PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

XELJANZ 5 mg filmom obložene tablete

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 59,44 mg laktoze.

XELJANZ 10 mg filmom obložene tablete

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 118,88 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

XELJANZ 5 mg filmom obložene tablete

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

XELJANZ 10 mg filmom obložene tablete

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Tofacitinib je u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih bolesnika koji su na liječenje jednim ili više antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease modifying antirheumatic drug*, DMARD) imali neadekvatan odgovor ili ih nisu podnosili (vidjeti dio 5.1). Tofacitinib se može davati kao monoterapija kada se MTX ne podnosi ili kada liječenje MTX-om nije prikladno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Psorijatični artritis

Tofacitinib je u kombinaciji s MTX-om indiciran za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa (engl. *psoriatic arthritis*, PsA) u odraslih bolesnika koji su imali neadekvatan odgovor ili nisu podnosili

prethodno liječenje antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti (engl. *disease modifying antirheumatic drug*, DMARD) (vidjeti dio 5.1).

Ankilozantni spondilitis

Tofacitinib je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (AS) koji su imali neadekvatan odgovor na liječenje konvencionalnom terapijom.

Ulcerozni kolitis

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

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Tofacitinib je indiciran za liječenje aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis i prošireni oligoartritis pozitivan [RF+] ili negativan [RF-] na reumatoidni faktor) i juvenilnog psorijatičnog artritisa (PsA) u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih s neodgovarajućim odgovorom na prethodnu terapiju DMARD-ovima.

Tofacitinib se može primijeniti u kombinaciji s metotreksatom (MTX) ili kao monoterapija u slučaju nepodnošenja MTX-a ili kada nastavak liječenja MTX-om nije prikladan.

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Reumatoidni artritis i psorijatični artritis

Preporučena doza je filmom obložena tableta od 5 mg koja se uzima dva puta dnevno. Preporučeno doziranje se ne smije prekoračiti.

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

Za informacije o prelasku s filmom obloženih tableta tofacitiniba na tablete tofacitiniba s produljenim oslobađanjem, i obrnuto, vidjeti Tablicu 1.

Tablica 1: Prelazak s filmom obloženih tableta tofacitiniba na tablete tofacitiniba s produljenim oslobađanjem i obrnuto

Prelazak s filmom obloženih tableta tofacitiniba od 5 mg na tabletu tofacitiniba s produljenim oslobađanjem od 11 mg i obrnuto[a]	Prelazak s liječenja filmom obloženim tabletama tofacitiniba od 5 mg primijenjenim dva puta dnevno na liječenje tabletom tofacitiniba s produljenim oslobađanjem od 11 mg primijenjenom jednom dnevno i obrnuto, moguće je dan nakon primjene zadnje doze bilo koje od navedenih tableta.

[a] Vidjeti dio 5.2 za usporedbu farmakokinetike formulacija s produljenim oslobađanjem i formulacija obloženih filmom.

Ankilozantni spondilitis

Preporučena doza je 5 mg tofacitiniba, a uzima se dva puta dnevno.

Ulcerozni kolitis

Uvodno liječenje
Preporučena doza je 10 mg i uzima se peroralno dva puta dnevno za uvodno liječenje tijekom 8 tjedana.

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

Terapija održavanja
Preporučena doza za terapiju održavanja je 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno peroralno.

Ne preporučuje se primjenjivati 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno kao terapiju održavanja u bolesnika s ulceroznim kolitisom s utvrđenim čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju, velike kardiovaskularne štetne događaje (engl. *major adverse cardiovascular event*, MACE) i maligne bolesti osim u slučaju kada prikladno zamjensko liječenje nije dostupno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

U bolesnika s ulceroznim kolitisom koji nisu izloženi povećanom riziku od pojave venske tromboembolije, MACE-a i maligne bolesti (vidjeti dio 4.4) može se uzeti u obzir primjena 10 mg tofacitiniba peroralno dva puta dnevno ako se u bolesnika smanji odgovor na 5 mg tofacitiniba primijenjenog dva puta dnevno i ako bolesnik nije imao odgovor na opcije zamjenskog liječenja za ulcerozni kolitis, kao što je liječenje inhibitorom čimbenika nekroze tumora (engl. *tumour necrosis factor*, TNF). Primjena 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno za terapiju održavanja treba trajati što je moguće kraće. Potrebno je primijeniti najnižu dozu koja je učinkovita u održavanju odgovora.

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

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

Poliartikularni JIA i juvenilni PsA (djeca u dobi od 2 do manje od 18 godina)

Tofacitinib se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s MTX-om.

Preporučena doza u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih temelji se na sljedećim kategorijama tjelesne težine:

Tablica 2: Doza tofacitiniba za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i juvenilnim PsA-om u dobi od dvije godine i starije

Tjelesna težina (kg)	Režim doziranja
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml oralne otopine) dvaput na dan
20 - < 40	4 mg (4 ml oralne otopine) dvaput na dan
≥ 40	5 mg (5 ml oralne otopine ili 5 mg filmom obložene tablete) dvaput na dan

Bolesnici tjelesne težine ≥ 40 kg liječeni tofacitinibom u dozi od 5 ml oralne otopine dvaput na dan možda će prijeći na tofacitinib filmom obložene tablete od 5 mg dvaput na dan. Bolesnicima tjelesne težine < 40 kg ne može se promijeniti terapija iz oralne otopine tofacitiniba u filmom obložene tablete.

Privremeni i trajni prekid doziranja u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

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

Prekid doziranja može biti potreban za zbrinjavanje o dozi ovisnih odstupanja u laboratorijskim nalazima uključujući limfopeniju, neutropeniju i anemiju. Kako je opisano u Tablicama 3, 4 i 5 u nastavku, preporuke za privremeni prekid doziranja ili trajni prekid liječenja su napravljene s obzirom na težinu poremećaja vrijednosti laboratorijskih nalaza (vidjeti dio 4.4).

Preporuča se ne započinjati doziranje u bolesnika čiji je apsolutan broj limfocita (engl. *absolute lymphocyte count*, ALC) manji od 750 stanica/mm^3.

Tablica 3: Nizak apsolutni broj limfocita

Nizak apsolutni broj limfocita (ALC) (vidjeti dio 4.4)	
Laboratorijska vrijednost (broj stanica/mm^3)	**Preporuka**
ALC veći ili jednak 750	Dozu treba održati.
ALC 500-750	Kod perzistirajućeg (2 uzastopna rezultata u tom rasponu kod rutinskog testiranja) smanjenja u tom rasponu, doziranje treba sniziti ili prekinuti. U bolesnika koji uzimaju 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, doziranje treba sniziti na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno. U bolesnika koji uzimaju 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, doziranje treba privremeno prekinuti. Kad je ALC veći od 750, nastaviti s liječenjem kako je klinički primjereno.
ALC manji od 500	Ako je laboratorijska vrijednost potvrđena ponovljenim testiranjem unutar 7 dana, doziranje treba prekinuti.

Preporuča se ne započinjati doziranje u odraslih bolesnika čiji je apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od 1000 stanica/mm^3. Preporuča se ne započinjati doziranje u pedijatrijskih bolesnika čiji je apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od 1200 stanica/mm^3.

Tablica 4: Nizak apsolutni broj neutrofila

Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN) (vidjeti dio 4.4)	
Laboratorijska vrijednost (broj stanica/mm^3)	**Preporuka**
ABN veći od 1000	Dozu treba održati.
ABN 500 – 1000	Kod perzistirajućeg smanjenja (2 uzastopna rezultata u tom rasponu kod rutinskog testiranja) u ovom rasponu, doziranje treba sniziti ili prekinuti. U bolesnika koji uzimaju 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, doziranje treba sniziti na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno. U bolesnika koji uzimaju 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, doziranje treba privremeno prekinuti. Kad je ABN veći od 1000, nastaviti s liječenjem kako je klinički primjereno.
ABN manji od 500	Ako je laboratorijska vrijednost potvrđena ponovljenim testiranjem unutar 7 dana, doziranje treba prekinuti.

Preporuča se ne započinjati doziranje u odraslih bolesnika u kojih je razina hemoglobina manja od 9 g/dl. Preporuča se ne započinjati doziranje u pedijatrijskih bolesnika u kojih je razina hemoglobina manja od 10 g/dl.

Tablica 5: Niska razina hemoglobina

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

Interakcije

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

- dozu tofacitiniba treba sniziti na 5 mg jednom dnevno u bolesnika koji primaju 5 mg dva puta dnevno (odrasli i pedijatrijski bolesnici).
- dozu tofacitiniba treba sniziti na 5 mg dva puta dnevno u bolesnika koji primaju 10 mg dva puta dnevno (odrasli bolesnici).

Samo u pedijatrijskih bolesnika: dostupni podaci pokazuju da se kliničko poboljšanje opaža unutar 18 tjedana od početka liječenja tofacitinibom. Nastavak terapije treba pažljivo preispitati kod bolesnika koji u tom vremenskom razdoblju ne pokazuje kliničko poboljšanje.

Prekid primjene lijeka kod AS-a

Dostupni podaci pokazuju da se kliničko poboljšanje AS-a opaža unutar 16 tjedana od početka liječenja tofacitinibom. Nastavak terapije treba pažljivo preispitati kod bolesnika koji u tom vremenskom razdoblju ne pokazuje kliničko poboljšanje.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Podaci su ograničeni u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih. Vidjeti dio 4.4 za primjenu u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih.

Oštećenje funkcije jetre

Tablica 6: Prilagodba doze kod oštećenja funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega

Tablica 7: Prilagodba doze kod oštećenja funkcije bubrega

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tofacitiniba u djece mlađe od 2 godine s poliartritičnim JIA i juvenilnim PsA nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost i djelotvornost tofacitiniba u djece u mlađe od 18 godina s drugim indikacijama (npr. ulcerozni kolitis) nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Tofacitinib se uzima peroralno, s hranom ili bez nje.

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

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

- Aktivna tuberkuloza (TBC), ozbiljne infekcije poput sepse ili oportunističkih infekcija (vidjeti dio 4.4).
- Teško oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tofacitinib se treba koristiti samo ako prikladne terapijske alternative nisu dostupne u bolesnika:
-u dobi od 65 godina i starijih;
-koji u anamnezi imaju aterosklerotičnu kardiovaskularnu bolest ili druge čimbenike kardiovaskularnog rizika (kao što su trenutni pušači ili bivši dugotrajni pušači);
-s čimbenicima rizika za pojavu maligne bolesti (npr. trenutna maligna bolest ili maligna bolest u anamnezi)

Primjena u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih

S obzirom na povećan rizik od ozbiljnih infekcija, infarkta miokarda, malignih bolesti i smrtnosti zbog bilo kojeg razloga kod primjene tofacitiniba u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, tofacitinib treba primjenjivati u tih bolesnika samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative (vidjeti dodatne pojedinosti u nastavku, u dijelu 4.4 i dijelu 5.1).

Kombinacija s drugim terapijama

Tofacitinib u tom smislu nije ispitivan i treba izbjegavati njegovu upotrebu u kombinaciji s biološkim lijekovima poput antagonista TNF, antagonista interleukina (IL)-1R, antagonista IL-6R, monoklonskih protutijela anti-CD20, antagonista IL-17, antagonista IL-12/IL-23, anti-integrina, selektivnih modulatora kostimulacije i potentnih imunosupresiva poput azatioprina, 6-merkaptopurina, ciklosporina i takrolimusa zbog mogućnosti povećane imunosupresije i povećanog rizika od infekcije.

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

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

Venska tromboembolija

U bolesnika koji su uzimali tofacitinib zabilježeni su ozbiljni događaji venske tromboembolije, uključujući plućnu emboliju, od kojih su neki imali smrtni ishod, cerebralnu vensku sinusnu trombozu te duboku vensku trombozu (vidjeti Tablicu 8 u dijelu 4.8). Povećan rizik od pojave venske tromboembolije koji ovisi o dozi zabilježen je kod tofacitiniba u usporedbi s inhibitorima TNF-a u randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište provedenom u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

U *post hoc* eksploracijskoj analizi u sklopu ovog ispitivanja, kod bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju, pojave naknadnih venskih tromboembolija opažale su se češće u bolesnika liječenih tofacitinibom koji su u 12. mjesecu liječenja imali razinu D-dimera $\geq 2 \times$ GGN naspram bolesnika koji su imali razinu D-dimera $< 2 \times$ GGN; to nije bilo očito kod bolesnika liječenih inhibitorom TNF-a. Interpretacija je ograničena zbog malog broja događaja venske tromboembolije i ograničene dostupnosti testa D-dimera (procjena je obavljena samo na početku ispitivanja, u 12. mjesecu i na kraju ispitivanja). U bolesnika koji nisu imali vensku tromboemboliju tijekom ispitivanja, srednje razine D-dimera su se značajno smanjile u 12. mjesecu u odnosu na početak ispitivanja u svim ispitivanim skupinama. Međutim, razine D-dimera $\geq 2 \times$ GGN u 12. mjesecu opažene su u približno 30 % bolesnika bez naknadnih događaja venske tromboembolije, što ukazuje na ograničenu specifičnost pretrage D-dimera u ovom ispitivanju.

Ne preporučuje se uzimanje 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno za terapiju održavanja u bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju utvrđene čimbenike rizika za vensku tromboemboliju, MACE i maligne bolesti, osim u slučaju kada prikladno zamjensko liječenje nije dostupno (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s čimbenicima kardiovaskularnog rizika ili čimbenicima rizika od pojave maligne bolesti (vidjeti također dio 4.4 „Veliki kardiovaskularni štetni događaji (uključujući infarkt miokarda)“ i „Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaj“) tofacitinib se treba koristiti samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.

Tofacitinib se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s čimbenicima rizika od pojave VTE-a, osim čimbenika rizika od pojave MACE-a ili maligne bolesti. Čimbenici rizika za vensku tromboemboliju, osim čimbenika rizika od pojave MACE a ili maligne bolesti, uključuju prethodnu vensku tromboemboliju, bolesnike koji će biti podvrgnuti većem kirurškom zahvatu, imobilizaciju, primjenu kombiniranih hormonskih kontraceptiva ili hormonske nadomjesne terapije i naslijeđeni poremećaj koagulacije. Tijekom liječenja tofacitinibom potrebno je periodički ponovno procijeniti bolesnike kako bi se utvrdile moguće promjene u riziku za vensku tromboemboliju.

Za bolesnike s reumatoidnim artritisom s poznatim čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju potrebno je razmotriti pretrage razina D-dimera nakon približno 12 mjeseci liječenja. Ako je rezultat testa D-dimera $\geq 2 \times$ GGN, potrebno je potvrditi da kliničke koristi nadilaze rizike prije donošenja odluke o nastavku liječenja tofacitinibom.

Potrebno je odmah pregledati bolesnike sa znakovima i simptomima venske tromboembolije i prekinuti primjenu tofacitiniba u bolesnika sa sumnjom na vensku tromboemboliju, bez obzira na dozu ili indikaciju.

Tromboza retinalne vene

U bolesnika liječenih tofacitinibom prijavljena je tromboza retinalne vene (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da odmah zatraže liječničku pomoć u slučaju da primijete simptome koji ukazuju na trombozu retinalne vene.

Ozbiljne infekcije

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

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

Rizike i koristi liječenja treba razmotriti prije početka liječenja tofacitinibom u bolesnika:
- s rekurentnim infekcijama,
- s anamnezom ozbiljne ili oportunističke infekcije,
- koji su boravili ili putovali u područja s endemskom mikozom,
- koji imaju osnovnu bolest zbog koje mogu biti skloniji infekciji.

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

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

u dobi od 65 godina i starijih smije se primijeniti tofacitinib samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative (vidjeti dio 5.1).

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

Tuberkuloza

Rizike i koristi liječenja treba uzeti u obzir prije započinjanja liječenja tofacitinibom u bolesnika koji su:
- bili izloženi tuberkulozi
- prebivali ili putovali u područja s endemskom tuberkulozom.

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

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

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

Reaktivacija virusa

Reaktivacija virusa i slučajevi reaktivacije herpes virusa (primjerice, herpes zoster) zabilježeni su u bolesnika koji primaju tofacitinib (vidjeti dio 4.8).

Čini se da je u bolesnika liječenih tofacitinibom rizik od herpes zostera veći u:
- japanskih ili korejskih bolesnika
- bolesnika u kojih je apsolutni broj limfocita manji od 1000 stanica/mm^3 (vidjeti dio 4.2)
- bolesnika s kroničnim oblikom RA koji su prethodno primili dva ili više bioloških antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARD-ova).
- bolesnika liječenih s 10 mg dva puta dnevno.

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

Prijavljen je najmanje jedan potvrđeni slučaj progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali tofacitinib u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište. PML može biti smrtonosan i treba se razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi u imunosuprimiranih bolesnika s novonastalim ili pogoršavajućim postojećim neurološkim simptomima.

Veliki kardiovaskularni štetni događaji (uključujući infarkt miokarda)

U bolesnika koji uzimaju tofacitinib zabilježeni su veliki kardiovaskularni štetni događaji (engl. *Major adverse cardiovascular events*, MACE).

U randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište je u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom

kardiovaskularnog rizika, kod primjene tofacitiniba uočena povećana incidencija infarkta miokarda u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, bolesnika koji su trenutni pušači ili bivši dugotrajni pušači i u bolesnika s aterosklerotičnim kardiovaskularnim bolestima u anamnezi ili drugim čimbenicima kardiovaskularnog rizika tofacitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative (vidjeti dio 5.1).

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaj

Tofacitinib može utjecati na obranu domaćina od malignih bolesti.

U randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište je u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, kod primjene tofacitiniba primijećena povećana incidencija malignih bolesti, osobito NMSC-a, raka pluća i limfoma, u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

NMSC, rak pluća i limfom u bolesnika liječenih tofacitinibom opaženi su i u drugim kliničkim ispitivanjima, kao i nakon stavljanja lijeka u promet.

Druge maligne bolesti u bolesnika liječenih tofacitinibom opažene su u kliničkim ispitivanjima, kao i nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući, među ostalim, rak dojke, melanom, rak prostate i rak gušterače.

U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, bolesnika koji su trenutni pušači ili bivši dugotrajni pušači i bolesnika s drugim čimbenicima rizika od malignih bolesti (npr. postojeća maligna bolest ili maligna bolest u anamnezi, osim uspješno liječenog nemelanomskog raka kože) tofacitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative (vidjeti dio 5.1). U svih bolesnika, osobito onih koji imaju povećani rizik od raka kože, preporučuju se periodični pregledi kože (vidjeti Tablicu 8 u dijelu 4.8).

Intersticijska bolest pluća

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

Gastrointestinalne perforacije

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

Frakture

U bolesnika liječenih tofacitinibom opažene su frakture.

Tofacitinib treba koristiti s oprezom u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za nastanak fraktura, kao što su stariji bolesnici, bolesnice i bolesnici koji koriste kortikosteroide, bez obzira na indikaciju i doziranje.

Jetreni enzimi

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

Preosjetljivost

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi preosjetljivosti povezane s primjenom tofacitiniba. Alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju; došlo je do pojave ozbiljnih reakcija. U slučaju nastanka bilo koje ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, potrebno je odmah prestati s uzimanjem tofacitiniba.

Laboratorijski parametri

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

Neutrofili
U usporedbi s placebom, liječenje tofacitinibom bilo je povezano s povećanom incidencijom neutropenije (manje od 2000 stanica/m^3). Ne preporučuje se započeti liječenje tofacitinibom u odraslih bolesnika čiji je ABN manji od 1000 stanica/mm^3 i u pedijatrijskih bolesnika s ABN-om manjim od 1200 stanica/mm^3. ABN treba nadzirati na početku liječenja, nakon 4 do 8 tjedana liječenja te nakon toga svaka 3 mjeseca. Za preporučene izmjene doze na temelju ABN vidjeti dio 4.2.

