respirație șuierătoare
- amețelă severă sau stare de confuzie
- umflare a buzelor, limbii sau gâtului
- urticarie (mâncărime pe piele sau erupție trecătoare pe piele)

Semnele cheagurilor de sânge în plămâni sau vene sau ochi (mai puțin frecvent: tromboembolism venos) includ

- senzație bruscă de sufocare sau dificultăți de respirație
- durere în piept sau durere în partea superioară a spatelui
- umflarea picioarelor sau brațelor
- durere sau sensibilitate a picioarelor
- roșeață sau decolorare la nivelul picioarelor sau brațelor
- modificări acute ale vederii

Semnele unui atac de cord (mai puțin frecvent) includ

- durere sau senzație severă de apăsare în piept (care se poate răspândi la nivelul brațelor, maxilarului, gâtului, spatelui)
- dificultăți de respirație
- transpirație rece
- stare de confuzie sau amețelă bruscă

Alte reacții adverse care au fost observate cu XELJANZ sunt enumerate mai jos.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): infecție pulmonară (pneumonie și bronșită), zona zoster (herpes zoster), infecții ale nasului, gâtului sau traheii (nazofaringită), gripă, sinuzită, infecție a vezicii urinare (cistită), gât inflammat (faringită), enzime musculare crescute în sânge (semn al unor probleme ale mușchiului), durere de stomac (burtă) (care poate fi de la inflamația mucoasei stomacului), vărsături, diaree, stare de rău (greață), indigestie, număr scăzut de globule albe, număr scăzut de globule roșii (anemie), umflare a picioarelor și a mâinilor, durere de cap, tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială), tuse, erupție trecătoare pe piele.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): cancer pulmonar, tuberculoză, infecție renală, infecție a pielii, herpes simplex sau stomatită herpetică (herpes bucal), creatinină sangvină crescută (un posibil semn al unor probleme renale), colesterol crescut (inclusiv LDL crescut), febră, fatigabilitate (oboseală), creștere în greutate, deshidratare, întindere musculară, tendinită, umflare a articulațiilor, entorsă articulară, sensibilitate neobișnuită, somn insuficient, congestie a sinusurilor, dificultăți de respirație, roșeață a pielii, mâncărime, ficat gras, inflamația dureroasă a micilor umflături ale mucoasei intestinului dumneavoastră (diverticulită), infecții virale, infecții virale afectând intestinul, unele tipuri de cancere de piele (tipurile non-melanom).

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane): infecție a sângelui (sepsis), limfom (cancer al globulelor albe), tuberculoză diseminată implicând oasele și alte organe, alte infecții neobișnuite, infecții articulare, valori crescute, în sânge, ale enzimelor ficatului (semn al unor probleme ale ficatului), durere de mușchi și articulații.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane): tuberculoză implicând creierul și măduva spinării, meningită, infecții ale țesuturilor moi și ale fasciilor.

În general, au fost observate mai puține reacții adverse atunci când XELJANZ a fost utilizat în monoterapie, decât în asociere cu metotrexat pentru poliartrita reumatoidă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează XELJANZ

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau flacon. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A se păstra în flaconul și ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Eliminați după 60 de zile de la prima deschidere.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția prezintă semne vizibile de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține XELJANZ

- Substanța activă este tofacitinib.
- Fiecare 1 ml conține tofacitinib 1 mg (sub formă de citrat de tofacitinib).
- Celelalte componente sunt aroma de struguri [conținând propilenglicol (E1520) (vezi pct. 2 „XELJANZ conține propilenglicol”), glicerină (E422) și arome naturale], acid clorhidric, acid lactic (E270), apă purificată, benzoat de sodiu (E211) (vezi pct. 2 „XELJANZ conține benzoat de sodiu” și „XELJANZ conține sodiu”), sucraloză (E955) și xilitol (E967).

Cum arată XELJANZ și conținutul ambalajului

XELJANZ 1 mg/ml soluție orală este o soluție limpede, incoloră.

Soluția orală de 1 mg/ml este furnizată în flacoane HDPE de culoare albă, de 250 ml, conținând 240 ml soluție. Fiecare pachet conține un flacon HDPE, un adaptor pentru flacon care se fixează prin apăsare și o seringă de dozare orală cu gradație de 3,2 ml, 4 ml și 5 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België /Belgique / Belgien
Luxembourg/Luxemburg
België /Belgique / Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 3705 2514000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: + 47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

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

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

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

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

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instrucțiuni de utilizare a XELJANZ soluție orală

Citiți aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a începe să luați XELJANZ soluție orală. Pot exista informații noi.

Informații importante despre măsurarea XELJANZ soluție orală

Utilizați întotdeauna seringă pentru dozare orală care vine împreună cu XELJANZ soluție orală pentru a măsura și a administra doza prescrisă pentru dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru a vă arăta cum să vă măsurați doza prescrisă dacă nu sunteți sigur.