Hemoglobin
Liječenje tofacitinibom bilo je povezano sa smanjenjem razine hemoglobina. Ne preporučuje se započeti liječenje tofacitinibom u odraslih bolesnika u kojih je razina hemoglobina manja od 9 g/dl i u pedijatrijskih bolesnika s razinom hemoglobina manjom od 10 g/dl. Hemoglobin treba nadzirati na početku liječenja, nakon 4 do 8 tjedana liječenja te nakon toga svaka 3 mjeseca. Za preporučene izmjene doze na temelju razine hemoglobina vidjeti dio 4.2.

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

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog dijabetesa

U bolesnika koji primaju lijek za dijabetes prijavljena je hipoglikemija nakon uvođenja tofacitiniba. U slučaju pojave hipoglikemije može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika.

Cijepljenja

Prije početka liječenja tofacitinibom preporučuje se da su svi bolesnici, a osobito bolesnici s pJIA i jPsA, procijepljeni prema trenutnim smjernicama za cijepljenje. Preporučuje se živa cjepiva ne davati

istodobno s tofacitinibom. Kod odluke o primjeni živih cjepiva prije liječenja tofacitinibom treba uzeti u obzir postojeću imunosupresiju u pojedinog bolesnika.

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

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

Sadržaj pomoćnih tvari

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

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

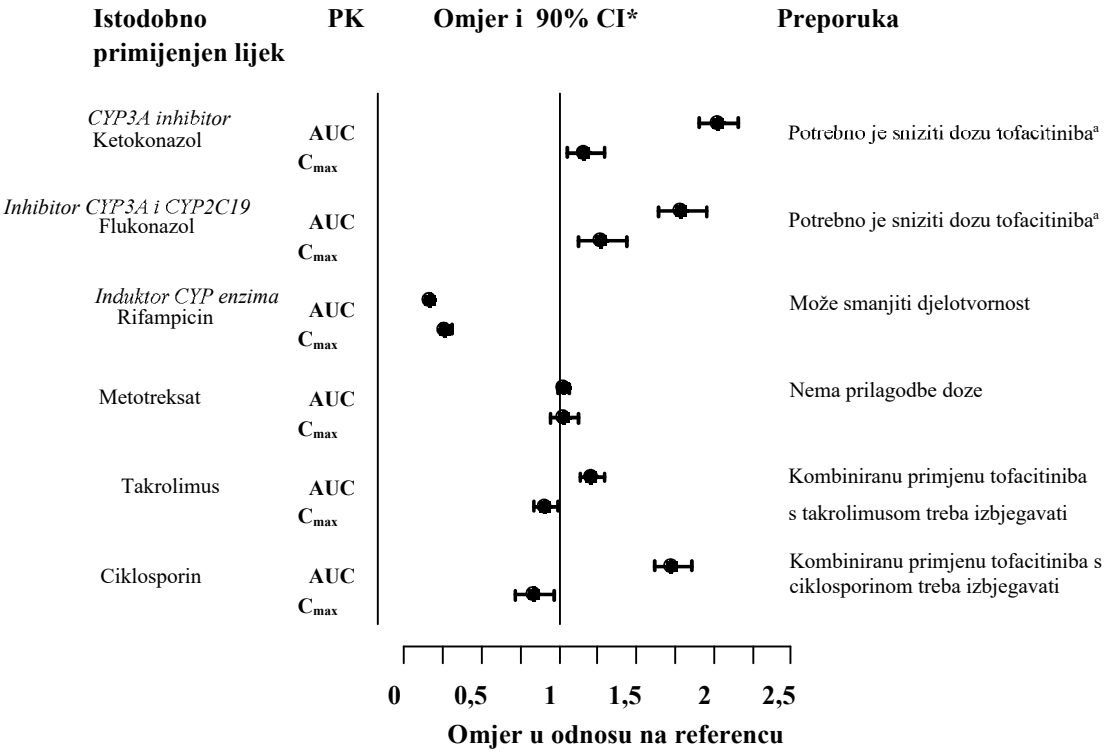
Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku tofacitiniba

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

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

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

Slika 1. Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku (PK) tofacitiniba



*CI = interval pouzdanosti
Napomena: Referentna skupina je primjena samo tofacitiniba.
[a] Dozu tofacitiniba treba sniziti na 5 mg dva puta dnevno u bolesnika koji primaju 10 mg dva puta dnevno. Dozu tofacitiniba treba sniziti na 5 mg jednom dnevno u bolesnika koji primaju 5 mg dva puta dnevno (vidjeti dio 4.2).

Utjecaj tofacitiniba na farmakokinetiku drugih lijekova

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

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

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

Dojenje

Na temelju objavljenih podataka, tofacitinib se izlučuje u majčino mlijeko. Prema objavljenoj literaturi i podacima dobivenim iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, učinci tofacitiniba na dojenče nisu poznati, a dostupni podaci ograničeni su na mali broj slučajeva sa štetnim događajima koji nisu uzročno-posljedično povezani. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Kao mjera opreza, primjena tofacitiniba je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Reumatoidni artritis
Najčešće ozbiljne nuspojave bile su ozbiljne infekcije (vidjeti dio 4.4). U ispitivanju dugoročne sigurnosti za cjelokupnu izloženu populaciju, najčešće ozbiljne infekcije prijavljene uz tofacitinib bile su pneumonija (1,7 %), herpes zoster (0,6 %), infekcija urinarnog trakta (0,4 %), celulitis (0,4 %), divertikulitis (0,3 %) i apendicitis (0,2 %). Među oportunističkim infekcijama, TBC i ostale mikobakterijske infekcije, kriptokokna infekcija, histoplazmoza, ezofaringealna kandidijaza, multidermatomski herpes zoster, infekcija citomegalovirusom, infekcija BK virusom i listerioza bile su prijavljene uz tofacitinib. Neki su bolesnici imali kliničku sliku više diseminirane nego lokalizirane bolesti. Mogu se javiti i druge ozbiljne infekcije koje nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima (npr. kokcidioidomikoza).

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom prva 3 mjeseca u dvostruko slijepim, placebom ili MTX-om kontroliranim kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja (3,9 %), infekcije gornjeg respiratornog trakta (3,8 %), virusna infekcija gornjeg respiratornog trakta (3,3 %), proljev (2,9 %), mučnina (2,7 %) i hipertenzija (2,2 %).

Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava tijekom prva 3 mjeseca dvostruko slijepog, placebom ili MTX-om kontroliranog ispitivanja, iznosio je 3,8% u bolesnika koji su uzimali tofacitinib. Najčešće infekcije koje su rezultirale prekidom liječenja tijekom prva 3 mjeseca u kontroliranim kliničkim ispitivanjima bile su herpes zoster (0,19 %) i pneumonija (0,15 %).

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

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

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

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

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

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u tablici u nastavku dobivene su iz kliničkih ispitivanja na bolesnicima s RA-om, PsA-om, AS-om i UC-om te su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti koje su definirane na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 8: Nuspojave

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

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

*Podaci iz spontanog prijavljivanja

**Venska tromboembolija uključuje plućnu emboliju, duboku vensku trombozu, trombozu retinalne vene i cerebralnu vensku sinusnu trombozu

Opis odabranih nuspojava

Venska tromboembolija

Reumatoidni artritis
U velikom (N=4362), randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište je u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 i više godina, koji su imali najmanje jedan dodatni čimbenik kardiovaskularnog rizika, venska tromboembolija zabilježena u povećanoj incidenciji ovisnoj o dozi u bolesnika liječenih tofacitinibom u usporedbi s liječenjem inhibitorima TNF-a (vidjeti dio 5.1). Većina ovih događaja bili su ozbiljni i neki su imali za posljedicu smrtni ishod. Stope incidencije (95% CI) plućne embolije kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,17 (0,08 – 0,33), 0,50 (0,32 – 0,74) odnosno 0,06 (0,01 – 0,17) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina. U usporedbi s inhibitorima TNF-a omjer hazarda za plućnu emboliju iznosio je 2,93 (0,79 – 10,83) i 8,26 (2,49; 27,43) za 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno odnosno 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno (vidjeti dio 5.1). Većina bolesnika (97 %) liječenih tofacitinibom, u kojih je opažena plućna embolija, imala je čimbenike rizika za pojavu venske tromboembolije.

Ankilozantni spondilitis
U randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima kombinirane faze 2 i faze 3 događaji venske tromboembolije nisu zabilježeni u 420 bolesnika (233 bolesnik-godine praćenja) koji su primali tofacitinib najviše 48 tjedana.

Ulcerozni kolitis
U nastavku ispitivanja ulceroznog kolitisa koje je u tijeku zabilježeni su slučajevi plućne embolije i duboke venske tromboze u bolesnika koji su uzimali 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i koji su imali podležeći(e) čimbenik(e) rizika za vensku tromboemboliju.

Infekcije (općenito)

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

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

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

Ankilozantni spondilitis
U kliničkim ispitivanjima kombinirane faze 2 i faze 3, tijekom placebom kontroliranog razdoblja od najviše 16 tjedana, učestalost infekcija u skupini liječenoj s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno (185 bolesnika) iznosila je 27,6%, dok je učestalost infekcija u skupini liječenoj s placebom (187 bolesnika) iznosila 23,0%. U kliničkim ispitivanjima kombinirane faze 2 i faze 3 učestalost

infekcija iznosila je 35,1% među 316 bolesnika liječenih s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno do najviše 48 tjedana.

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

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

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

Ozbiljne infekcije

Reumatoidni artritis
U 6-mjesečnim i 24-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima, stopa ozbiljnih infekcija u skupini koja je primala tofacitinib u monoterapiji u dozi od 5 mg dva puta dnevno bila je 1,7 bolesnika s događajem na 100 bolesnik-godina. U skupini koja je primala tofacitinib u monoterapiji u dozi od 10 mg dva puta dnevno stopa je bila 1,6 bolesnika s događajem na 100 bolesnik-godina, za placebo je stopa bila 0 događaja na 100 bolesnik-godina, a za skupinu koja je primala MTX stopa je bila 1,9 bolesnika s događajem na 100 bolesnik-godina.

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

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

U velikom (N=4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s RA-om, koji su imali 50 ili više godina i najmanje jedan dodatni čimbenik kardiovaskularnog rizika, zabilježeno je o dozi ovisno povećanje u pojavi ozbiljnih infekcija kod primjene tofacitiniba, u odnosu na inhibitore TNF-a (vidjeti dio 4.4).

Stope incidencije (95% CI) za ozbiljne infekcije kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) odnosno 2,44 (2,02; 2,92) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina. U usporedbi s inhibitorima TNF-a, omjer hazarda za ozbiljne infekcije iznosio je 1,17 (0,92; 1,50) i 1,48 (1,17; 1,87) za 10 mg tofacitiniba primijenjenih dva puta dnevno odnosno 5 mg tofacitiniba primijenjenih dva puta dnevno.

Ankilozantni spondilitis
U kliničkim ispitivanjima kombinirane faze 2 i faze 3 zabilježena je jedna ozbiljna infekcija (aseptički meningitis) među 316 bolesnika liječenih s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno do najviše 48 tjedana, a koja je rezultirala stopom od 0,43 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina.

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

ispitivanjima RA.

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

U velikom (N=4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s RA-om, koji su imali 50 ili više godina i najmanje jedan dodatni čimbenik kardiovaskularnog rizika, zabilježeno je povećanje u pojavi ozbiljnih infekcija u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih kod primjene 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno u odnosu na inhibitore TNF-a i 5 mg tofacitiniba primijenjenih dva puta dnevno (vidjeti dio 4.4). Stope incidencije (95% CI) za ozbiljne infekcije u bolesnika u dobi ≥ 65 godina iznosile su 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) i 3,73 (2,81; 4,85) bolesnika s događajima na 100 bolesnika-godina za 5 mg tofacitiniba primijenjenih dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba primijenjenih dva puta dnevno odnosno inhibitore TNF-a.

U usporedbi s inhibitorima TNF-a, omjer hazarda za ozbiljne infekcije u bolesnika u dobi ≥ 65 godina iznosio je 1,08 (0,74; 1,58) i 1,55 (1,10; 2,19) za 5 mg tofacitiniba primijenjenih dva puta dnevno odnosno 10 mg tofacitiniba primijenjenih dva puta dnevno.

Ozbiljne infekcije iz neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene nakon odobrenja
Podaci dobiveni iz neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene nakon odobrenja, koje je ocijenilo tofacitinib u bolesnika s RA iz registra (US Corrona), pokazali su da je zabilježena brojčano veća stopa incidencije ozbiljne infekcije kod primjene tablete s produljenim oslobađanjem od 11 mg jednom dnevno, u usporedbi s filmom obloženom tabletom od 5 mg primijenjenom dvaput dnevno. Opće stope incidencije (95 % CI) (tj. stope neprilagođene prema dobi ili spolu) prema dostupnosti za svaku od formulacija u 12. mjesecu nakon početka liječenja iznosile su 3,45 (1,93; 5,69) i 2,78 (1,74; 4,21), dok su u 36. mjesecu iznosile 4,71 (3,08; 6,91) i 2,79 (2,01; 3,77) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala tabletu s produljenim oslobađanjem od 11 mg jednom dnevno odnosno skupini koja je primala filmom obloženu tabletu od 5 mg dvaput dnevno. Neprilagođeni omjer hazarda iznosio je 1,30 (95 % CI: 0,67; 2,50) u 12. mjesecu te 1,93 (95 % CI: 1,15; 3,24) u 36. mjesecu za tabletu s produljenim oslobađanjem od 11 mg primijenjenu jednom dnevno, u usporedbi s filmom obloženom tabletom od 5 mg primijenjenom dvaput dnevno. Podaci se temelje na malom broju bolesnika s događajima koji su zabilježeni s relativno velikim intervalima pouzdanosti i ograničenim vremenom praćenja.

Reaktivacija virusa

Bolesnici liječeni tofacitinibom, koji su Japanci ili Korejci, bolesnici s dugotrajnim RA koji su prethodno primili dva ili više bioloških DMARD-ova, bolesnici u kojih je apsolutni broj limfocita manji od 1000 stanica/mm^3 ili bolesnici liječeni s 10 mg dva puta dnevno mogu biti u većem riziku od herpes zostera (vidjeti dio 4.4).

U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište, provedenom u bolesnika s RA-om liječenih tofacitinibom koji su bili u dobi od 50 godina ili stariji, s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim čimbenikom rizika, opažen je porast broja događaja herpes zostera, u usporedbi s bolesnicima liječenim inhibitorima TNF-a. Stope incidencije (95 % CI) herpes zostera uz tofacitinib primijenjen u dozi od 5 mg dva puta dnevno, tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno i inhibitore TNF-a iznosile su 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) odnosno 1,18 (0,90; 1,52) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina.

Laboratorijske pretrage

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

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

Potvrđeni ALC manji od 750/mm^3 bio je povezan s povećanom incidencijom ozbiljnih infekcija (vidjeti dio 4.4).

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

Neutrofili
U kontroliranim kliničkim ispitivanjima RA-a potvrđen je pad ABN-a ispod 1000 stanica/mm^3 u 0,08% bolesnika, sveukupno za bolesnike liječene s 5 mg dva puta dnevno i 10 mg dva puta dnevno. Ni u jednoj od ispitivanih skupina nije zabilježeno potvrđeno smanjenje ABN-a ispod 500 stanica/mm^3. Nije bilo jasne povezanosti između neutropenije i pojave ozbiljnih infekcija.

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

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

Trombociti
Bolesnici koji su bili uključeni u kontrolirana klinička ispitivanja faze 3 (RA, PsA, AS, UC) trebali su imati broj trombocita ≥ 100 000 stanica/mm^3 kako bi zadovoljili kriterije za uključivanje u ispitivanja. Stoga nema dostupnih informacija za bolesnike s brojem trombocita < 100 000 stanica/mm^3 prije početka liječenja tofacitinibom.

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

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

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

U kontroliranom dijelu ispitivanja RA-a faze 3 uz osnovno liječenje DMARD-ovima (0 – 3 mjeseca) (ispitivanja II-V, vidjeti dio 5.1), porast ALT-a veći od 3 x GGN zabilježen je u 0,9%, 1,24% odnosno

1,14% bolesnika koji su primali placebo, 5 mg tofacitiniba, odnosno 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno. U tim ispitivanjima porast AST-a veći od 3 x GGN zabilježen je u 0,72%, 0,5% odnosno 0,31% bolesnika koji su primali placebo, 5 mg tofacitiniba, odnosno 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

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

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

U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište, provedenom u bolesnika s RA-om koji su bili u dobi od 50 godina ili stariji, s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim čimbenikom rizika, opažen je porast ALT-a veći ili jednak 3 x GGN u 6,01 %, 6,54 % i 3,77 % bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno odnosno inhibitore TNF-a. Porast AST-a veći ili jednak 3 x GGN opažen je u 3,21 %, 4,57 % i 2,38 % bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno odnosno inhibitore TNF-a.

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

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

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

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

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

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

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

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

U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište, provedenom u bolesnika s RA-om koji su bili u dobi od 50 godina ili stariji, s najmanje jednim

dodatnim kardiovaskularnim čimbenikom rizika, promjene u lipidnim parametrima od početka ispitivanja do 24. mjeseca sažeto su navedene u nastavku:

- Srednja vrijednost LDL kolesterola porasla je u 12. mjesecu za 13,80 %, 17,04 % i 5,50 % u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno odnosno inhibitor TNF-a. U 24. mjesecu porast je iznosio 12,71 %, 18,14 % odnosno 3,64 %,
- Srednja vrijednost HDL kolesterola porasla je u 12. mjesecu za 11,71 %, 13,63 % i 2,82 % u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno odnosno inhibitor TNF-a. U 24. mjesecu porast je iznosio 11,58 %, 13,54 % odnosno 1,42 %.

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

Infarkt miokarda

Reumatoidni artritis
U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, stope incidencije (95 % CI) za infarkt miokarda bez smrtnog ishoda kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) i 0,16 (0,07; 0,31) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina. Zabilježeno je nekoliko infarkta miokarda sa smrtnim ishodom, pri čemu su stope u bolesnika liječenih tofacitinibom bile slične onima u bolesnika koji su liječeni inhibitorima TNF-a (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). U ispitivanju je bilo potrebno pratiti najmanje 1500 bolesnika tijekom 3 godine.

Maligne bolesti, osim NMSC-a

Reumatoidni artritis
U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, stope incidencije (95 % CI) za rak pluća kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) odnosno 0,13 (0,05; 0,26) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). U ispitivanju je bilo potrebno pratiti najmanje 1500 bolesnika tijekom 3 godine.

Stope incidencije (95 % CI) za limfom kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) i 0,02 (0,00; 0,10) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i juvenilni PsA
Nuspojave u bolesnika s JIA-om u programu kliničkog razvoja bile su dosljedne po vrsti i učestalosti s onima koje su viđene kod odraslih bolesnika s RA-om, osim nekih infekcija (gripa, faringitis, sinusitis, virusna infekcija) i gastrointestinalnih ili općih poremećaja (bolovi u trbuhu, mučnina, povraćanje, pireksija, glavobolja, kašalj), koji su bili češći u pedijatrijskoj populaciji oboljeloj od JIA. MTX je bio najčešći istodobno primijenjivani csDMARD (1. dana, 156 od 157 bolesnika na csDMARD-u uzelo je MTX). Nema dovoljno podataka o sigurnosnom profilu tofacitiniba kada se primjenjuje istodobno s bilo kojim drugim csDMARD-ima.

Infekcije
U dvostruko slijepom dijelu pivotalnog ispitivanja Faze 3 (Ispitivanje JIA-I) infekcija je bila najčešće prijavljivana nuspojava (44,3 %). Infekcije su uglavnom bile blage do umjerene težine.

U integriranoj populaciji za analizu sigurnosti, 7 bolesnika imalo je ozbiljne infekcije tijekom liječenja tofacitinibom u izvještajnom razdoblju (do 28 dana nakon posljednje doze ispitivanog lijeka), što predstavlja stopu incidencije od 1,92 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina: upala pluća, epiduralni empijem (sa sinusitisom i subperiostalnim apscesom), pilonidalna cista, upala slijepog crijeva, pijelonefritis uzrokovan *Escherichiom*, apsces ekstremiteta i infekcija urinarnog trakta.

U integriranoj populaciji za analizu sigurnosti, 3 bolesnika su unutar izvještajnog razdoblja imala događaje herpes zostera koji nisu bili ozbiljni, a što je davalo stopu od 0,82 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina. Jedan (1) dodatni bolesnik imao je ozbiljni slučaj herpes zostera izvan izvještajnog razdoblja.

Hepatički događaji

Bolesnici u pivotalnom ispitivanju JIA morali su imati razine AST-a i ALT-a manje od 1,5-struke vrijednosti gornje granice normale da bi bili prihvatljivi za pristupanje ispitivanju. U integriranoj populaciji za analizu sigurnosti bila su 2 bolesnika s povišenim vrijednostima ALT-a ≥ 3-struko većim od GGN-a tijekom 2 uzastopna posjeta. Nijedan događaj nije ispunio kriterije Hyovog zakona. Oba su bolesnika bila na pozadinskoj terapiji MTX-om, a svaki se događaj povukao nakon prekida liječenja MTX-om i trajnog ukidanja tofacitiniba.

Laboratorijske pretrage

Promjene u rezultatima laboratorijskih pretraga u bolesnika s JIA-om u programu kliničkog razvoja bile su u skladu s onima koje su opažene kod odraslih bolesnika s RA-om. Bolesnici u pivotalnom ispitivanju JIA trebali su imati broj trombocita ≥100 000 stanica/mm^3 da bi bili podobni za uključivanje u ispitivanje, stoga ne postoje dostupne informacije za bolesnike s JIA-om s brojem trombocita <100 000 stanica/mm^3 prije početka liječenja tofacitinibom.

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

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori Janus kinaza (JAK); ATK oznaka: L04AF01

Mehanizam djelovanja

Tofacitinib je potentni, selektivni inhibitor obitelji JAK. U enzimatskim testovima tofacitinib inhibira JAK1, JAK2, JAK3 te u manjoj mjeri TyK2. Usporedbe radi, tofacitinib ima veći stupanj selektivnosti s obzirom na druge kinaze u genomu čovjeka. U ljudskim stanicama tofacitinib preferencijalno inhibira signaliziranje putem heterodimernih citokinskih receptora koji se povezuju s JAK3 i/ili JAK1, s funkcionalnom selektivnošću preko citokinskih receptora koji signaliziraju putem parova JAK2.

Inhibicija JAK1 i JAK3 tofacitinibom oslabljuje signalizaciju interleukinima (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) i interferonima tipa I i tipa II, što će rezultirati u modulaciji imunološkog i upalnog odgovora.

Farmakodinamički učinci

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

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

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

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

Ispitivanja s cjepivima

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis
Djelotvornost i sigurnost tofacitinib filmom obloženih tableta ocijenjena je u 6 randomiziranih, dvostruko slijepih, kontroliranih multicentričnih ispitivanja u bolesnika starijih od 18 godina s aktivnim RA dijagnosticiranim prema kriterijima Američkog društva za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology*, ACR). Informacije vezane uz primjereni dizajn ispitivanja i karakteristike populacije navedene su u Tablici 9.

Tablica 9: Klinička ispitivanja faze 3 tofacitiniba u dozama od 5 mg i 10 mg dva puta dnevno u bolesnika s RA

Ispitivanja	**Ispitivanje I (ORAL Solo)**	**Ispitivanje II (ORAL Sync)**	**Ispitivanje III (ORAL Standard)**	**Ispitivanje IV (ORAL Scan)**	**Ispitivanje V (ORAL Step)**	**Ispitivanje VI (ORAL Start)**	**Ispiztivanje VII (ORAL Strategy)**
Populacija	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naivni[a]	MTX-IR
Kontrola	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Osnovno liječenje	Nema[b]	csDMARD-ovi	MTX	MTX	MTX	Nema[b]	3 paralelna kraka: • tofacitinib u monoterapiji • tofacitinib + MTX • ADA + MTX
Glavne značajke	Monoterapija	Različiti csDMARD-ovi	Aktivna kontrola (adalimumab)	RTG	TNFi-IR	Monoterapija, aktivni komparator (MTX), RTG	Tofacitinib s MTX-om i bez njega, u usporedbi s ADA-om i MTX-om zajedno
Broj liječenih bolesnika	610	792	717	797	399	956	1146
Ukupno trajanje ispitivanja	6 mjeseci	1 godina	1 godina	2 godine	6 mjeseci	2 godine	1 godina
Koprimarne mjere ishoda djelotvornosti[c]	3. mjesec: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. mjesec: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mjesec: HAQ-DI	6. mjesec: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mjesec: HAQ-DI	6. mjesec: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mjesec: HAQ-DI	3. mjesec: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. mjesec: mTSS ACR70	6. mjesec: ACR50
Vrijeme obaveznog prebacivanja s placeba na tofacitinib 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno	3. mjesec	6. mjesec (ispitanici koji su primali placebo i imali <20% poboljšanja u broju otečenih i bolnih zglobova prebačeni su na tofacitinib u 3. mjesecu).			3. mjesec	NP	NP

[a.] ≤ 3 doze tjedno (MTX-naivni, tj. koji prethodno nisu liječeni metotreksatom).
[b.] Antimalarici su bili dozvoljeni.
[c.] Koprimarne mjere ishoda su sljedeće: srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti u mTSS (engl. *modified Total Sharp Score*); postotak ispitanika koji su postigli ACR20 ili ACR70 odgovore; srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti u HAQ-DI; postotak ispitanika koji postižu DAS28-4(ESR) < 2,6 (remisija).
mTSS=skor na modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali, ACR20(70)= ACR odgovor ≥ 20% (≥ 70%) poboljšanja, DAS28= Rezultat aktivnosti bolesti za 28 zglobova, ESR = brzina sedimentacije eritrocita, HAQ-DI=Upitnik o zdravstvenom stanju - indeks onesposobljenosti, DMARD= antireumatik koji modificira tijek bolesti, IR=bolesnici s neodgovarajućim odgovorom, csDMARD= konvencionalni sintetski DMARD, TNFi=inhibitor čimbenika nekroze tumora, NP=nije primjenjivo, ADA=adalimumab, MTX=metotreksat.

Klinički odgovor

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

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

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

Tablica 10: Udio (%) bolesnika s ACR odgovorom

ORAL Solo: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na DMARD				
Mjera ishoda	**Vrijeme**	**Placebo N=122**	**Tofacitinib u monoterapiji u dozi od 5 mg dva puta dnevno N=241**	**Tofacitinib u monoterapiji u dozi od 10 mg dva puta dnevno N=243**
ACR20	3. mjesec	26	60***	65***
	6. mjesec	NP	69	71
ACR50	3. mjesec	12	31***	37***
	6. mjesec	NP	42	47
ACR70	3. mjesec	6	15*	20***
	6. mjesec	NP	22	29
ORAL Sync: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na DMARD				
Mjera ishoda	**Vrijeme**	**Placebo + DMARD(ovi) N=158**	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + DMARD(ovi) N=312**	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + DMARD(ovi) N=315**
ACR20	3. mjesec	27	56***	63***
	6. mjesec	31	53***	57***
	12. mjesec	NP	51	56
ACR50	3. mjesec	9	27***	33***

	6. mjesec	13	34***	36***
	12. mjesec	NP	33	42
ACR70	3. mjesec	2	8**	14***
	6. mjesec	3	13***	16***
	12. mjesec	NP	19	25

ORAL Standard: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na MTX					
Mjera ishoda	**Vrijeme**	**Placebo**	**Tofacitinib dva puta dnevno + MTX**		**Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan + MTX**
		N=105	**5 mg N=198**	**10 mg N=197**	**N=199**
ACR20	3. mjesec	26	59***	57***	56***
	6. mjesec	28	51***	51***	46***
	12. mjesec	NP	48	49	48
ACR50	3. mjesec	7	33***	27***	24***
	6. mjesec	12	36***	34***	27***
	12. mjesec	NP	36	36	33
ACR70	3. mjesec	2	12**	15***	9*
	6. mjesec	2	19***	21***	9*
	12. mjesec	NP	22	23	17

ORAL Scan: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na MTX				
Mjera ishoda	**Vrijeme**	**Placebo + MTX N=156**	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + MTX N=316**	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + MTX N=309**
ACR20	3. mjesec	27	55***	66***
	6. mjesec	25	50***	62***
	12. mjesec	NP	47	55
	24. mjesec	NP	40	50
ACR50	3. mjesec	8	28***	36***
	6. mjesec	8	32***	44***
	12. mjesec	NP	32	39
	24. mjesec	NP	28	40
ACR70	3. mjesec	3	10**	17***
	6. mjesec	1	14***	22***
	12. mjesec	NP	18	27
	24. mjesec	NP	17	26

ORAL Step: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na inhibitor TNF-a				
Mjera ishoda	**Vrijeme**	**Placebo + MTX N=132**	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + MTX N=133**	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + MTX N=134**
ACR20	3. mjesec	24	41*	48***
	6. mjesec	NP	51	54
ACR50	3. mjesec	8	26***	28***

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

*p < 0,05
**p < 0,001
***p < 0,0001 naspram placeba (naspram MXT-a za ORAL Start)
ǂp < 0,05 – tofacitinib u dozi od 5 mg + MTX naspram tofacitiniba u dozi od 5 mg za ORAL Strategy (normalne p-vrijednosti bez prilagodbe za višestruku usporedbu)
N=broj analiziranih ispitanika, ACR20/50/70= ACR odgovor ≥ 20, 50, 70% poboljšanja, NP=nije primjenjivo, MTX=metotreksat.

Odgovor DAS28-4(ESR)
Bolesnici u fazi 3 ispitivanja imali su na početku ispitivanja srednju vrijednost indeksa aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Score*, DAS28-4[ESR]) od 6,1 do 6,7. U 3. mjesecu je zabilježeno

značajno smanjenje vrijednosti DAS28(ESR) od 1,8-2,0 u bolesnika liječenih s 5 mg dva puta dnevno i 1,9-2,2 za 10 mg dva puta dnevno u odnosu na početnu vrijednost, za razliku od bolesnika koji su primali placebo (0,7-1,1). Udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju prema DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) u ispitivanjima ORAL Step, ORAL Sync i ORAL Standard prikazan je u Tablici 11.

Tablica 11: Broj (%) ispitanika koji su postigli DAS28-4(ESR)< 2,6 remisiju u 3. i 6. mjesecu

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

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

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

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

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

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

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

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

	ORAL Scan: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na MTX				
	Placebo + MTX N=139 Srednja vrijednost (SD)[a]	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + MTX N=277 Srednja vrijednost (SD)[a]**	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + MTX Srednja vrijednost razlike od placeba[b] (CI)**	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + MTX N=290 Srednja vrijednost (SD)[a]**	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + MTX Srednja vrijednost razlike od placeba[b] (CI)**
mTSS[c]					
Početna vrijednost	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
6. mjesec	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8; 0,0)
12. mjesec	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
ORAL Start: MTX-naivni (bolesnici koji nisu liječeni metotreksatom)					
	MTX N=168 Srednja vrijednost (SD)[a]	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno N=344 Srednja vrijednost (SD)[a]**	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno Srednja vrijednost razlike od MTX[d] (CI)**	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno N=368 Srednja vrijednost (SD)[a]**	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno Srednja vrijednost razlike od MTX[d] (CI)**
mTSS[c]					
Početna vrijednost	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
6. mjesec	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
12. mjesec	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

[a] SD = standardna devijacija
[b] Razlika tofacitinib minus placebo dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti)
[c] Podaci iz 6. i 12. mjeseca su srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti
[d] Razlika tofacitinib minus MTX dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti)

Odgovor s obzirom na fizičku funkciju i zdravstvene ishode
Tofacitinib, sam ili u kombinaciji s metotreksatom, pokazao je poboljšanje fizičke funkcije mjereno pomoću Upitnika o zdravstvenom stanju - indeksa onesposobljenosti (engl. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI). U bolesnika koji su primali tofacitinib u dozi od 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno, poboljšanje fizičkih funkcija u 3. mjesecu u odnosu na početne vrijednosti bilo je značajno veće u usporedbi s onim u bolesnika koji su primali placebo (ispitivanja ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard i ORAL Step) i u 6. mjesecu (ispitivanja ORAL Sync i ORAL Standard). Bolesnici liječeni tofacitinibom 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno pokazali su značajno veće poboljšanje fizičkih funkcija u usporedbi s onima koji su primali placebo već u 2. tjednu u ispitivanjima ORAL Solo i ORAL Sync. Promjene HAQ-DI rezultata od početnih vrijednosti u ispitivanjima ORAL Standard, ORAL Step i ORAL Sync prikazane su u Tablici 13.

Tablica 13: Srednja vrijednost promjena rezultata HAQ-DI u odnosu na početne vrijednosti u 3. mjesecu dobivena metodom najmanjih kvadrata

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

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

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

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

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

Trajnost kliničkih odgovora

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

Dokaz postojanosti djelotvornosti s terapijom tofacitinibom do 5 godina također je dobiven iz podataka iz randomiziranog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište, provedenog u bolesnika s RA-om koji su bili u dobi od 50 godina ili stariji, s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim čimbenikom rizika, kao i dovršenog, otvorenog ispitivanja dugoročnog praćenja u trajanju do 8 godina.

Podaci o dugoročnoj kontroliranoj sigurnosti

Ispitivanje ORAL Surveillance (A3921133) bilo je veliko (N=4362) randomizirano, aktivnim komparatorom kontrolirano ispitivanje praćenja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su bili u dobi od 50 godina i stariji te imali najmanje jedan dodatni čimbenik kardiovaskularnog rizika (čimbenici kardiovaskularnog rizika definirani su kao: trenutni pušač, dijagnoza hipertenzije, diabetes mellitus, prijevremena koronarna bolest srca u obiteljskoj anamnezi, bolest koronarnih arterija u anamnezi uključujući postupak revaskularizacije u anamnezi, aortokoronarno premoštenje, infarkt miokarda, zastoj srca, nestabilna angina, akutni koronarni sindrom i prisutnost izvanzglobne bolesti povezane s RA, npr. nodula, Sjögrenovog sindroma, anemije kronične bolesti, plućnih manifestacija). U većine (više od 90 %) bolesnika liječenih tofacitinibom koji su trenutni ili bivši pušači, razdoblje tijekom kojeg su pušili trajalo je više od 10 godina s medijanom od 35,0 odnosno 39,0 pušačkih godina. Pri uključivanju u ispitivanje bolesnici su trebali primati stabilnu dozu metotreksata; prilagodba doze bila je dopuštena tijekom ispitivanja.

Bolesnici su bili randomizirani u otvoreno ispitivanje primjene 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili inhibitora TNF-a (inhibitor TNF-a je bio bilo etanercept u dozi od 50 mg primijenjen jedanput tjedno ili adalimumab u dozi od 40 mg primijenjen svaki drugi tjedan) u omjeru 1:1:1. Koprimarne mjere ishoda bile su utvrđene maligne bolesti, izuzimajući NMSC, i utvrđeni veliki kardiovaskularni štetni događaji; kumulativna incidencija i statistička procjena mjera ishoda bile su zaslijepljene. Ispitivanje je bilo pokretano događajima te je ujedno zahtijevalo praćenje najmanje 1500 bolesnika tijekom 3 godine. Ispitivanje primjene 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno bilo je prekinuto kako bi bolesnici prešli na terapiju s 5 mg primijenjenih dva puta dnevno zbog signala događaja venske tromboembolije ovisnog o dozi. Za bolesnike u skupini koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno podaci prikupljeni prije i nakon promjene doze analizirani su u njihovoj inicijalno randomiziranoj terapijskoj skupini.

Ispitivanje nije ispunilo kriterij neinferiornosti za primarnu usporedbu obje doze tofacitiniba zajedno i inhibitora TNF-a jer je gornja granica 95 % CI za omjer hazarda premašila unaprijed određeni kriterij neinferiornosti od 1,8 za utvrđeni veliki kardiovaskularni štetni događaj i utvrđene zloćudne bolesti, isključujući NMSC.

U nastavku su navedeni rezultati za utvrđeni MACE, utvrđene maligne bolesti, isključujući nemelanomski rak kože, i odabrane druge događaje.

Veliki kardiovaskularni štetni događaj (uključujući infarkt miokarda) i venska tromboembolija (VTE)

U bolesnika liječenih tofacitinibom zabilježeno je povećanje infarkta miokarda bez smrtnog ishoda u usporedbi s onima koji su liječeni inhibitorom TNF-a. O dozi ovisna povećana pojava događaja VTE-a zabilježena je u bolesnika liječenih tofacitinibom, u odnosu na inhibitor TNF-a (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Tablica 14.: Stopa incidencije i omjer hazarda za veliki kardiovaskularni štetni događaj, infarkt miokarda i vensku tromboemboliju

	5 mg tofacitiniba dva puta dnevno	**10 mg tofacitiniba dva puta dnevno[a]**	**Sve doze tofacitiniba[b]**	**Inhibitor TNF-a (TNFi)**
MACE[c]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
IM sa smrtnim ishodom[c]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)

	5 mg tofacitiniba dva puta dnevno	10 mg tofacitiniba dva puta dnevno[a]	Sve doze tofacitiniba[b]	Inhibitor TNF-a (TNFi)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
IM bez smrtnog ishoda[c]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
VTE[d]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
PE[d]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
DVT[d]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

[a] Skupina koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno obuhvaća podatke o bolesnicima koji su zbog modifikacije ispitivanja prešli s 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
[b] Zajedno 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno i 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
[c] Na temelju događaja koji su se pojavili tijekom liječenja ili unutar 60 dana od prekida liječenja.
[d] Na temelju događaja koji su se pojavili tijekom liječenja ili unutar 28 dana od prekida liječenja.
Kratice: MACE = veliki štetni kardiovaskularni događaji, IM = infarkt miokarda, VTE = venska tromboembolija, PE = plućna embolija, DVT = duboka venska tromboza, TNF = čimbenik nekroze tumora, IR = stopa incidencije, HR = omjer hazarda, CI = interval pouzdanosti, Inf = beskonačnost

Sljedeći prediktivni čimbenici za razvoj infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez smrtnog ishoda) utvrđeni su primjenom multivarijatnog Coxova modela uz odabir unatrag (engl. *backward selection*): dob ≥ 65 godina, muškarac, trenutni ili bivši pušač, anamneza dijabetesa i anamneza bolesti koronarnih arterija (uključujući infarkt miokarda, koronarnu bolest srca, stabilnu anginu pektoris ili zahvate na koronarnoj arteriji) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Maligne bolesti

U bolesnika liječenih tofacitinibom zabilježeno je povećanje malignih bolesti, isključujući NMSC, posebice rak pluća, limfom i povećanje pojave NMSC-a, u usporedbi s onima liječenim inhibitorom TNF-a.