Cum trebuie să păstrez XELJANZ?

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Eliminați soluția orală XELJANZ rămasă după 60 de zile.

Pentru a vă ajuta să vă amintiți când să eliminați flaconul de XELJANZ, puteți scrie data primei utilizări pe cutie și mai jos:

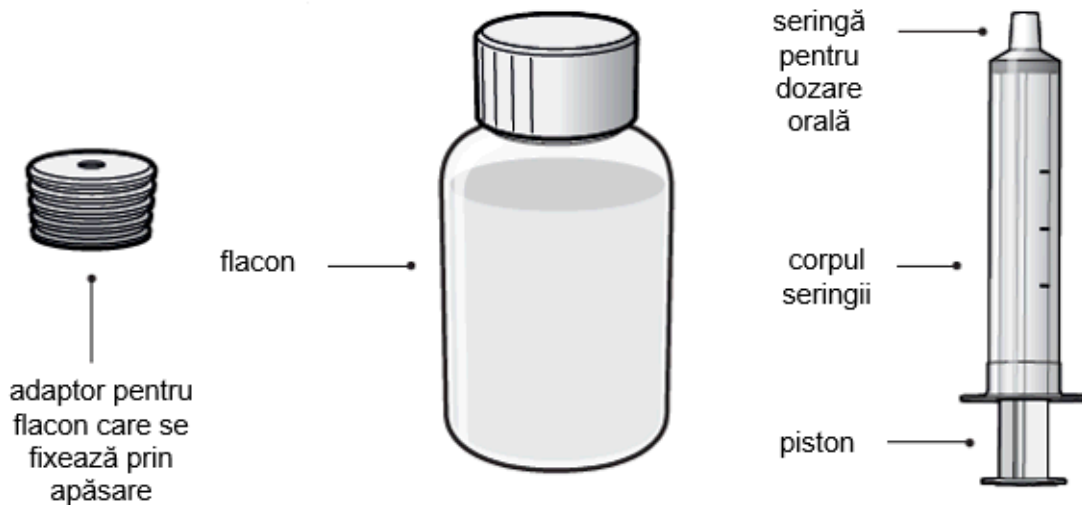
Data primei utilizări ____ / ____ / ____.

Înainte de fiecare utilizare:

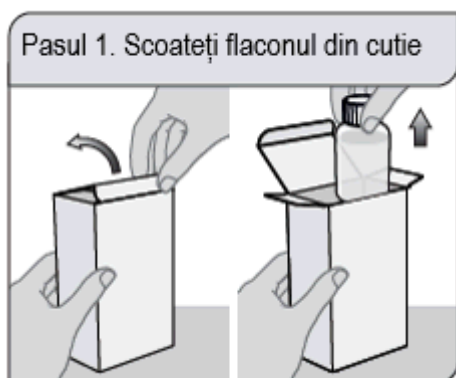
Spălați-vă pe mâini cu săpun și apă și așezați articolele din cutie pe o suprafață plană curată.

Fiecare cutie de XELJANZ soluție orală conține

- 1 adaptor pentru flacon care se fixează prin apăsare
- 1 flacon de XELJANZ soluție orală
- 1 seringă pentru dozare orală



Pasul 1. Scoateți flaconul din cutie



Scoateți flaconul de XELJANZ soluție orală din cutie.

Pasul 2. Deschideți flaconul

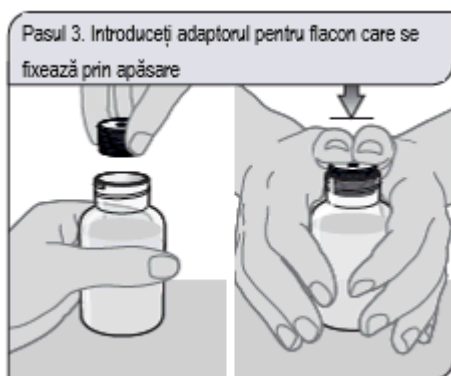


Deschideți flaconul. Îndepărtați sigiliul de pe vârful flaconului (doar prima dată).

Nu aruncați capacul de siguranță pentru copii.

Notă: Flaconul **nu** trebuie să fie agitat înainte de utilizare.

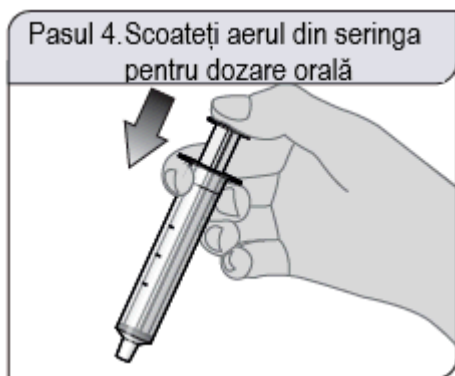
Pasul 3. Introduceți adaptorul pentru flacon care se fixează prin apăsare



Scoateți adaptorul pentru flacon care se fixează prin apăsare și seringă pentru dozare orală din ambalajul de plastic. Cu flaconul pe o suprafață plană, apăsați complet, cu degetele mari, capătul cu striții al adaptorului pentru flacon care se fixează prin apăsare în gâtul flaconului în timp ce țineți strâns flaconul.