Tablica 15.: Stopa incidencije i omjer hazarda za maligne bolesti[a]

	5 mg tofacitiniba dva puta dnevno	10 mg tofacitiniba dva puta dnevno[b]	Sve doze tofacitiniba[c]	Inhibitor TNF-a (TNFi)
Maligne bolesti, osim NMSC-a				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Rak pluća				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Limfom				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
NMSC				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

[a] Za maligne bolesti, isključujući nemelanomski rak kože, rak pluća i limfom, na temelju događaja do kojih je došlo tijekom liječenja ili nakon prekida liječenja pa do kraja ispitivanja. Za nemelanomski rak kože na temelju događaja koji su se pojavili tijekom liječenja ili unutar 28 dana od prekida liječenja.
[b] Skupina koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno obuhvaća podatke o bolesnicima koji su zbog modifikacije ispitivanja prešli s 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
[c] Zajedno 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno i 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
Kratice: NMSC = nemelanomski rak kože, TNF = čimbenik nekroze tumora, IR = stopa incidencije, HR = omjer hazarda, CI = interval pouzdanosti

Sljedeći prediktivni čimbenici za razvoj malignih bolesti, osim NMSC-a, utvrđeni su primjenom multivarijatnog Coxova modela s odabirom unatrag: dob ≥ 65 godina i trenutni ili bivši pušači (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Smrtnost
Povećana smrtnost zabilježena je u bolesnika liječenih tofacitinibom u usporedbi s inhibitorima TNF-a. Smrtnost je uglavnom bila uzrokovana kardiovaskularnim događajima, infekcijama i malignim bolestima.

Tablica 16: Stopa incidencije i omjer hazarda za smrtnost[a]

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno[b]	Sve doze tofacitiniba[c]	Inhibitor TNF-a (TNFi)
Smrtnost (zbog bilo kojeg razloga)				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Smrtonosne infekcije				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Smrtonosni CV događaji				

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno[b]	Sve doze tofacitiniba[c]	Inhibitor TNF-a (TNFi)
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Smrtonosne maligne bolesti				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

[a] Na temelju događaja koji su se pojavili tijekom liječenja ili unutar 28 dana od prekida liječenja.
[b] Ispitivana skupina liječenja dozom od 10 mg tofacitiniba primijenjenom dva puta dnevno uključuje podatke bolesnika koji su prešli iz skupine koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno na 5 mg tofacitiniba dvaput na dan radi izmjene ispitivanja.
[c] Kombinirana primjena 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno i 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
Kratice: TNF = čimbenik nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor*), IR = stopa incidencije (engl. *incidence rate*), HR = omjer hazarda (engl. *hazard ratio*), CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*), CV = kardiovaskularni (engl. *cardiovascular*), Inf = beskonačnost (engl. *infinity*)

Psorijatični artritis
Djelotvornost i sigurnost primjene tofacitinib filmom obloženih tableta ocijenjeni su u 2 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 provedena u odraslih bolesnika s aktivnim PsA-om (≥ 3 otečena i ≥ 3 osjetljiva zgloba). Bolesnici su morali bolovati od aktivne plak psorijaze na posjetu probira. Primarne mjere ishoda u oba ispitivanja bile su stopa odgovora prema kriteriju ACR20 i promjena u HAQ-DI-u u 3. mjesecu u odnosu na početne vrijednosti.

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

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

Znakovi i simptomi
Liječenje tofacitinibom dovelo je u 3. mjesecu do značajnih poboljšanja u nekim od znakova i simptoma PsA-a ocijenjenih na temelju odgovora prema kriteriju ACR20, u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Rezultati djelotvornosti za ocijenjene važne ishode prikazani su u Tablici 17.

Tablica 17: Udio (%) bolesnika s PsA-om koji su postigli klinički odgovor i srednju vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost u ispitivanjima OPAL BROADEN i OPAL BEYOND

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

[*] Nominalni $p \leq 0,05$; [**] Nominalni $p < 0,001$; [***] Nominalni $p < 0,0001$ za aktivno liječenje u odnosu na placebo u 3. mjesecu.
Kratice: BSA = površina tijela; ΔLEI = promjena u odnosu na početnu vrijednost prema indeksu entezitisa (engl. *Leeds Enthesitis Index*, LEI); ΔDSS = promjena u odnosu na početnu vrijednost prema ljestvici težine daktilitisa (engl. *Dactylitis Severity Score*, DSS); ACR20/50/70 = poboljšanje od ≥ 20%, 50%, 70% prema kriterijima Američkog reumatološkog društva; csDMARD = konvencionalni sintetski antireumatik koji modificira tijek bolesti; N = broj randomiziranih i liječenih bolesnika; NP = nije primjenjivo budući da nema podataka za liječenje placebom nakon 3. mjeseca zbog prelaska s placeba na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno; TNFi = inhibitor čimbenika nekroze tumora (engl. *tumour necrosis factor inhibitor*); PASI = indeks zahvaćenosti i težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity index*, PASI); PASI75 = poboljšanje od ≥ 75% prema indeksu PASI.
[a] Neodgovarajući odgovor na najmanje 1 csDMARD zbog izostanka djelotvornosti i/ili zbog nepodnošenja.
[b] Neodgovarajući odgovor na najmanje 1 TNFi zbog izostanka djelotvornosti i/ili zbog nepodnošenja.
[c] Ispitivanje OPAL BEYOND trajalo je 6 mjeseci.
[d] Globalno postignuta statistička značajnost pri $p \leq 0,05$ po unaprijed određenom *step-down* postupku testiranja.

[e] Postignuta statistička značajnost unutar ACR-ovih kategorija (ACR50 i ACR70) pri $p \leq 0,05$ po unaprijed određenom *step-down* postupku testiranja.
[f] Za bolesnike s početnim rezultatom od > 0.
[g] Za bolesnike s početnim rezultatom BSA ≥ 3% i PASI > 0.

U 3. mjesecu i bolesnici prethodno neliječeni inhibitorom TNF-a i bolesnici s neadekvatnim odgovorom na inhibitor TNF-a liječeni s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno imali su značajno veće stope odgovora ACR20 nego bolesnici koji su primali placebo. Ispitivanja dobi, spola, rase, početne aktivnosti bolesti i podtipa PsA-a nisu utvrdila razlike u odgovoru na tofacitinib. Broj bolesnika s mutilirajućim artritisom ili aksijalnom zahvaćenošću bio je premalen da bi omogućio značajnu procjenu. U usporedbi s placebom, statistički značajne stope odgovora prema ACR20 zabilježene su s 5 mg tofacitiniba primjenjivanim dva puta dnevno u oba ispitivanja već u 2. tjednu (prva procjena nakon početka terapije).

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

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

Fizička funkcija i kvaliteta života povezana sa zdravljem
Poboljšanje fizičkih funkcija izmjereno je upitnikom HAQ-DI. U 3. mjesecu u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno poboljšanje fizičkih funkcija ($p \leq 0,05$) u odnosu na početne vrijednosti bilo je veće nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 18).

Tablica 18: Promjena rezultata upitnika HAQ-DI u odnosu na početne vrijednosti u ispitivanjima PsA-a OPAL BROADEN i OPAL BEYOND

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

[*] Nominalni $p \leq 0,05$; [***] Nominalni $p < 0,0001$ za aktivno liječenje u odnosu na placebo u 3. mjesecu.
Kratice: DMARD = antireumatik koji modificira tijek bolesti; HAQ-DI = Upitnik o zdravstvenom stanju – indeks onesposobljenosti; N = ukupan broj bolesnika u statističkoj analizi; TNFi = inhibitor čimbenika tumorske nekroze.

[a] Neadekvatan odgovor na najmanje jedan konvencionalni sintetski DMARD (csDMARD) zbog izostanka djelotvornosti i/ili zbog nepodnošenja.
[b] Neadekvatan odgovor na najmanje jedan inhibitor TNF-a (TNFi) zbog izostanka djelotvornosti i/ili zbog nepodnošenja.
[c] Globalno postignuta statistička značajnost pri $p \leq 0,05$ po unaprijed određenom *step-down* postupku testiranja.

U 3. mjesecu u ispitivanjima OPAL BROADEN i OPAL BEYOND stopa bolesnika s odgovorom prema upitniku HAQ-DI (odgovor je definiran kao smanjenje od početne vrijednosti od $\geq 0,35$) iznosila je 53% odnosno 50% u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 31% odnosno 28% u bolesnika koji su primali placebo i 53% u bolesnika koji su primali adalimumab 40 mg supkutano jednom svaka 2 tjedna (samo u ispitivanju OPAL BROADEN).

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

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

Ankilozantni spondilitis
Program kliničkog razvoja za ocjenu djelotvornosti i sigurnosti primjene tofacitiniba uključivao je jedno potvrdno placebom kontrolirano ispitivanje (Ispitivanje AS-I). Ispitivanje AS-I bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje 48-tjednog liječenja koje je obuhvatilo 269 odraslih bolesnika koji su imali neadekvatan odgovor na (neadekvatan klinički odgovor ili nisu podnosili) najmanje 2 nesteroidna protuupalna lijeka. Bolesnici su bili randomizirani i liječeni s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili placebom u trajanju od 16 tjedana zaslijepljenog liječenja te su nakon toga svi bili prebačeni na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno tijekom dodatna 32 tjedna. Bolesnici su imali aktivnu bolest definiranu prema Bath indeksu aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) i rezultatu za bol u leđima (pitanje 2 u BASDAI-u) veći ili jednak 4 unatoč terapiji nesteroidnim protuupalnim lijekovima, kortikosteroidima ili DMARD-ovima.

Približno je 7% odnosno 21% bolesnika istodobno koristilo metotreksat ili sulfasalazin od početka ispitivanja do 16. tjedna. Bolesnici su mogli primati stabilnu nisku dozu peroralnih kortikosteroida (primilo je 8,6%) i/ili nesteroidnih protuupalnih lijekova (primilo je 81,8%) od početka ispitivanja do 48. tjedna. Dvadeset i dva posto bolesnika imalo je neadekvatan odgovor na 1 ili 2 blokatora TNF-a. Mjera primarnog ishoda bila je procjena udjela bolesnika koji su postigli odgovor ASAS20 u 16. tjednu.

Klinički odgovor

Bolesnici liječeni s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno postigli su veća poboljšanja odgovora ASAS20 i ASAS40 u usporedbi s placebom u 16. tjednu (Tablica 19). Odgovori su se održali od 16. do 48. tjedna u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

Tablica 19: Odgovori ASAS20 i ASAS40 u 16. tjednu, Ispitivanje AS-I

	Placebo (N=136)	5 mg tofacitiniba dva puta dnevno (N=133)	Razlika od placeba (95% CI)
Odgovor ASAS20*, %	29	56	27 (16, 38)**
Odgovor ASAS40*, %	13	41	28 (18, 38)**

* Kontroliran pogreškom tipa I.
** $p < 0,0001$.

Djelotvornost tofacitiniba dokazana je u bolesnika koji nisu prethodno primali biološke antireumatike koji modificiraju tijek bolesti i bolesnika s neadekvatnim odgovorom na TNF (neadekvatan odgovor)/bolesnika s iskustvom primanja bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (adekvatan odgovor) (Tablica 20).

Tablica 20: Odgovori ASAS20 i ASAS40 (%) prema povijesti liječenja u 16. tjednu, Ispitivanje AS-I

Povijest prethodnog liječenja	Mjera ishoda djelotvornosti					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	5 mg tofacitiniba dva puta dnevno N	Razlika od placeba (95% CI)	Placebo N	5 mg tofacitiniba dva puta dnevno N	Razlika od placeba (95% CI)
Bolesnici koji nisu prethodno primali bDMARD-ove	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
TNFi-IR-a ili primjena bDMARD-a (Non-IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = poboljšanje od početne vrijednosti ≥ 20% i povećanje ≥ 1 jedinice u najmanje 3 parametra na ljestvici od 0 do 10 te bez pogoršanja ≥ 20% i ≥ 1 jedinice u preostalim parametrima; ASAS40 = poboljšanje od početne vrijednosti ≥ 40% i ≥ 2 jedinice u najmanje 3 parametra na ljestvici od 0 do 10 te bez ikakvih pogoršanja u preostalim parametrima; bDMARD = biološki antireumatik koji modificira tijek bolesti; CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI); Non-IR = adekvatan odgovor; TNFi-IR = neadekvatan odgovor na inhibitor čimbenika nekroze tumora.

Poboljšanja u komponentama odgovora ASAS i drugim mjerama aktivnosti bolesti u 16. tjednu bila su veća u skupini koja je primala 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo, kako je prikazano u Tablici 21. Poboljšanja su se održala od 16. do 48. tjedna u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

Tablica 21: Komponente ASAS i druge mjere aktivnosti bolesti u 16. tjednu, Ispitivanje AS-I

	Placebo (N=136)		5 mg tofacitiniba dva puta dnevno (N=133)		
	Početna vrijednost (srednja)	16. tjedan (promjena u LSM-u od početne vrijednosti)	Početna vrijednost (srednja)	16. tjedan (promjena u LSM-u od početne vrijednosti)	Razlika od placeba (95% CI)
Komponente ASAS					
– Bolesnikova opća procjena aktivnosti bolesti (0-10)[a,*]	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**
– Ukupna bol u kralješnici (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)		5 mg tofacitiniba dva puta dnevno (N=133)		
	Početna vrijednost (srednja)	**16. tjedan (promjena u LSM-u od početne vrijednosti)**	**Početna vrijednost (srednja)**	**16. tjedan (promjena u LSM-u od početne vrijednosti)**	**Razlika od placeba (95% CI)**
– Upala (0-10)[c,*]	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
Rezultat prema BASDAI-u[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)**

* Kontroliran pogreškom tipa I.
** $p < 0,0001$.
[a] Izmjereno na brojčanoj ocjenskoj ljestvici s 0 = nije aktivna ili nema boli, 10 = vrlo je aktivna ili je prisutna najačabol.
[b] Bath funkcionalni indeks za ankilozantni spondilitis (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) izmjeren na brojčanoj ocjenskoj ljestvici s 0 = nesmetano i 10 = nemoguće.
[c] Upala je srednja vrijednost dvije samoprocjene ukočenosti bolesnika u BASDAI-u.
[d] Ukupan rezultat za BASDAI.
[e] Bath metrološki indeks ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*, BASMI).
[f] C-reaktivni protein visoke osjetljivosti.
[g] Rezultat aktivnosti ankilozantnog spondilitisa s C-reaktivnim proteinom.
LSM = srednja vrijednost procijenjena metodom najmanjih kvadrata

Drugi ishodi povezani sa zdravljem
U 16. tjednu su bolesnici liječeni s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno postigli veća poboljšanja od početnih vrijednosti u ukupnom rezultatu upitnika o kvaliteti života s ankilozantnim spondilitisom (engl. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*, ASQoL) (-4,0 naspram -2,0) i upitnika Ocjena funkcionalnog statusa u liječenju kronične bolesti - umor (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, FACIT-F) (6,5 naspram 3,1), u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom ($p < 0,001$). Bolesnici liječeni s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno postigli su u 16. tjednu dosljedna veća poboljšanja od početne vrijednosti u kratkom obliku upitnika o zdravlju verzije 2 (SF-36v2), u području sažetka fizičkog funkcioniranja, u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom.

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

Tablica 22 prikazuje dodatne informacije značajne s obzirom na ustroj ispitivanja i karakteristike populacije.

Tablica 22: Klinička ispitivanja faze 3 tofacitiniba u dozi od 5 mg i 10 mg dva puta dnevno u bolesnika s ulceroznim kolitisom

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

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

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

Podaci o djelotvornosti uvodnog liječenja (ispitivanja OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2)
Primarna mjera ishoda ispitivanja uvodnog liječenja OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 bio je udio bolesnika u remisiji u 8. tjednu, dok je ključna sekundarna mjera ishoda bio udio bolesnika s poboljšanjem endoskopskog izgleda sluznice u 8. tjednu. Remisija je bila definirana kao klinička remisija (ukupni Mayo rezultat ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) i podrezultat rektalnog

krvarenja koji iznosi 0. Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice bilo je definirano kao endoskopski podrezultat od 0 ili 1.

U usporedbi s placebom, uz terapiju s 10 mg tofacitiniba primijenjenog dva puta dnevno, u oba je ispitivanja značajno veći udio bolesnika postigao remisiju, poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice i klinički odgovor u 8. tjednu, kako je prikazano u Tablici 23.

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

Tablica 23: Udio bolesnika koji su ostvarili ishode djelotvornosti u 8. tjednu (ispitivanja uvodnog liječenja OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2)

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

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

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

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

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

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

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

U obje poskupine bolesnika, bez obzira jesu li prethodno bili uspješno ili neuspješno liječeni inhibitorom TNF-a, udio bolesnika koji je postigao remisiju i poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice u 8. tjednu bio je veći u skupini liječenoj s 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno nego u onoj koja je primala placebo. Ova razlika u liječenju bila je dosljedna u 2 podskupine (Tablica 24).

Tablica 24: Udio bolesnika koji su ostvarili primarne i ključne sekundarne ishode djelotvornosti u 8. tjednu u podskupinama liječenim inhibitorom TNF-a (ispitivanja uvodnog liječenja OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2, centralno očitani endoskopski nalazi)

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

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

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

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

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

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

Ispitivanje održavanja (ispitivanje OCTAVE Sustain)

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

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

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

placebom: remisiju, poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice, normalizaciju endoskopskog izgleda sluznice, održavanje kliničkog odgovora, remisiju među bolesnicima koji su bili u remisiji prije početka terapije i održanu remisiju bez kortikosteroida u 24. i 52. tjednu među bolesnicima koji su bili u remisiji prije početka terapije, kako je prikazano u tablici 25.

Tablica 25: Udio bolesnika koji su ostvarili ishode djelotvornosti u 52. tjednu (ispitivanje OCTAVE Sustain)

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

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

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

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

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

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

[d] Održavanje kliničkog odgovora bilo je definirano smanjenjem početne vrijednosti Mayo rezultata u ispitivanju uvodnog liječenja (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) za ≥ 3 boda i ≥ 30% uz popratno smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja za ≥ 1 bod ili podrezultat rektalnog krvarenja 0 ili 1. Bolesnici su trebali imati klinički odgovor na početku ispitivanja terapije održavanja OCTAVE Sustain.

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

[f] N = 59 za placebo, N = 65 za 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, N = 55 za 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

[g] N = 101 za placebo, N = 101 za 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, N = 87 za 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

U obje podskupine bolesnika, bez obzira jesu li prethodno uspješno ili neuspješno liječeni inhibitorom TNF-a, udio bolesnika koji je u 52. tjednu ispitivanja OCTAVE Sustain ostvario sljedeće ishode: remisiju, poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice ili održanu remisiju bez kortikosteroida u 24. i 52. tjednu među bolesnicima koji su bili u remisiji prije početka terapije, bio je veći među bolesnicima koji su uzimali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno nego u onih koji su primali placebo (tablica 26). Ova razlika u liječenju u odnosu na placebo bila je slična u podskupini bolesnika bez prethodno neuspješnog liječenja inhibitorom TNF-a koji su liječeni s 5 mg tofacitiniba primijenjenog dva puta dnevno i onih liječenih s 10 mg tofacitiniba primijenjenog dva puta dnevno. Razlika u liječenju u odnosu na placebo, opažena u podskupini bolesnika s prethodno neuspješnim liječenjem inhibitorom TNF-a, bila je brojčano veća za 10 mg tofacitiniba primijenjenog dva puta dnevno od one za 5 mg tofacitiniba primijenjenog dva puta dnevno za 9,7 do 16,7 postotnih bodova u primarnim i ključnim sekundarnim ishodima.

Tablica 26: Udio bolesnika koji su ostvarili primarne i ključne sekundarne ishode djelotvornosti u 52. tjednu u podskupini liječenoj inhibitorom TNF-a (ispitivanje OCTAVE Sustain, centralno očitani endoskopski nalazi)

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

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

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

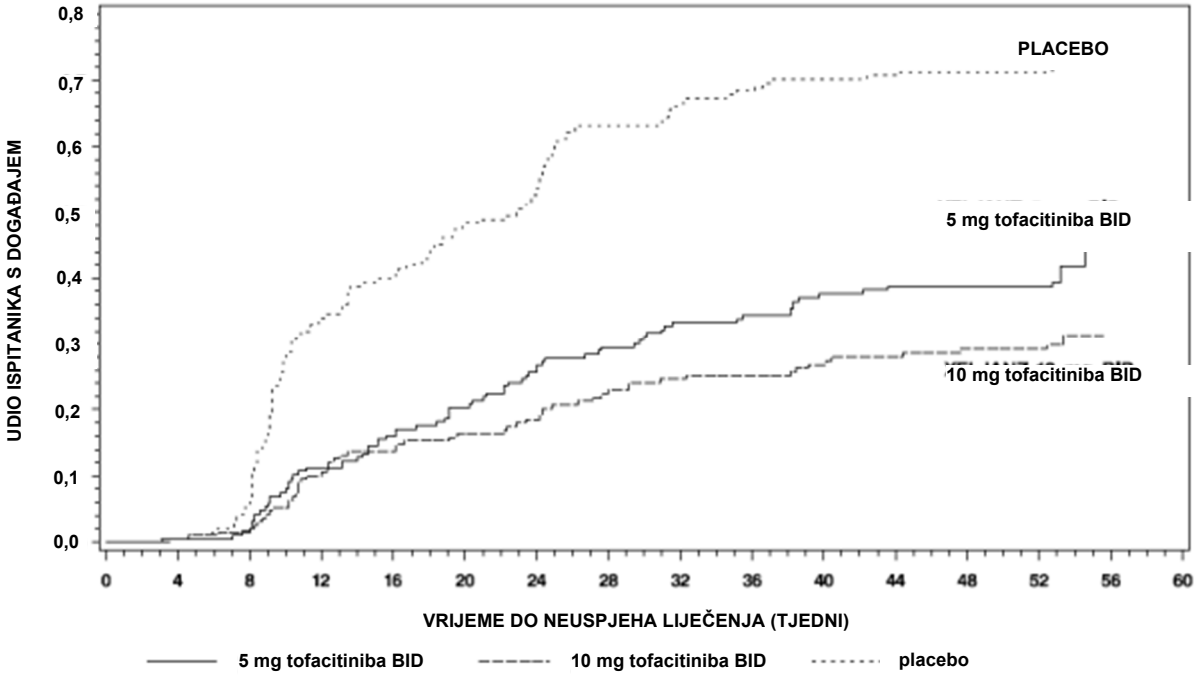
[b] Uključuje bolesnike koji nisu prethodno primali inhibitor TNF-a.

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

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

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

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



p < 0,0001 za 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno naspram placeba.
p < 0,0001 za 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno naspram placeba.
BID = dva puta dnevno.
Neuspješno liječenje bilo je definirano kao povećanje Mayo rezultata za ≥ 3 boda od početne vrijednosti ispitivanja terapije održavanja, praćeno povećanjem podrezultata rektalnog krvarenja za ≥ 1 bod i povećanjem endoskopskog podrezultata za ≥ 1 bod što je rezultiralo apsolutnim endoskopskim podrezultatom od ≥ 2 nakon minimalnog trajanja liječenja od 8 tjedana u ispitivanju.

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tofacitiniba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u drugim rjeđim oblicima juvenilnog idiopatskog artritisa i u ulceroznom kolitisu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i juvenilni PsA

Program Faze 3 tofacitiniba za JIA sastojao se od jednog završenog ispitivanja Faze 3 (ispitivanje JIA-I [A3921104]) i jednog dugotrajnog produžetka ispitivanja u tijeku (LTE) (A3921145). U tim su ispitivanjima uključene sljedeće podskupine JIA: bolesnici s RF+ ili RF- poliartritisom, proširenim oligoartritisom, sistemskim JIA-om s aktivnim artritisom i bez trenutačnih sistemskih simptoma (opisani kao skup podataka pJIA) i dvije zasebne podskupine bolesnika s juvenilnim PsA-om i artritisom povezanim s entezitisom (ERA). No populacija za ispitivanje djelotvornosti iz pJIA uključuje samo podskupine s ili RF+ ili RF- polioartritisom ili proširenim oligoartritisom; nekonkluzivni rezultati opaženi su u podskupini bolesnika sa sistemskim JIA-om s aktivnim artritisom i bez trenutnih sistemskih simptoma. Bolesnici s juvenilnim PsA-om uključeni su kao zasebna podskupina u ispitivanje djelotvornosti. Bolesnici s ERA-om nisu uključeni u analizu djelotvornosti.

Svi bolesnici koji su ispunjavali uvjete u ispitivanju JIA-I sudjelovali su u otvorenom liječenju tofacitinib filmom obloženim tabletama od 5 mg dva puta dnevno ili oralnom otopinom tofacitiniba u ekvivalentnoj dozi prema tjelesnoj težini primijenjenoj dva puta dnevno tijekom 18 tjedana (uvodna faza); bolesnici koji su postigli barem odgovor ACR30 za JIA na kraju otvorene faze randomizirani su (1:1) ili na tofacitinib filmom obložene tablete od 5 mg ili na tofacitinib oralnu otopinu kao liječenje djelatnim tvarima ili na placebo u 26-tjednom dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj fazi. Bolesnici koji nisu postigli odgovor ACR30 za JIA na kraju otvorene uvodne faze ili su u bilo kojem trenutku doživjeli jednu epizodu rasplamsavanja bolesti (*flare*) bolesti isključeni su iz ispitivanja. Ukupno 225 bolesnika bilo je uključeno u otvorenu uvodnu fazu. Od toga je 173 (76,9%) bolesnika ispunilo uvjete za randomizaciju u dvostruko slijepu fazu na liječenje djelatnim tvarima, tofacitinib filmom obloženim tabletama od 5 mg ili oralnom otopinom tofacitiniba u ekvivalentnoj dozi

određenoj prema tjelesnoj težini primjenjenoj dva puta dnevno (n = 88) ili placebo (n = 85). Tijekom dvostruko slijepe faze bilo je 58 (65,9%) bolesnika u skupini koja je primala tofacitinib i 58 (68,2%) bolesnika u placebo skupini koja je uzimala MTX, što je bilo dozvoljeno, ali nije bilo potrebno prema protokolu.

Ukupno su 133 bolesnika s pJIA-om [RF + ili RF-poliartritis i proširenі oligoartritis] i 15 s juvenilnim PsA-om bila randomizirana u dvostruko slijepu fazu ispitivanja i uključena u analize djelotvornosti opisane u nastavku.

Znakovi i simptomi
Znatno manji udio bolesnika s pJIA-om u ispitivanju JIA-I liječen tofacitinib filmom obloženim tabletama od 5 mg dva puta dnevno ili oralnom otopinom tofacitiniba u ekvivalentnoj dozi određenoj prema tjelesnoj težini primjenjenoj dva puta dnevno doživio je izbijanje bolesti u 44. tjednu u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom. U 44. tjednu je znatno veći udio bolesnika s pJIA-om liječenih tofacitinib filmom obloženim tabletama od 5 mg ili oralnom otopinom tofacitiniba postigao je odgovore ACR30, 50 i 70 za JIA u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom (tablica 27).

Pojava rasplamsavanja bolesti i rezultati ACR30/50/70 za JIA bili su povoljni za tofacitinib 5 mg dva puta dnevno u usporedbi s placebom kod RF+ poliartritisa, RF- poliartritisa, proširenog oligoartritisa i jPsA podtipova JIA-a i bili su u skladu s onima za cjelokupnu populaciju ispitivanja.
Pojava rasplamsavanja bolesti i rezultati ACR30/50/70 za JIA bili su povoljni za tofacitinib 5 mg dva puta dnevno u usporedbi s placebom za bolesnike s pJIA-om koji su primali tofacitinib 5 mg dva puta dnevno uz istodobnu primjenu MTX-a 1. dana [n = 101 (76%)] i one koji su bili na monoterapiji tofacitinibom [n = 32 (24%)]. Uz to, pojava rasplamsavanja bolesti i rezultati ACR30/50/70 za JIA također su bili povoljni za tofacitinib 5 mg dva puta dnevno u usporedbi s placebom za bolesnike s pJIA-om koji su prethodno imali iskustvo s bDMARD-om [n = 39 (29%)] i one koji nisu prethodno primali bDMARD [n = 94 (71%)].

U ispitivanju JIA-I u 2. tjednu otvorene uvodne faze odgovor ACR30 za JIA u bolesnika s pJIA-om bio je 45,03%.

Tablica 27: Primarni i sekundarni ishodi djelotvornosti u bolesnika s pJIA-om u 44.* tjednu u ispitivanju JIA-I (sve p-vrijednosti <0,05)

Mjera primarnog ishoda (Pogreška tipa I kontrolirana)	**Skupina na liječenju**	**Stopa pojave**	**Razlika (%) naspram placeba (95%-tni CI)**
Pojava rasplamsavanja	Tofacitinib 5 mg dvaput na dan (N=67)	28%	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Placebo (N=66)	53%	
Mjere sekundarnog ishoda (Pogreška tipa I kontrolirana)	**Skupina na liječenju**	**Stopa odgovora**	**Razlika (%) naspram placeba (95%-tni CI)**
JIA ACR30	Tofacitinib 5 mg dvaput na dan (N=67)	72%	24,7 (8,50; 40,8)
	Placebo (N=66)	47%	
JIA ACR50	Tofacitinib 5 mg dvaput na dan (N=67)	67%	20,2 (3,72; 36,7)
	Placebo (N=66)	47%	

JIA ACR70	Tofacitinib 5 mg dvaput na dan (N=67)	55%	17,4 (0,65; 34,0)
	Placebo (N=66)	38%	
Mjera sekundarnog ishoda (pogreška tipa I kontrolirana)	**Skupina na liječenju**	**LS srednje vrijednosti (SEM)**	**Razlika naspram placeba (95%-ni CI)**
Promjena od dvostruko slijepe početne faze prema CHAQ indeksu onesposobljenosti	Tofacitinib 5 mg dvaput na dan (N=67; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Placebo (N=66; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = Američko reumatološko društvo; CHAQ = upitnik o zdravstvenom stanju u djetinjstvu; CI = interval pouzdanosti; LS = metoda najmanjih kvadrata; n = broj bolesnika s opažanjima prilikom posjeta; N = ukupni broj bolesnika; JIA = juvenilni idiopatski artritis; SEM = standardna pogreška srednje vrijednosti

* Dvostruko slijepa faza od 26 tjedana traje od 18. do 44. tjedna od dana randomizacije i nakon njega. Mjere ishoda kontrolirane za pogrešku tipa I ispituju se ovim redoslijedom: rasplamsavanje bolesti, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ indeks onesposobljenosti.

U dvostruko slijepoj fazi, svaka komponenta odgovora ACR za JIA pokazala je veće poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost u otvorenoj fazi (1. dan) u 24. i 44. tjednu kod bolesnika s pJIA-om liječenih oralnom otopinom tofacitiniba u dozi od 5 mg dva puta dnevno ili oralnom otopinom tofacitiniba u ekvivalentnoj dozi određenoj prema tjelesnoj težini primjenjenoj dva puta dnevno naspram onih koji su primali placebo u ispitivanju JIA-I.

Fizička funkcija i kvaliteta života povezana sa zdravljem
Promjene u fizičkoj funkciji u ispitivanju JIA-I mjerene su indeksom onesposobljenosti prema CHAQ-u. Prosječna promjena u odnosu na dvostruko slijepu početnu vrijednost indeksa onesposobljenosti prema CHAQ-u u bolesnika s pJIA-om bila je značajno niža kod primjene tofacitinib filmom obloženih tableta od 5 mg dva puta dnevno ili oralne otopine tofacitiniba u ekvivalentnoj dozi određenoj prema tjelesnoj težini primjenjenoj dva puta dnevno u usporedbi s placebom u 44. tjednu (tablica 27). Prosječna promjena u odnosu na dvostruko slijepu početnu vrijednost rezultata indeksa onesposobljenosti prema CHAQ-u bila je povoljna za tofacitinib od 5 mg primijenjen dva puta na dan u usporedbi s placebom kod RF+ poliartritisa, RF- poliartritisa, proširenog oligoartritisa i JIA podtipova jPsA i bila je u skladu s onima za cjelokupnu populaciju ispitivanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija i distribucija

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

Nakon intravenske primjene, volumen distribucije iznosi 87 l. Približno 40% cirkulirajućeg tofacitiniba vezano je na proteine plazme. Tofacitinib se pretežno veže na albumin i čini se da se ne veže na α1-kiseli glikoprotein. Tofacitinib se distribuira podjednako između crvenih krvnih stanica i plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Klirens tofacitiniba odvija se približno 70% putem metabolizma u jetri i 30% izlučivanjem ishodišnog spoja bubrezima. Metabolizam tofacitiniba prvenstveno je posredovan enzimom CYP3A4 uz manji doprinos CYP2C19. U ispitivanju radioaktivno obilježenim lijekom u ljudi, više od 65% ukupne cirkulirajuće radioaktivnosti pripadalo je nepromijenjenoj djelatnoj tvari, dok se preostalih 35% pripisuje 8 metabolita, pri čemu na svaki otpada manje od 8% ukupne radioaktivnosti. Svi metaboliti su proučavani na animalnim modelima te se pretpostavlja da će njihova potentnost za inhibiciju JAK 1/3 iznositi manje od 10% vrijednosti tofacitiniba. Nije nađen dokaz stereokonverzije na uzorcima u ljudi. Farmakološka aktivnost tofacitiniba pripisuje se ishodišnom spoju. *In vitro* je tofacitinib supstrat MDR1, ali ne i proteina rezistencije raka dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), OATP1B1/1B3 ili OCT1/2.

Farmakokinetika u bolesnika

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

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

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Interakcije

Tofacitinib nije ni inhibitor, niti induktor CYP enzima (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4) i nije inhibitor UGT enzima (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7). Tofacitinib nije inhibitor MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ili MRP pri klinički relevantnim koncentracijama.

Usporedba farmakokinetike formulacije tablete s produljenim oslobađanjem i filmom obložene tablete

Tablete tofacitiniba s produljenim oslobađanjem od 11 mg primijenjene jednom dnevno pokazale su se farmakokinetički ekvivalentnim (AUC i C_{max}) filmom obloženim tabletama tofacitiniba od 5 mg primijenjenim dvaput dnevno.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom
Analiza populacijske PK temeljena na rezultatima tofacitinib filmom obloženih tableta od 5 mg primijenjenih dva puta dnevno i oralne otopine tofacitiniba u ekvivalentnoj dozi određenoj prema tjelesnoj težini primjenjenoj dva puta dnevno ukazuje na to da su se klirens i volumen distribucije tofacitiniba smanjivali smanjenjem tjelesne težine u bolesnika s JIA-om. Dostupni podaci ukazuju da nije bilo klinički značajnih razlika u izloženosti tofacitinibu (AUC) na temelju dobi, rase, spola, tipa ili početne težine bolesti. Procijenjeno je da je varijabilnost između-ispitanika (% koeficijenta varijacije) u (AUC) približno 24%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

kosti povezanih s primjenom tofacitiniba kod izloženosti sličnih onoj koja se postiže odobrenim dozama u ljudi.

U ispitivanjima na juvenilnim životinjama nisu opaženi nalazi povezani s tofacitinibom koji ukazuju na veću osjetljivost juvenilne populacije u usporedbi s odraslim životinjama. U ispitivanjima plodnosti juvenilnih štakora nije bilo dokaza o razvojnoj toksičnosti, nije bilo utjecaja na spolno sazrijevanje, niti je zabilježen dokaz reproduktivne toksičnosti (parenje i plodnost) nakon spolne zrelosti. U jednomjesečnim ispitivanjima mladih štakora i 39-tjednim ispitivanjima mladih majmuna opaženi su učinci tofacitiniba na imunološke i hematološke parametre u skladu s inhibicijom JAK1/3 i JAK2. Ti su učinci bili reverzibilni i u skladu s onima koji su također opaženi kod odraslih životinja pri sličnoj izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza
laktoza hidrat
umrežena karmelozanatrij
magnezijev stearat

Film-ovojnica

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

XELJANZ 5 mg filmom obložene tablete

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim čepom sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 60 ili 180 filmom obloženih tableta i sredstvo za sušenje u obliku silika gela.

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

XELJANZ 10 mg filmom obložene tablete

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim čepom sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 60 ili 180 filmom obloženih tableta i sredstvo za sušenje u obliku silika gela.

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. ožujka 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 4. ožujka 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 11 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 11 mg tofacitiniba u obliku tofacitinibcitrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 152,23 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Ružičasta, ovalna tableta približnih prosječnih dimenzija 10,8 mm × 5,5 mm × 4,4 mm (duljina x širina x debljina) s izbušenom rupicom na jednom kraju bočnog obruba tablete i otisnutim „JKI 11“ na jednoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Tofacitinib je u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih bolesnika koji su na liječenje jednim ili više antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease modifying antirheumatic drug*, DMARD) imali neadekvatan odgovor ili ih nisu podnosili (vidjeti dio 5.1). Tofacitinib se može davati kao monoterapija kada se MTX ne podnosi ili kada liječenje MTX-om nije prikladno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Psorijatični artritis

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

Ankilozantni spondilitis

Tofacitinib je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (AS) koji su imali neadekvatan odgovor na liječenje konvencionalnom terapijom.

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i ankilozantni spondilitis

Preporučena doza je jedna tableta s produljenim oslobađanjem od 11 mg primijenjena jednom dnevno i ne smije se prekoračiti.

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

Za informacije o prelasku s filmom obloženih tableta tofacitiniba na tablete tofacitiniba s produljenim oslobađanjem i obrnuto vidjeti Tablicu 1.

Tablica 1: Prelazak s filmom obloženih tableta tofacitiniba na tablete tofacitiniba s produljenim oslobađanjem i obrnuto

Prelazak s filmom obloženih tableta tofacitiniba od 5 mg na tabletu tofacitiniba s produljenim oslobađanjem od 11 mg i obrnuto[a]	Prelazak s liječenja filmom obloženim tabletama tofacitiniba od 5 mg primijenjenim dva puta dnevno na liječenje tabletom tofacitiniba s produljenim oslobađanjem od 11 mg primijenjenom jednom dnevno i obrnuto moguće je dan nakon primjene zadnje doze bilo koje od navedenih tableta.

[a] Vidjeti dio 5.2 za usporedbu farmakokinetike formulacija s produljenim oslobađanjem i formulacija obloženih filmom.

Privremeni i trajni prekid doziranja

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

Prekid doziranja može biti potreban za zbrinjavanje o dozi ovisnih odstupanja u laboratorijskim nalazima uključujući limfopeniju, neutropeniju i anemiju. Kako je opisano u Tablicama 2, 3 i 4 u nastavku, preporuke za privremeni prekid doziranja ili trajni prekid liječenja su napravljene s obzirom na težinu poremećaja vrijednosti laboratorijskih nalaza (vidjeti dio 4.4).

Preporuča se ne započinjati doziranje u bolesnika čiji je apsolutan broj limfocita (engl. *absolute lymphocyte count*, ALC) manji od 750 stanica/mm^3.

Tablica 2: Nizak apsolutni broj limfocita

Nizak apsolutni broj limfocita (ALC) (vidjeti dio 4.4)	
Laboratorijska vrijednost (broj stanica/mm^3)	**Preporuka**
ALC veći ili jednak 750	Dozu treba održati.
ALC 500-750	Kod perzistirajućeg (2 uzastopna rezultata u tom rasponu kod rutinskog testiranja) smanjenja u tom rasponu, doziranje tofacitinib tableta s produljenim oslobađanjem od 11 mg treba privremeno prekinuti. Kad je ALC veći od 750, nastaviti s liječenjem kako je klinički primjereno.
ALC manji od 500	Ako je laboratorijska vrijednost potvrđena ponovljenim testiranjem unutar 7 dana, doziranje treba prekinuti.