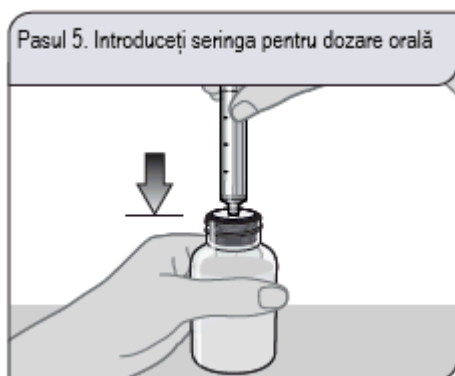
Notă: Nu scoateți adaptorul pentru flacon care se fixează prin apăsare din flacon după ce este introdus.

Pasul 4. Scoateți aerul din seringă pentru dozare orală



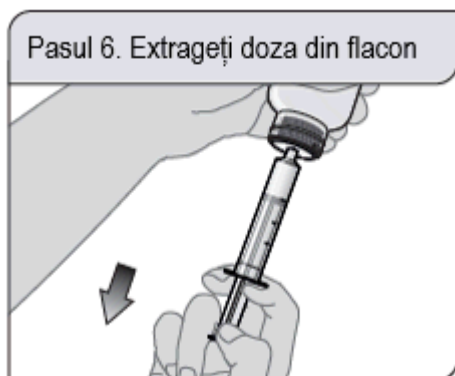
Apăsați pistonul seringii pentru dozare orală complet către vârful corpului seringii pentru a scoate excesul de aer.

Pasul 5. Introduceți seringă pentru dozare orală



Introduceți seringă pentru dozare orală în flaconul aflat în poziție verticală prin deschiderea din adaptorul pentru flacon care se fixează prin apăsare, până când se află ferm pe poziție.

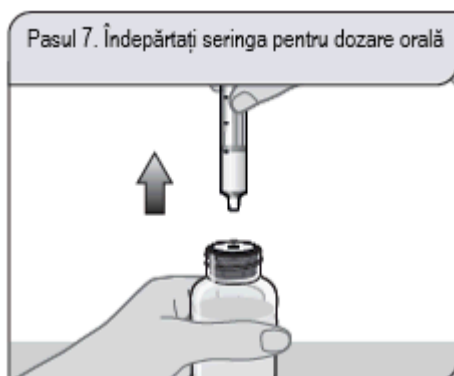
Pasul 6. Extrageți doza din flacon



Cu seringa pentru dozare orală în poziție, întoarceți flaconul cu susul în jos. Trageți înapoi de piston.

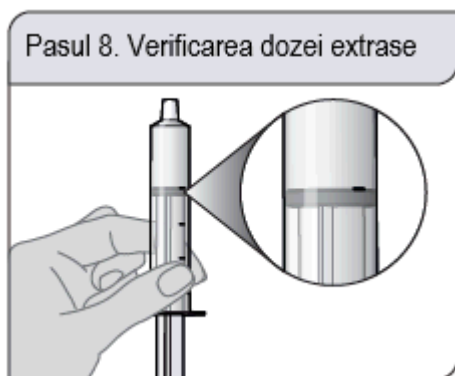
Dacă vedeți bule de aer în seringă pentru dozare orală, împingeți complet pistonul pentru a goli soluția orală înapoi în flacon. Apoi extrageți doza de soluție orală prescrisă pentru dumneavoastră.

Pasul 7. Îndepărtați seringă pentru dozare orală



Întoarceți flaconul în poziție verticală și așezați flaconul pe o suprafață plană. Îndepărtați seringă pentru dozare orală din adaptorul flaconului și din flacon, trăgând în sus de corpul seringii pentru dozare orală.

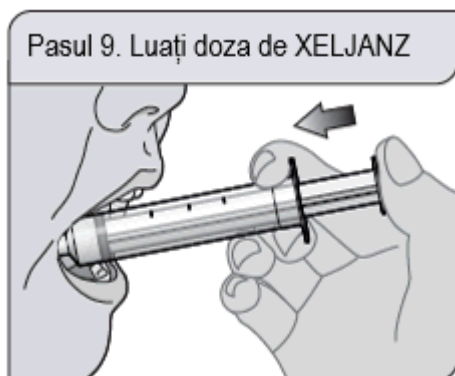
Pasul 8. Verificarea dozei extrase



Verificați dacă doza corectă a fost trasă în seringă pentru dozare orală.