Preporuča se ne započinjati doziranje u bolesnika čiji je apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od 1000 stanica/mm^3.

Tablica 3: Nizak apsolutni broj neutrofila

Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN) (vidjeti dio 4.4)	
Laboratorijska vrijednost (broj stanica/mm^3)	**Preporuka**
ABN veći od 1000	Dozu treba održati.
ABN 500 – 1000	Kod perzistirajućeg smanjenja (2 uzastopna rezultata u tom rasponu kod rutinskog testiranja) u ovom rasponu, doziranje tofacitinib tableta s produljenim oslobađanjem od 11 mg treba privremeno prekinuti. Kad je ABN veći od 1000, nastaviti s liječenjem kako je klinički primjereno.
ABN manji od 500	Ako je laboratorijska vrijednost potvrđena ponovljenim testiranjem unutar 7 dana, doziranje treba prekinuti.

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

Tablica 4: Niska razina hemoglobina

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

Interakcije

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

- Dozu tofacitiniba treba sniziti na 5 mg jednom dnevno u obliku filmom obložene tablete ubolesnika koji jednom dnevno primaju 11 mg u obliku tablete s produljenim oslobađanjem.

Prekid doziranja kod AS-a

Dostupni podaci ukazuju da se kliničko poboljšanje AS-a opaža unutar 16 tjedana od početka liječenja tofacitinibom. Nastavak terapije treba pažljivo preispitati kod bolesnika koji u tom vremenskom razdoblju ne pokazuje kliničko poboljšanje.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Podaci su ograničeni u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih. Vidjeti dio 4.4 za primjenu u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih.

Oštećenje funkcije jetre

Tablica 5: Prilagodba doze kod oštećenja funkcije jetre

Stupanj oštećenja funkcije jetre	**Klasifikacija**	**Prilagodba doze kod oštećenja funkcije jetre za tablete različitih jačina**
Blago	Child Pugh A	Prilagodba doze nije potrebna.
Umjereno	Child Pugh B	Dozu treba sniziti na 5 mg jednom dnevno u obliku filmom obložene tablete kada indicirana doza u slučaju normalne funkcije jetre iznosi 11 mg jednom dnevno u obliku tablete s produljenim oslobađanjem (vidjeti dio 5.2).
Teško	Child Pugh C	Tofacitinib se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Tablica 6: Prilagodba doze kod oštećenja funkcije bubrega

Stupanj oštećenja funkcije bubrega	**Klirens kreatinina**	**Prilagodba doze kod oštećenja funkcije bubrega za tablete različitih jačina**
Blago	50 – 80 ml/min	Prilagodba doze nije potrebna.
Umjereno	30 – 49 ml/min	Prilagodba doze nije potrebna.
Teško (uključujući bolesnike na hemodijalizi)	< 30 ml/min	Dozu treba sniziti na 5 mg jednom dnevno u obliku filmom obložene tablete kada indicirana doza u slučaju normalne funkcije bubrega iznosi 11 mg jednom dnevno u obliku tablete s produljenim oslobađanjem (vidjeti dio 5.2). Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega moraju ostati na sniženoj dozi čak i nakon hemodijalize (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tofacitiniba u formulaciji s produljenim oslobađanjem u djece u dobi od 0 godina do manje od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Tofacitinib se uzima peroralno, s hranom ili bez nje.

Tofacitinib tablete s produljenim oslobađanjem od 11 mg moraju se progutati cijele kako bi se osigurala ispravna primjena cijele doze. Ne smiju se drobiti, lomiti ili žvakati.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tofacitinib se treba koristiti samo ako prikladne terapijske alternative nisu dostupne u bolesnika: -u dobi od 65 godina i starijih; -koji u anamnezi imaju aterosklerotičnu kardiovaskularnu bolest ili druge čimbenike kardiovaskularnog rizika (kao što su trenutni pušači ili bivši dugotrajni pušači); -s čimbenicima rizika za pojavu maligne bolesti (npr. trenutna maligna bolest ili maligna bolest u anamnezi)

Primjena u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih

S obzirom na povećan rizik od ozbiljnih infekcija, infarkta miokarda, malignih bolesti i smrtnosti zbog bilo kojeg razloga kod primjene tofacitiniba u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, tofacitinib treba primjenjivati u tih bolesnika samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative (vidjeti dodatne pojedinosti u nastavku, u dijelu 4.4 i dijelu 5.1).

Kombinacija s drugim terapijama

Tofacitinib u tom smislu nije ispitivan i treba izbjegavati njegovu upotrebu u kombinaciji s biološkim lijekovima poput antagonista TNF, antagonista interleukina (IL)-1R, antagonista IL-6R, monoklonskih protutijela anti-CD20, antagonista IL-17, antagonista IL-12/IL-23, anti-integrina, selektivnih modulatora kostimulacije i potentnih imunosupresiva poput azatioprina, 6-merkaptopurina, ciklosporina i takrolimusa zbog mogućnosti povećane imunosupresije i povećanog rizika od infekcije.

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

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

Venska tromboembolija

U bolesnika koji su uzimali tofacitinib zabilježeni su ozbiljni događaji venske tromboembolije, uključujući plućnu emboliju, od kojih su neki imali smrtni ishod, cerebralnu vensku sinusnu trombozu te duboku vensku trombozu (vidjeti Tablicu 7 u dijelu 4.8). Povećan rizik od pojave venske tromboembolije koji ovisi o dozi zabilježen je kod tofacitiniba u usporedbi s inhibitorima TNF-a u randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište provedenom u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

U *post hoc* eksploracijskoj analizi u sklopu ovog ispitivanja, kod bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju, pojave naknadnih venskih tromboembolija opažale su se češće u bolesnika liječenih tofacitinibom koji su u 12. mjesecu liječenja imali razinu D-dimera $\geq 2 \times$ GGN naspram bolesnika koji su imali razinu D-dimera $< 2 \times$ GGN; to nije bilo očito kod bolesnika liječenih inhibitorom TNF-a. Interpretacija je ograničena zbog malog broja događaja venske tromboembolije i ograničene dostupnosti testa D-dimera (procjena je obavljena samo na početku ispitivanja, u 12. mjesecu i na kraju ispitivanja). U bolesnika koji nisu imali vensku tromboemboliju tijekom ispitivanja, srednje razine D-dimera su se značajno smanjile u 12. mjesecu u odnosu na početak ispitivanja u svim ispitivanim skupinama. Međutim, razine D-dimera $\geq 2 \times$ GGN u 12. mjesecu opažene su u približno 30 % bolesnika bez naknadnih događaja venske tromboembolije, što ukazuje na ograničenu specifičnost pretrage D-dimera u ovom ispitivanju.

U bolesnika s čimbenicima kardiovaskularnog rizika ili čimbenicima rizika od pojave maligne bolesti (vidjeti također dio 4.4 „Veliki kardiovaskularni štetni događaji (uključujući infarkt miokarda)“ i „Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaj“) tofacitinib se treba koristiti samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.

Tofacitinib se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s čimbenicima rizika od pojave VTE-a, osim čimbenika rizika od pojave velikih kardiovaskularnih štetnih događaja ili maligne bolesti. Čimbenici rizika za vensku tromboemboliju, osim čimbenika rizika od pojave velikih kardiovaskularnih štetnih događaja ili maligne bolesti, uključuju prethodnu vensku tromboemboliju, bolesnike koji će biti podvrgnuti većem kirurškom zahvatu, imobilizaciju, primjenu kombiniranih hormonskih kontraceptiva ili hormonske nadomjesne terapije i naslijeđeni poremećaj koagulacije. Tijekom liječenja tofacitinibom potrebno je periodički ponovno procijeniti bolesnike kako bi se utvrdile moguće promjene u riziku za vensku tromboemboliju.

Za bolesnike s reumatoidnim artritisom s poznatim čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju potrebno je razmotriti pretrage razina D-dimera nakon približno 12 mjeseci liječenja. Ako je rezultat testa D-dimera $\geq 2 \times$ GGN, potrebno je potvrditi da kliničke koristi nadilaze rizike prije donošenja odluke o nastavku liječenja tofacitinibom.

Potrebno je odmah pregledati bolesnike sa znakovima i simptomima venske tromboembolije i prekinuti primjenu tofacitiniba u bolesnika sa sumnjom na vensku tromboemboliju, bez obzira na dozu ili indikaciju.

Tromboza retinalne vene

U bolesnika liječenih tofacitinibom prijavljena je tromboza retinalne vene (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da odmah zatraže liječničku pomoć u slučaju da primijete simptome koji ukazuju na trombozu retinalne vene.

Ozbiljne infekcije

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

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

Rizike i koristi liječenja treba razmotriti prije početka liječenja tofacitinibom u bolesnika:
- s rekurentnim infekcijama,
- s anamnezom ozbiljne ili oportunističke infekcije,
- koji su boravili ili putovali u područja s endemskom mikozom,
- koji imaju osnovnu bolest zbog koje mogu biti skloniji infekciji.

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

S obzirom da općenito postoji veća incidencija infekcija u starijih osoba i u dijabetičke populacije, potreban je oprez u liječenju starijih bolesnika i bolesnika s dijabetesom (vidjeti dio 4.8). U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih smije se primijeniti tofacitinib samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative (vidjeti dio 5.1).

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

Tuberkuloza

Rizike i koristi liječenja treba uzeti u obzir prije započinjanja liječenja tofacitinibom u bolesnika koji su:
- bili izloženi tuberkulozi
- prebivali ili putovali u područja s endemskom tuberkulozom.

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

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

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

Reaktivacija virusa

Reaktivacija virusa i slučajevi reaktivacije herpes virusa (primjerice, herpes zoster) zabilježeni su u bolesnika koji primaju tofacitinib (vidjeti dio 4.8).

Čini se da je u bolesnika liječenih tofacitinibom incidencija herpes zostera veća u:
- japanskih ili korejskih bolesnika
- bolesnika u kojih je apsolutni broj limfocita manji od 1000 stanica/mm^3 (vidjeti dio 4.2)
- bolesnika s kroničnim oblikom RA koji su prethodno primili dva ili više bioloških antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARD-ova).
- bolesnika liječenih s 10 mg dva puta dnevno.

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

Prijavljen je najmanje jedan potvrđeni slučaj progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali tofacitinib u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište. PML može biti smrtonosan i treba se razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi u imunosuprimiranih bolesnika s novonastalim ili pogoršavajućim postojećim neurološkim simptomima.

Veliki kardiovaskularni štetni događaji (uključujući infarkt miokarda)

U bolesnika koji uzimaju tofacitinib zabilježeni su veliki kardiovaskularni štetni događaji (engl. *Major adverse cardiovascular events*, MACE).

U randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište je u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, kod primjene tofacitiniba uočena povećana incidencija infarkta miokarda u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, bolesnika koji su trenutni pušači ili bivši dugotrajni pušači i u bolesnika s aterosklerotičnim kardiovaskularnim bolestima u anamnezi ili drugim čimbenicima kardiovaskularnog rizika tofacitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative (vidjeti dio 5.1).

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaj

Tofacitinib može utjecati na obranu domaćina od malignih bolesti.

U randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište je u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, kod primjene tofacitiniba primijećena povećana incidencija malignih bolesti, osobito NMSC-a, raka pluća i limfoma, u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

NMSC, rak pluća i limfom u bolesnika liječenih tofacitinibom opaženi su i u drugim kliničkim ispitivanjima, kao i nakon stavljanja lijeka u promet.

Druge maligne bolesti u bolesnika liječenih tofacitinibom opažene su u kliničkim ispitivanjima, kao i nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući, među ostalim, rak dojke, melanom, rak prostate i rak gušterače.

U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, bolesnika koji su trenutni pušači ili bivši dugotrajni pušači i bolesnika s drugim čimbenicima rizika od malignih bolesti (npr. postojeća maligna bolest ili maligna bolest u anamnezi, osim uspješno liječenog nemelanomskog raka kože) tofacitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative (vidjeti dio 5.1). U svih bolesnika, osobito onih koji imaju povećani rizik od raka kože, preporučuju se periodični pregledi kože (vidjeti Tablicu 7 u dijelu 4.8).

Intersticijska bolest pluća

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

Gastrointestinalne perforacije

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

Frakture

U bolesnika liječenih tofacitinibom opažene su frakture.

Tofacitinib treba koristiti s oprezom u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za nastanak fraktura, kao što su stariji bolesnici, bolesnice i bolesnici koji koriste kortikosteroide, bez obzira na indikaciju i doziranje.

Jetreni enzimi

Liječenje tofacitinibom bilo je povezano s povećanom incidencijom porasta jetrenih enzima u nekih bolesnika (vidjeti dio 4.8, pretrage jetrenih enzima). Potreban je oprez prilikom razmatranja početka terapije tofacitinibom u bolesnika s povišenom alanin aminotransferazom (ALT) ili aspartat aminotransferazom (AST), osobito kad se terapija započinje u kombinaciji s potencijalno hepatotoksičnim lijekovima poput MTX-a. Nakon početka terapije, preporučuje se rutinsko praćenje

jetrene funkcije i hitna ispitivanja uzroka svakog zamijećenog povišenja jetrenih enzima, kako bi se identificirali potencijalni slučajevi oštećenja jetre uzrokovanog lijekom. Ako se sumnja na oštećenje jetre uzrokovano lijekom, primjenu tofacitiniba treba prekinuti dok se ova dijagnoza ne isključi.

Preosjetljivost

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi preosjetljivosti povezane s primjenom tofacitiniba. Alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju; došlo je do pojave ozbiljnih reakcija. U slučaju nastanka bilo koje ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, potrebno je odmah prestati s uzimanjem tofacitiniba.

Laboratorijski parametri

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

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

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

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

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog dijabetesa

U bolesnika koji primaju lijek za dijabetes prijavljena je hipoglikemija nakon uvođenja tofacitiniba. U slučaju pojave hipoglikemije može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika.

Cijepljenja

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

Potrebno je razmotriti profilaktičko cijepljenje protiv herpes zostera, sukladno smjernicama za cijepljenje. Osobitu pažnju treba posvetiti bolesnicima s dugotrajnim RA koji su prethodno primili dva ili više bioloških DMARD-ova. Ako se primjenjuje živo cjepivo protiv herpes zostera, treba ga primijeniti samo u bolesnika s poznatom anamnezom preboljenih vodenih kozica ili u onih koji su

seropozitivni na virus *varicella zoster* (VZV). Ako se vodene kozice ne mogu sa sigurnošću potvrditi iz povijesti bolesti, preporučuje se napraviti test na protutijela protiv VZV-a.

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

Gastrointestinalna opstrukcija kod primjene formulacije s produljenim oslobađanjem koja ne podliježe promjeni oblika

Potreban je oprez prilikom primjene tofacitinib tableta s produljenim oslobađanjem u bolesnika s postojećim teškim gastrointestinalnim suženjem (patološkim ili jatrogenim). U bolesnika s poznatim strikturama rijetko su prijavljeni opstruktivni simptomi povezani s gutanjem drugih lijekova u formulaciji s produljenim oslobađanjem koja ne podliježe promjeni oblika.

Sadržaj pomoćnih tvari

Tofacitinib tablete s produljenim oslobađanjem sadrže sorbitol. Potrebno je uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) i unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

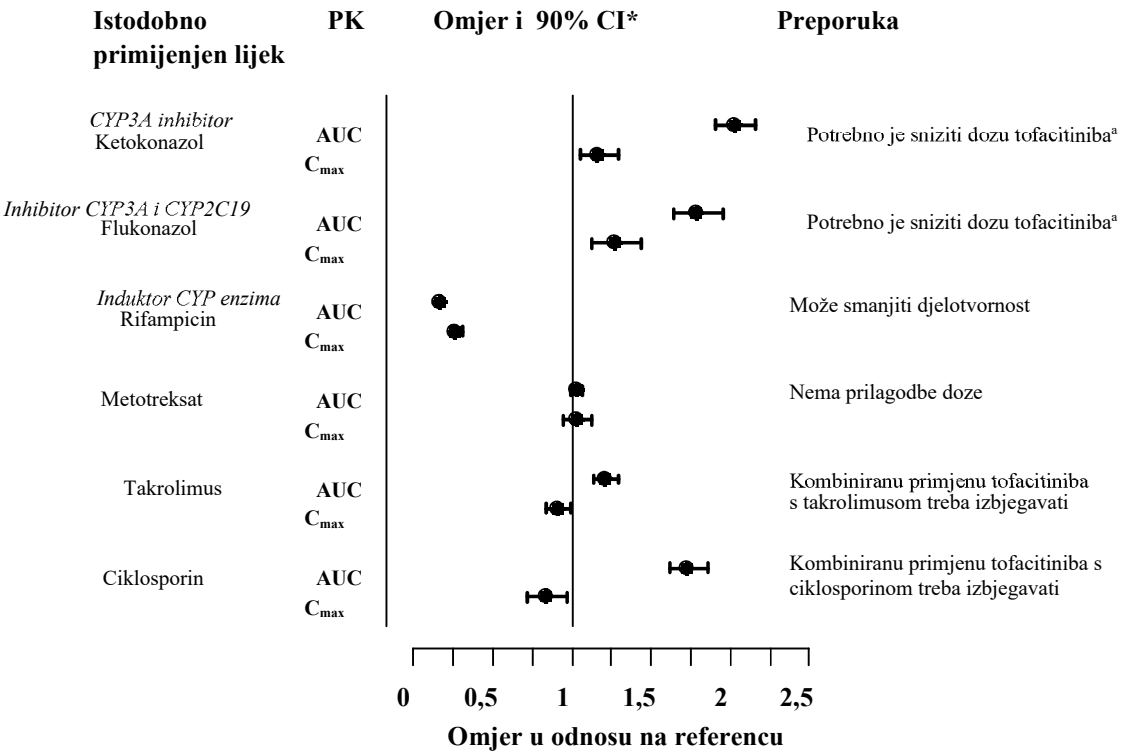
Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku tofacitiniba

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

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

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

Slika 1. Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku (PK) tofacitiniba



*CI = interval pouzdanosti

Napomena: Referentna skupina je primjena samo tofacitiniba.

[a] Dozu tofacitiniba treba sniziti na 5 mg (u obliku filmom obložene tablete) primijenjenih jednom dnevno u bolesnika koji primaju 11 mg (u obliku tablete s produljenim oslobađanjem) jednom dnevno (vidjeti dio 4.2).

Utjecaj tofacitiniba na farmakokinetiku drugih lijekova

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

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

Dojenje

Na temelju objavljenih podataka, tofacitinib se izlučuje u majčino mlijeko. Prema objavljenoj literaturi i podacima dobivenim iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, učinci tofacitiniba na dojenče nisu

poznati, a dostupni podaci ograničeni su na mali broj slučajeva sa štetnim događajima koji nisu uzročno-posljedično povezani. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Kao mjera opreza, primjena tofacitiniba je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Reumatoidni artritis
Najčešće ozbiljne nuspojave bile su ozbiljne infekcije (vidjeti dio 4.4). U ispitivanju dugoročne sigurnosti za cjelokupnu izloženu populaciju, najčešće ozbiljne infekcije prijavljene uz tofacitinib bile su pneumonija (1,7 %), herpes zoster (0,6 %), infekcija urinarnog trakta (0,4 %), celulitis (0,4 %), divertikulitis (0,3 %) i apendicitis (0,2 %). Među oportunističkim infekcijama, TBC i ostale mikobakterijske infekcije, kriptokokna infekcija, histoplazmoza, ezofaringealna kandidijaza, multidermatomski herpes zoster, infekcija citomegalovirusom, infekcija BK virusom i listerioza bile su prijavljene uz tofacitinib. Neki su bolesnici imali kliničku sliku više diseminirane nego lokalizirane bolesti. Mogu se javiti i druge ozbiljne infekcije koje nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima (npr. kokcidioidomikoza).