Dacă doza nu este corectă, introduceți ferm vârful seringii pentru dozare orală în adaptorul flaconului. Apăsăți complet pe piston astfel încât soluția orală să curgă înapoi în flacon. Repetați Pașii 6 și 7.

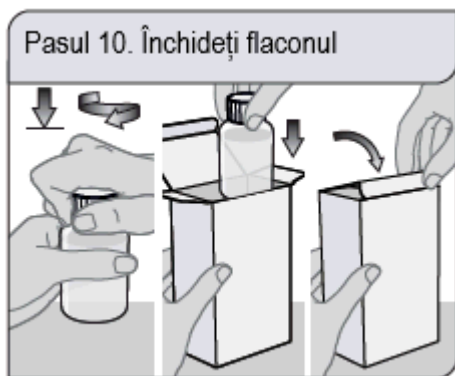
Pasul 9. Luați doza de XELJANZ



Așezați vârful seringii pentru dozare orală în partea internă a obrazului pacientului.

Apăsăți lent pistonul până la capăt pentru a administra tot medicamentul din seringă pentru dozare orală. Asigurați-vă că pacientul are timp să înghită medicamentul.

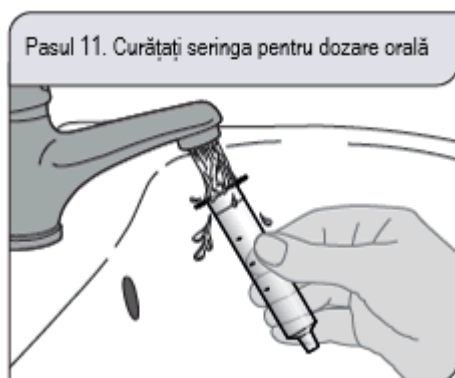
Pasul 10. Închideți flaconul



Închideți bine flaconul prin rotirea capacului de siguranță pentru copii în sensul acelor de ceasornic, lăsând pe loc adaptorul flaconului care se fixează prin apăsare.

Așezați flaconul înapoi în cutie și închideți cutia pentru a proteja XELJANZ soluție orală de lumină.

Pasul 11. Curățați seringă pentru dozare orală



Scoateți pistonul din corpul seringii prin tragerea pistonului și a corpului în direcții opuse unul față de celălalt.

Clătiți-le pe amândouă cu apă după fiecare utilizare.

Lăsați-le să se usuce la aer, apoi puneți seringă pentru dozare orală la un loc cu soluția orală în cutie.

Păstrați seringă pentru dozare orală împreună cu XELJANZ soluție orală.

Nu aruncați seringă pentru dozare orală.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru tofacitinib, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile despre hipoglicemie, din rapoartele spontane, incluzând 3 cazuri în care evenimentul advers s-a remis după oprirea tratamentului cu tofacitinib la pacienții cu diabet zaharat și 1 caz în care doza de medicament antidiabetic a fost ajustată la un pacient cu diabet zaharat, după care evenimentul de hipoglicemie s-a remis (toate cele 4 cazuri cu o relație temporală plauzibilă), datele din literatură referitoare la pacienții cu diabet zaharat care utilizează inhibitori JAK, incluzând tofacitinib, în cazul cărora hipoglicemia s-a ameliorat după întreruperea tratamentului sau reducerea dozei de inhibitor JAK, sau a dozei de medicament antidiabetic, datele din studiul(studiile) clinic(e) care arată o tendință scăzută de hipoglicemie la pacienții cu antecedente medicale de diabet zaharat și având în vedere un mecanism plauzibil de acțiune al JAK/STAT asupra rezistenței la insulină și/sau sensibilitate crescută, așa cum este descris în literatură, PRAC consideră că o relație cauzală între tofacitinib și apariția hipoglicemiei la pacienții cu diabet zaharat, după inițierea tratamentului cu tofacitinib, este cel puțin o posibilitate rezonabilă și se recomandă adăugarea unei atenționări cu o propunere de acțiune în caz de hipoglicemie, la acești pacienți. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament ale tofacitinib trebuie modificate în consecință.

În plus, având în vedere datele disponibile despre tromboza venoasă retiniană, din 15 rapoarte spontane și riscul de TEV stabilit anterior, PRAC consideră că o relație cauzală între tofacitinib și tromboza venoasă retiniană este cel puțin o posibilitate rezonabilă. Prin urmare, se recomandă adăugarea unei atenționări la pct. 4.4 cu o propunere de acțiune în cazul apariției simptomelor de tromboză venoasă retiniană și o actualizare a notei de subsol din tabelul cu Reacții adverse de la pct. 4.8. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament ale tofacitinib trebuie modificate în consecință

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru tofacitinib, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin tofacitinib este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.