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom prva 3 mjeseca u dvostruko slijepim, placebom ili MTX-om kontroliranim kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja (3,9 %), infekcije gornjeg respiratornog trakta (3,8 %), virusna infekcija gornjeg respiratornog trakta (3,3 %), proljev (2,9 %), mučnina (2,7 %) i hipertenzija (2,2 %).

Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava tijekom prva 3 mjeseca dvostruko slijepog, placebom ili MTX-om kontroliranog ispitivanja, iznosio je 3,8% u bolesnika koji su uzimali tofacitinib. Najčešće infekcije koje su rezultirale prekidom liječenja tijekom prva 3 mjeseca u kontroliranim kliničkim ispitivanjima bile su herpes zoster (0,19 %) i pneumonija (0,15 %).

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

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

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u tablici u nastavku dobivene su iz kliničkih ispitivanja na bolesnicima s RA-om, psorijatičnim artritisom, AS-om i ulceroznim kolitisom te su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti koje su definirane na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 7: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Pneumonija Influenca Herpes zoster Infekcija urinarnog trakta Sinusitis Bronhitis Nazofaringitis Faringitis	Tuberkuloza Divertikulitis Pijelonefritis Celulitis Herpes simplex Virusni gastroenteritis Virusna infekcija	Sepsa Urosepsa Diseminirana tuberkuloza Bakterijemija Pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jirovecii* Pneumokokna pneumonija Bakterijska pneumonija Infekcija citomegalovirusom Bakterijski artritis	Tuberkuloza središnjeg živčanog sustava Kriptokokni meningitis Nekrotizirajući fasciitis Encefalitis Stafilokokna bakterijemija Infekcija kompleksom *Mycobacterium avium* Atipična mikobakterijska infekcija	
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Rak pluća Nemelanomski rak kože	Limfom		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Limfopenija Anemija	Leukopenija Neutropenija			
Poremećaji imunološkog sustava					Preosjetljivost*, Angioedem*, Urtikarija*
Poremećaji metabolizma i prehrane		Dislipidemija Hiperlipidemija Dehidracija			
Psihijatrijski poremećaji		Insomnija			
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Parestezija			
Srčani poremećaji		Infarkt miokarda			
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija	Venska tromboembolija **			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Dispneja Kongestija sinusa			
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu Povraćanje Proljev Mučnina Gastritis Dispepsija				

Klasifikacija organskih sustava	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji jetre i žuči		Steatoza jetre Povišene vrijednosti jetrenih enzima Povišene vrijednosti transaminaza Povišena vrijednost gamaglutamil transferaze	Abnormalne vrijednosti pretraga jetrene funkcije		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Akne	Eritem Pruritus			
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	Oticanje zglobova Tendonitis	Mišićno-koštana bol		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Periferni edem	Pireksija Umor			
Pretrage	Porast kreatinin fosfokinaze u krvi	Povišena vrijednost kreatinina u krvi Povišena vrijednost kolesterola u krvi Povišena vrijednost lipoproteina niske gustoće Povećanje tjelesne težine			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Istegnuće ligamenta Istegnuće mišića			

*Podaci iz spontanog prijavljivanja
**Venska tromboembolija uključuje plućnu emboliju, duboku vensku trombozu, trombozu retinalne vene i cerebralnu vensku sinusnu trombozu

Opis odabranih nuspojava

Venska tromboembolija

Reumatoidni artritis
U velikom (N=4362), randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište je u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 i više godina, koji su imali najmanje jedan dodatni čimbenik kardiovaskularnog rizika, venska tromboembolija zabilježena u povećanoj incidenciji ovisnoj o dozi u bolesnika liječenih tofacitinibom u usporedbi s liječenjem inhibitorima TNF-a (vidjeti dio 5.1). Većina ovih događaja bili su ozbiljni i neki su imali za posljedicu smrtni ishod. Stope incidencije (95% CI) plućne embolije kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,17 (0,08 – 0,33), 0,50 (0,32 – 0,74) odnosno 0,06 (0,01 – 0,17) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina. U usporedbi

s inhibitorima TNF-a omjer hazarda za plućnu emboliju iznosio je 2,93 (0,79 – 10,83) i 8,26 (2,49; 27,43) za 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno odnosno 10 mg tofacitinib dva puta dnevno (vidjeti dio 5.1). Većina bolesnika (97 %) liječenih tofacitinibom, u kojih je opažena plućna embolija, imala je čimbenike rizika za pojavu venske tromboembolije.

Ankilozantni spondilitis
U randomiziranim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima kombinirane faze 2 i faze 3 nisu zabilježeni događaji venske tromboembolije u 420 bolesnika (233 bolesnik-godine opažanja) koji su primali tofacitinib u trajanju do 48 tjedana.

Infekcije (općenito)

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

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

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

Ankilozantni spondilitis
U kliničkim ispitivanjima kombinirane faze 2 i faze 3 tijekom placebom kontroliranog razdoblja u trajanju do 16 tjedana učestalost infekcija u skupini koja je primala 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno (185 bolesnika) iznosila je 27,6%, dok je učestalost u skupini koja je primala placebo (187 bolesnika) iznosila 23,0%. U kliničkim ispitivanjima kombinirane faze 2 i faze 3 je učestalost infekcija iznosila 35,1% među 316 bolesnika liječenih s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno u trajanju do 48 tjedana.

Ozbiljne infekcije

Reumatoidni artritis
U 6-mjesečnim i 24-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima, stopa ozbiljnih infekcija u skupini koja je primala tofacitinib u monoterapiji u dozi od 5 mg dva puta dnevno bila je 1,7 bolesnika s događajem na 100 bolesnik-godina. U skupini koja je primala tofacitinib u monoterapiji u dozi od 10 mg dva puta dnevno stopa je bila 1,6 bolesnika s događajem na 100 bolesnik-godina, za placebo je stopa bila 0 događaja na 100 bolesnik-godina, a za skupinu koja je primala MTX stopa je bila 1,9 bolesnika s događajem na 100 bolesnik-godina.

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

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

U velikom (N=4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s RA-om, koji su imali 50 ili više godina i najmanje jedan dodatni čimbenik kardiovaskularnog rizika, zabilježeno je o dozi ovisno povećanje u pojavi ozbiljnih infekcija kod primjene tofacitiniba, u odnosu na inhibitore TNF-a (vidjeti dio 4.4).

Stope incidencije (95% CI) za ozbiljne infekcije kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) odnosno 2,44 (2,02; 2,92) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina. U usporedbi s inhibitorima TNF-a, omjer hazarda za ozbiljne infekcije iznosio je 1,17 (0,92; 1,50) i 1,48 (1,17; 1,87) za 10 mg tofacitiniba primijenjenih dva puta dnevno odnosno 5 mg tofacitiniba primijenjenih dva puta dnevno.

Ankilozantni spondilitis
U kliničkim ispitivanjima kombinirane faze 2 i faze 3 zabilježena je jedna ozbiljna infekcija (aseptički meningitis) među 316 bolesnika liječenih s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno u trajanju do 48 tjedana, što je dovelo do stope od 0,43 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina.

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

U velikom (N=4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s RA-om, koji su imali 50 ili više godina i najmanje jedan dodatni čimbenik kardiovaskularnog rizika, zabilježeno je povećanje u pojavi ozbiljnih infekcija u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih kod primjene 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno u odnosu na inhibitore TNF-a i 5 mg tofacitiniba primijenjenih dva puta dnevno (vidjeti dio 4.4). Stope incidencije (95% CI) za ozbiljne infekcije u bolesnika u dobi ≥ 65 godina iznosile su 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) i 3,73 (2,81; 4,85) bolesnika s događajima na 100 bolesnika-godina za 5 mg tofacitiniba primijenjenih dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba primijenjenih dva puta dnevno odnosno inhibitore TNF-a.

U usporedbi s inhibitorima TNF-a, omjer hazarda za ozbiljne infekcije u bolesnika u dobi ≥ 65 godina iznosio je 1,08 (0,74; 1,58) i 1,55 (1,10; 2,19) za 5 mg tofacitiniba primijenjenih dva puta dnevno odnosno 10 mg tofacitiniba primijenjenih dva puta dnevno.

Ozbiljne infekcije iz neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene nakon odobrenja
Podaci dobiveni iz neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene nakon odobrenja, koje je ocijenilo tofacitinib u bolesnika s RA iz registra (US Corrona), pokazali su da je zabilježena brojčano veća stopa incidencije ozbiljne infekcije kod primjene tablete s produljenim oslobađanjem od 11 mg jednom dnevno, u usporedbi s filmom obloženom tabletom od 5 mg primijenjenom dvaput dnevno. Opće stope incidencije (95 % CI) (tj. stope neprilagođene prema dobi ili spolu) prema dostupnosti za svaku od formulacija u 12. mjesecu nakon početka liječenja iznosile su 3,45 (1,93; 5,69) i 2,78 (1,74; 4,21), dok su u 36. mjesecu iznosile 4,71 (3,08; 6,91) i 2,79 (2,01; 3,77) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala tabletu s produljenim oslobađanjem od 11 mg jednom dnevno odnosno skupini koja je primala filmom obloženu tabletu od 5 mg dvaput dnevno. Neprilagođeni omjer hazarda iznosio je 1,30 (95 % CI: 0,67; 2,50) u 12. mjesecu te 1,93 (95 % CI: 1,15; 3,24) u 36. mjesecu za tabletu s produljenim oslobađanjem od 11 mg primijenjenu jednom dnevno, u usporedbi s filmom obloženom tabletom od 5 mg primijenjenom dvaput dnevno. Podaci se temelje na malom broju bolesnika s događajima koji su zabilježeni s relativno velikim intervalima pouzdanosti i ograničenim vremenom praćenja.

Reaktivacija virusa

Bolesnici liječeni tofacitinibom, koji su Japanci ili Korejci, bolesnici s dugotrajnim RA koji su prethodno primili dva ili više bioloških DMARD-ova, bolesnici u kojih je apsolutni broj limfocita manji od 1000 stanica/mm^3 ili bolesnici liječeni s 10 mg dva puta dnevno mogu biti u većem riziku od herpes zostera (vidjeti dio 4.4).

U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište, provedenom u bolesnika s RA-om liječenih tofacitinibom koji su bili u dobi od 50 godina ili stariji, s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim čimbenikom rizika, opažen je porast broja događaja herpes zostera, u usporedbi s bolesnicima liječenim inhibitorima TNF-a. Stope incidencije (95 % CI) herpes zostera uz tofacitinib primijenjen u dozi od 5 mg dva puta dnevno, tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno i inhibitore TNF-a iznosile su 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) odnosno 1,18 (0,90; 1,52) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina.

Laboratorijske pretrage

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

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

Potvrđeni ALC manji od 750/mm^3 bio je povezan s povećanom incidencijom ozbiljnih infekcija (vidjeti dio 4.4).

Neutrofili
U kontroliranim kliničkim ispitivanjima RA-a potvrđen je pad ABN-a ispod 1000 stanica/mm^3 u 0,08% bolesnika, sveukupno za bolesnike liječene s 5 mg dva puta dnevno i 10 mg dva puta dnevno. Ni u jednoj od ispitivanih skupina nije zabilježeno potvrđeno smanjenje ABN-a ispod 500 stanica/mm^3. Nije bilo jasne povezanosti između neutropenije i pojave ozbiljnih infekcija.

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

Trombociti
U kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 3 (RA, PsA, AS) bolesnici su morali imati broj trombocita ≥ 100 000 stanica/mm^3 kako bi ispunili uvjete za uključivanje u ispitivanje. Stoga nema dostupnih informacija za bolesnike s brojem trombocita < 100 000 stanica/mm^3 prije početka liječenja tofacitinibom.

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

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

porast AST-a veći od 3 x GGN zabilježen je u 1,65%, 0,41% odnosno 0% bolesnika koji su primali placebo, 5 mg tofacitiniba, odnosno 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

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

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

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

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

U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište, provedenom u bolesnika s RA-om koji su bili u dobi od 50 godina ili stariji, s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim čimbenikom rizika, opažen je porast ALT-a veći ili jednak 3 x GGN u 6,01 %, 6,54 % i 3,77 % bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno odnosno inhibitore TNF-a. Porast AST-a veći ili jednak 3 x GGN opažen je u 3,21 %, 4,57 % i 2,38 % bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno odnosno inhibitore TNF-a.

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

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

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

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

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

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

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

U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište, provedenom u bolesnika s RA-om koji su bili u dobi od 50 godina ili stariji, s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim čimbenikom rizika, promjene u lipidnim parametrima od početka ispitivanja do 24. mjeseca sažeto su navedene u nastavku:

- Srednja vrijednost LDL kolesterola porasla je u 12. mjesecu za 13,80 %, 17,04 % i 5,50 % u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno odnosno inhibitor TNF-a. U 24. mjesecu porast je iznosio 12,71 %, 18,14 % odnosno 3,64 %,
- Srednja vrijednost HDL kolesterola porasla je u 12. mjesecu za 11,71 %, 13,63 % i 2,82 % u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno odnosno inhibitor TNF-a. U 24. mjesecu porast je iznosio 11,58 %, 13,54 % odnosno 1,42 %.

Infarkt miokarda

Reumatoidni artritis
U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, stope incidencije (95 % CI) za infarkt miokarda bez smrtnog ishoda kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) i 0,16 (0,07; 0,31) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina. Zabilježeno je nekoliko infarkta miokarda sa smrtnim ishodom, pri čemu su stope u bolesnika liječenih tofacitinibom bile slične onima u bolesnika koji su liječeni inhibitorima TNF-a (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). U ispitivanju je bilo potrebno pratiti najmanje 1500 bolesnika tijekom 3 godine.

Maligne bolesti, osim NMSC-a

Reumatoidni artritis
U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, stope incidencije (95 % CI) za rak pluća kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) odnosno 0,13 (0,05; 0,26) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). U ispitivanju je bilo potrebno pratiti najmanje 1500 bolesnika tijekom 3 godine.

Stope incidencije (95 % CI) za limfom kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) i 0,02 (0,00; 0,10) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

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

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori Janus kinaza (JAK); ATK oznaka: L04AF01

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

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

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

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

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

Ispitivanja s cjepivima

U kontroliranom kliničkom ispitivanju bolesnika s RA koji počinju liječenje s 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili placebom, broj bolesnika s odgovorom na cjepivo protiv influence bio je sličan u obje

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis
Djelotvornost i sigurnost tofacitinib filmom obloženih tableta ocijenjena je u 6 randomiziranih, dvostruko slijepih, kontroliranih multicentričnih ispitivanja u bolesnika starijih od 18 godina s aktivnim RA dijagnosticiranim prema kriterijima Američkog društva za reumatologiju (engl. *American College of Rheumatology*, ACR). Informacije vezane uz primjereni dizajn ispitivanja i karakteristike populacije navedene su u Tablici 8.

Tablica 8: Klinička ispitivanja faze 3 tofacitiniba u dozama od 5 mg i 10 mg dva puta dnevno u bolesnika s RA

Ispitivanja	Ispitivanje I (ORAL Solo)	Ispitivanje II (ORAL Sync)	Ispitivanje III (ORAL Standard)	Ispitivanje IV (ORAL Scan)	Ispitivanje V (ORAL Step)	Ispitivanje VI (ORAL Start)	Ispitivanje VII (ORAL Strategy)
Populacija		DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naivni[a]	MTX-IR
Kontrola	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Osnovno liječenje	Nema[b]	csDMARD-ovi	MTX	MTX	MTX	Nema[b]	3 paralelna kraka: • tofacitinib u monoterapiji • tofacitinib + MTX • ADA + MTX
Glavne značajke	Monoterapija	Različiti csDMARD-ovi	Aktivna kontrola (ADA)	RTG	TNFi-IR	Monoterapija, aktivni komparator (MTX), RTG	Tofacitinib s MTX-om i bez njega, u usporedbi s ADA-om i MTX-om zajedno
Broj liječenih bolesnika	610	792	717	797	399	956	1146
Ukupno trajanje ispitivanja	6 mjeseci	1 godina	1 godina	2 godine	6 mjeseci	2 godine	1 godina

Ispitivanja	Ispitivanje I (ORAL Solo)	Ispitivanje II (ORAL Sync)	Ispitivanje III (ORAL Standard)	Ispitivanje IV (ORAL Scan)	Ispitivanje V (ORAL Step)	Ispitivanje VI (ORAL Start)	Ispitivanje VII (ORAL Strategy)
Koprimarne mjere ishoda djelotvornosti[c]	3. mjesec: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. mjesec: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mjesec: HAQ-DI	6. mjesec: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mjesec: HAQ-DI	6. mjesec: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mjesec: HAQ-DI	3. mjesec: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. mjesec: mTSS ACR70	6. mjesec: ACR50
Vrijeme obaveznog prebacivanja s placeba na tofacitinib od 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno	3. mjesec	6. mjesec (ispitanici koji su primali placebo i imali <20% poboljšanja u broju otečenih i bolnih zglobova prebačeni su na tofacitinib u 3. mjesecu).			3. mjesec	NP	NP

[a.] ≤ 3 doze tjedno (MTX-naivni, tj. koji prethodno nisu liječeni metotreksatom).
[b.] Antimalarici su bili dozvoljeni.
[c.] Koprimarne mjere ishoda su sljedeće: srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti u mTSS (engl. *modified Total Sharp Score*); postotak ispitanika koji su postigli ACR20 ili ACR70 odgovore; srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti u HAQ-DI; postotak ispitanika koji postižu DAS28-4(ESR) < 2,6 (remisija).
mTSS=skor na modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali, ACR20(70)= ACR odgovor ≥ 20% (≥ 70%) poboljšanja, DAS28= Rezultat aktivnosti bolesti za 28 zglobova, ESR = brzina sedimentacije eritrocita, HAQ-DI=Upitnik o zdravstvenom stanju - indeks onesposobljenosti, DMARD= antireumatik koji modificira tijek bolesti, IR=bolesnici s neodgovarajućim odgovorom, csDMARD= konvencionalni sintetski DMARD, TNFi=inhibitor čimbenika nekroze tumora, NP=nije primjenjivo, ADA=adalimumab, MTX=metotreksat.

Klinički odgovor

ACR odgovor
Postotci bolesnika liječenih tofacitinibom koji postižu ACR20, ACR50 i ACR70 odgovore u ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start i ORAL Strategy ispitivanjima prikazani su u Tablici 9. U svim ispitivanjima bolesnici liječeni bilo s 5 mg ili 10 mg tofacitiniba dnevno imali su statistički značajne ACR20, ACR50 i ACR70 stope odgovora u 3. i 6. mjesecu u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (ili u odnosu na MTX u ispitivanju Oral Start).

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

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

Tablica 9: Udio (%) bolesnika s ACR odgovorom

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

ORAL Sync: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na DMARD				
Mjera ishoda	**Vrijeme**	**Placebo + DMARD(ovi) N=158**	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + DMARD(ovi) N=312**	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + DMARD(ovi) N=315**
ACR20	3. mjesec	27	56***	63***
	6. mjesec	31	53***	57***
	12. mjesec	NP	51	56
ACR50	3. mjesec	9	27***	33***
	6. mjesec	13	34***	36***
	12. mjesec	NP	33	42
ACR70	3. mjesec	2	8**	14***
	6. mjesec	3	13***	16***
	12. mjesec	NP	19	25

ORAL Standard: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na MTX					
Mjera ishoda	**Vrijeme**	**Placebo**	**Tofacitinib dva puta dnevno + MTX**		**Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan + MTX**
		N=105	**5 mg N=198**	**10 mg N=197**	**N=199**
ACR20	3. mjesec	26	59***	57***	56***
	6. mjesec	28	51***	51***	46***
	12. mjesec	NP	48	49	48
ACR50	3. mjesec	7	33***	27***	24***
	6. mjesec	12	36***	34***	27***
	12. mjesec	NP	36	36	33
ACR70	3. mjesec	2	12**	15***	9*
	6. mjesec	2	19***	21***	9*
	12. mjesec	NP	22	23	17

ORAL Scan: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na MTX				
Mjera ishoda	**Vrijeme**	**Placebo + MTX N=156**	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + MTX N=316**	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + MTX N=309**
ACR20	3. mjesec	27	55***	66***
	6. mjesec	25	50***	62***
	12. mjesec	NP	47	55
	24. mjesec	NP	40	50
ACR50	3. mjesec	8	28***	36***
	6. mjesec	8	32***	44***
	12. mjesec	NP	32	39
	24. mjesec	NP	28	40
ACR70	3. mjesec	3	10**	17***
	6. mjesec	1	14***	22***
	12. mjesec	NP	18	27
	24. mjesec	NP	17	26
ORAL Step: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na inhibitor TNF-a				
Mjera ishoda	**Vrijeme**	**Placebo + MTX N=132**	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + MTX N=133**	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + MTX N=134**
ACR20	3. mjesec	24	41*	48***
	6. mjesec	NP	51	54
ACR50	3. mjesec	8	26***	28***
	6. mjesec	NP	37	30
ACR70	3. mjesec	2	14***	10*
	6. mjesec	NP	16	16
ORAL Start: Bolesnici koji nisu prethodno primali MTX				
Mjera ishoda	**Vrijeme**	**MTX N=184**	**Tofacitinib u monoterapiji u dozi od 5 mg dva puta dnevno N=370**	**Tofacitinib u monoterapiji u dozi od 10 mg dva puta dnevno N=394**
ACR20	3. mjesec	52	69***	77***
	6. mjesec	51	71***	75***
	12. mjesec	51	67**	71***
	24. mjesec	42	63***	64***
ACR50	3. mjesec	20	40***	49***
	6. mjesec	27	46***	56***
	12. mjesec	33	49**	55***
	24. mjesec	28	48***	49***
ACR70	3. mjesec	5	20***	26***
	6. mjesec	12	25***	37***
	12. mjesec	15	28**	38***

	24. mjesec	15	34***	37***
ORAL Strategy: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na MTX				
Mjera ishoda	**Vrijeme**	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno N=384**	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + MTX N=376**	**Adalimumab + MTX N=386**
ACR20	3. mjesec	62,50	70,48ǂ	69,17
	6. mjesec	62,84	73,14ǂ	70,98
	12. mjesec	61,72	70,21ǂ	67,62
ACR50	3. mjesec	31,51	40,96ǂ	37,31
	6. mjesec	38,28	46,01ǂ	43,78
	12. mjesec	39,31	47,61ǂ	45,85
ACR70	3. mjesec	13,54	19,41ǂ	14,51
	6. mjesec	18,23	25,00ǂ	20,73
	12. mjesec	21,09	28,99ǂ	25,91

*p < 0,05
**p < 0,001
***p < 0,0001 naspram placeba (naspram MXT-a za ORAL Start)
ǂp < 0,05 – tofacitinib u dozi od 5 mg + MTX naspram tofacitiniba u dozi od 5 mg za ORAL Strategy (normalne p-vrijednosti bez prilagodbe za višestruku usporedbu)
N=broj analiziranih ispitanika, ACR20/50/70= ACR odgovor ≥ 20, 50, 70% poboljšanja, NP=nije primjenjivo, MTX=metotreksat.

Odgovor DAS28-4(ESR)
Bolesnici u fazi 3 ispitivanja imali su na početku ispitivanja srednju vrijednost indeksa aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Score*, DAS28-4[ESR]) od 6,1 do 6,7. U 3. mjesecu je zabilježeno značajno smanjenje vrijednosti DAS28(ESR) (srednja vrijednost poboljšanja) od 1,8-2,0 u bolesnika liječenih s 5 mg dva puta dnevno i 1,9-2,2 za 10 mg dva puta dnevno u odnosu na početnu vrijednost, za razliku od bolesnika koji su primali placebo (0,7-1,1). Udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju prema DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) u ispitivanjima ORAL Step, ORAL Sync i ORAL Standard prikazan je u Tablici 10.

Tablica 10: Broj (%) ispitanika koji su postigli DAS28-4(ESR)< 2,6 remisiju u 3. i 6. mjesecu

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

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

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

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

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

U ORAL Start ispitivanju, tofacitinib u monoterapiji rezultirao je značajno većom inhibicijom progresije strukturnog oštećenja u usporedbi s MTX-om u 6. i 12. mjesecu kako je prikazano u Tablici 11, što je također održano do 24. mjeseca. Analize erozije i rezultata JSN bile su u skladu s ukupnim rezultatima.

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

Tablica 11: Radiološke promjene u 6. i 12. mjesecu

	ORAL Scan: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na MTX				
	Placebo + MTX N=139 Srednja vrijednost (SD)[a]	**Tofacitinib od 5 mg dva puta dnevno + MTX N=277 Srednja vrijednost (SD)[a]**	**Tofacitinib od 5 mg dva puta dnevno + MTX Srednja vrijednost razlike od placeba[b] (CI)**	**Tofacitinib od 10 mg dva puta dnevno + MTX N=290 Srednja vrijednost (SD)[a]**	**Tofacitinib od 10 mg dva puta dnevno + MTX Srednja vrijednost razlike od placeba[b] (CI)**
mTSS[c]					
Početna vrijednost	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
6. mjesec	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8; 0,0)
12. mjesec	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
ORAL Start: MTX-naivni (bolesnici koji nisu liječeni metotreksatom)					
	MTX N=168 Srednja vrijednost (SD)[a]	**Tofacitinib od 5 mg dva puta dnevno N=344 Srednja vrijednost (SD)[a]**	**Tofacitinib od 5 mg dva puta dnevno Srednja vrijednost razlike od MTX[d] (CI)**	**Tofacitinib od 10 mg dva puta dnevno N=368 Srednja vrijednost (SD)[a]**	**Tofacitinib od 10 mg dva puta dnevno Srednja vrijednost razlike od MTX[d] (CI)**
mTSS[c]					
Početna vrijednost	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
6. mjesec	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
12. mjesec	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

[a] SD = standardna devijacija
[b] Razlika tofacitinib minus placebo dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti)

[c] Podaci iz 6. i 12. mjeseca su srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti
[d]Razlika tofacitinib minus MTX dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti)

Odgovor s obzirom na fizičku funkciju i zdravstvene ishode

Tofacitinib, sam ili u kombinaciji s metotreksatom, je pokazao poboljšanje fizičke funkcije mjereno pomoću Upitnika o zdravstvenom stanju - indeksa onesposobljenosti (engl. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI). U bolesnika koji su primali tofacitinib u dozi od 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno, poboljšanje fizičkih funkcija u 3. mjesecu u odnosu na početne vrijednosti bilo je značajno veće u usporedbi s onim u bolesnika koji su primali placebo (ispitivanja ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard i ORAL Step) i u 6. mjesecu (ispitivanja ORAL Sync i ORAL Standard). Bolesnici liječeni tofacitinibom u dozi od 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno pokazali su značajno veće poboljšanje fizičkih funkcija u usporedbi s onima koji su primali placebo već u 2. tjednu u ispitivanjima ORAL Solo i ORAL Sync. Promjene HAQ-DI rezultata od početnih vrijednosti u ispitivanjima ORAL Standard, ORAL Step i ORAL Sync prikazane su u Tablici 12.

Tablica 12: Srednja vrijednost promjena rezultata HAQ-DI u odnosu na početne vrijednosti u 3. mjesecu dobivena metodom najmanjih kvadrata

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

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

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

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

Poboljšanje u pogledu sna ocijenjeno je primjenom sumarnih ljestvica Indeksa problema sa spavanjem I i II (engl. *Sleep problems index*, SPI) iz Upitnika za mjerenje kvalitete sna (engl. *Medical Outcomes Study Sleep*, MOS-Sleep) u 3. mjesecu u svim ispitivanjima. U bolesnika koji su primali tofacitinib u

dozi od 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno došlo je do značajnog poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti u obje ljestvice u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo u ispitivanjima ORAL Sync, ORAL Standard i ORAL Scan. U ispitivanjima ORAL Standard i ORAL Scan, srednje vrijednosti poboljšanja na obje ljestvice održane su do 12 mjeseci u bolesnika liječenih tofacitinibom.

Trajnost kliničkih odgovora

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

Dokaz postojanosti djelotvornosti s terapijom tofacitinibom do 5 godina također je dobiven iz podataka iz randomiziranog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište, provedenog u bolesnika s RA-om koji su bili u dobi od 50 godina ili stariji, s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim čimbenikom rizika, kao i dovršenog, otvorenog ispitivanja dugoročnog praćenja u trajanju do 8 godina.

Podaci o dugoročnoj kontroliranoj sigurnosti

Ispitivanje ORAL Surveillance (A3921133) bilo je veliko (N=4362) randomizirano, aktivnim komparatorom kontrolirano ispitivanje praćenja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su bili u dobi od 50 godina i stariji te imali najmanje jedan dodatan čimbenik kardiovaskularnog rizika (čimbenici kardiovaskularnog rizika definirani su kao: trenutni pušač, dijagnoza hipertenzije, diabetes mellitus, prijevremena koronarna bolest srca u obiteljskoj anamnezi, bolest koronarnih arterija u anamnezi uključujući postupak revaskularizacije u anamnezi, aortokoronarno premoštenje, infarkt miokarda, zastoj srca, nestabilna angina, akutni koronarni sindrom i prisutnost izvanzglobne bolesti povezane s RA, npr. nodula, Sjögrenovog sindroma, anemije kronične bolesti, plućnih manifestacija). U većine (više od 90 %) bolesnika liječenih tofacitinibom koji su trenutni ili bivši pušači razdoblje tijekom kojeg su pušili trajalo je više od 10 godina s medijanom od 35,0 odnosno 39,0 pušačkih godina. Pri uključivanju u ispitivanje bolesnici su trebali primati stabilnu dozu metotreksata; prilagodba doze bila je dopuštena tijekom ispitivanja.

Bolesnici su bili randomizirani u otvoreno ispitivanje primjene 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili inhibitora TNF-a (inhibitor TNF-a je bio bilo etanercept u dozi od 50 mg primijenjen jedanput tjedno ili adalimumab u dozi od 40 mg primijenjen svaki drugi tjedan) u omjeru 1:1:1. Koprimarne mjere ishoda bile su utvrđene maligne bolesti, izuzimajući NMSC, i utvrđeni veliki kardiovaskularni štetni događaji; kumulativna incidencija i statistička procjena mjera ishoda bile su zaslijepljene. Ispitivanje je bilo pokretano događajima te je ujedno zahtijevalo praćenje najmanje 1500 bolesnika tijekom 3 godine. Ispitivanje primjene 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno bilo je prekinuto kako bi bolesnici prešli na terapiju s 5 mg primijenjenih dva puta dnevno zbog signala događaja venske tromboembolije ovisnog o dozi. Za bolesnike u skupini koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno podaci prikupljeni prije i nakon promjene doze analizirani su u njihovoj inicijalno randomiziranoj terapijskoj skupini.

Ispitivanje nije ispunilo kriterij neinferiornosti za primarnu usporedbu obje doze tofacitiniba zajedno i inhibitora TNF-a jer je gornja granica 95 % CI za omjer hazarda premašila unaprijed određeni kriterij neinferiornosti od 1,8 za utvrđeni veliki kardiovaskularni štetni događaj i utvrđene zloćudne bolesti, isključujući NMSC.

U nastavku su navedeni rezultati za utvrđeni MACE, utvrđene maligne bolesti, isključujući nemelanomski rak kože, i odabrane druge događaje.

Veliki kardiovaskularni štetni događaj (uključujući infarkt miokarda) i venska tromboembolija (VTE)

U bolesnika liječenih tofacitinibom zabilježeno je povećanje infarkta miokarda bez smrtnog ishoda u usporedbi s onima koji su liječeni inhibitorom TNF-a. O dozi ovisna povećana pojava događaja VTE-a

zabilježena je u bolesnika liječenih tofacitinibom, u odnosu na inhibitor TNF-a (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Tablica 13.: Stopa incidencije i omjer hazarda za veliki kardiovaskularni štetni događaj, infarkt miokarda i vensku tromboemboliju

	5 mg tofacitiniba dva puta dnevno	**10 mg tofacitiniba dva puta dnevno[a]**	**Sve doze tofacitiniba[b]**	**Inhibitor TNF-a (TNFi)**
MACE[c]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
IM sa smrtnim ishodom[c]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
IM bez smrtnog ishoda[c]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
VTE[d]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
PE[d]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
DVT[d]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

[a] Skupina koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno obuhvaća podatke o bolesnicima koji su zbog modifikacije ispitivanja prešli s 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
[b] Zajedno 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno i 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
[c] Na temelju događaja koji su se pojavili tijekom liječenja ili unutar 60 dana od prekida liječenja.
[d] Na temelju događaja koji su se pojavili tijekom liječenja ili unutar 28 dana od prekida liječenja.
Kratice: MACE = veliki štetni kardiovaskularni događaji, IM = infarkt miokarda, VTE = venska tromboembolija, PE = plućna embolija, DVT = duboka venska tromboza, TNF = čimbenik nekroze tumora, IR = stopa incidencije, HR = omjer hazarda, CI = interval pouzdanosti, Inf = beskonačnost

Sljedeći prediktivni čimbenici za razvoj infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez smrtnog ishoda) utvrđeni su primjenom multivarijatnog Coxova modela uz odabir unatrag (engl. *backward selection*): dob ≥ 65 godina, muškarac, trenutni ili bivši pušač, anamneza dijabetesa i anamneza bolesti koronarnih arterija (uključujući infarkt miokarda, koronarnu bolest srca, stabilnu anginu pektoris ili zahvate na koronarnoj arteriji) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Maligne bolesti

U bolesnika liječenih tofacitinibom zabilježeno je povećanje malignih bolesti, isključujući NMSC, posebice rak pluća, limfom i povećanje pojave NMSC-a, u usporedbi s onima liječenim inhibitorom TNF-a.

Tablica 14.: Stopa incidencije i omjer hazarda za maligne bolesti[a]

	5 mg tofacitiniba dva puta dnevno	**10 mg tofacitiniba dva puta dnevno[b]**	**Sve doze tofacitiniba[c]**	**Inhibitor TNF-a (TNFi)**
Maligne bolesti, osim NMSC-a				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Rak pluća				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Limfom				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
NMSC				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

[a] Za maligne bolesti, isključujući nemelanomski rak kože, rak pluća i limfom, na temelju događaja do kojih je došlo tijekom liječenja ili nakon prekida liječenja pa do kraja ispitivanja. Za nemelanomski rak kože na temelju događaja koji su se pojavili tijekom liječenja ili unutar 28 dana od prekida liječenja.
[b] Skupina koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno obuhvaća podatke o bolesnicima koji su zbog modifikacije ispitivanja prešli s 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
[c] Zajedno 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno i 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
Kratice: NMSC = nemelanomski rak kože, TNF = čimbenik nekroze tumora, IR = stopa incidencije, HR = omjer hazarda, CI = interval pouzdanosti

Sljedeći prediktivni čimbenici za razvoj malignih bolesti, osim NMSC-a, utvrđeni su primjenom multivarijatnog Coxova modela s odabirom unatrag: dob ≥ 65 godina i trenutni ili bivši pušači (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Smrtnost
Povećana smrtnost zabilježena je u bolesnika liječenih tofacitinibom u usporedbi s inhibitorima TNF-a. Smrtnost je uglavnom bila uzrokovana kardiovaskularnim događajima, infekcijama i malignim bolestima.

Tablica 15: Stopa incidencije i omjer hazarda za smrtnost[a]

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno[b]**	**Sve doze tofacitiniba[c]**	**Inhibitor TNF-a (TNFi)**
Smrtnost (zbog bilo kojeg razloga)				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Smrtonosne infekcije				

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno[b]	Sve doze tofacitiniba[c]	Inhibitor TNF-a (TNFi)
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Smrtonosni CV događaji				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Smrtonosne maligne bolesti				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

[a] Na temelju događaja koji su se pojavili tijekom liječenja ili unutar 28 dana od prekida liječenja.
[b] Ispitivana skupina liječenja dozom od 10 mg tofacitiniba primijenjenom dva puta dnevno uključuje podatke bolesnika koji su prešli iz skupine koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno na 5 mg tofacitiniba dvaput na dan radi izmjene ispitivanja.
[c] Kombinirana primjena 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno i 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
Kratice: TNF = čimbenik nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor*), IR = stopa incidencije (engl. *incidence rate*), HR = omjer hazarda (engl. *hazard ratio*), CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*), CV = kardiovaskularni (engl. *cardiovascular*), Inf = beskonačnost (engl. *infinity*)

Psorijatični artritis
Djelotvornost i sigurnost primjene filmom obloženih tableta tofacitiniba ocijenjeni su u 2 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 provedena u odraslih bolesnika s aktivnim PsA-om (≥ 3 otečena i ≥ 3 osjetljiva zgloba). Bolesnici su morali bolovati od aktivne plak psorijaze na posjetu probira. Primarne mjere ishoda u oba ispitivanja bile su stopa odgovora prema kriteriju ACR20 i promjena u HAQ-DI-u u 3. mjesecu u odnosu na početne vrijednosti.

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

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

primala placebo, prebačeni su u 3. mjesecu na zaslijepljen način na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno te je njihovo liječenje trajalo do 6. mjeseca.

Znakovi i simptomi
Liječenje tofacitinibom dovelo je u 3. mjesecu do značajnih poboljšanja u nekim od znakova i simptoma PsA-a ocijenjenih na temelju odgovora prema kriteriju ACR20, u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Rezultati djelotvornosti za ocijenjene važne ishode prikazani su u Tablici 16.

Tablica 16: Udio (%) bolesnika s PsA-om koji su postigli klinički odgovor i srednju vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost u ispitivanjima OPAL BROADEN i OPAL BEYOND

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

[*] Nominalni $p \leq 0,05$; [**] Nominalni $p < 0,001$; [***] Nominalni $p < 0,0001$ za aktivno liječenje u odnosu na placebo u 3. mjesecu.
Kratice: BSA = površina tijela; ΔLEI = promjena u odnosu na početnu vrijednost prema indeksu entezitisa (engl. *Leeds Enthesitis Index*, LEI); ΔDSS = promjena u odnosu na početnu vrijednost prema ljestvici težine daktilitisa (engl. *Dactylitis Severity Score*, DSS); ACR20/50/70 = poboljšanje od ≥ 20%, 50%, 70% prema kriterijima Američkog reumatološkog društva; csDMARD = konvencionalni sintetski antireumatik koji modificira tijek bolesti; N = broj randomiziranih i liječenih bolesnika; NP = nije primjenjivo budući da nema podataka za liječenje placebom nakon 3. mjeseca zbog prelaska s placeba na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno; s.c. = supkutano (engl. *subcutaneous*); TNFi = inhibitor čimbenika nekroze tumora (engl. *tumour necrosis factor inhibitor*); PASI = indeks zahvaćenosti i težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity index*, PASI); PASI75 = poboljšanje od ≥ 75% prema indeksu PASI.
[a] Neodgovarajući odgovor na najmanje 1 csDMARD zbog izostanka djelotvornosti i/ili zbog nepodnošenja.

[b] Neodgovarajući odgovor na najmanje 1 TNFi zbog izostanka djelotvornosti i/ili zbog nepodnošenja.
[c] Ispitivanje OPAL BEYOND trajalo je 6 mjeseci.
[d] Globalno postignuta statistička značajnost pri $p \leq 0,05$ po unaprijed određenom *step-down* postupku testiranja.
[e] Postignuta statistička značajnost unutar ACR-ovih kategorija (ACR50 i ACR70) pri $p \leq 0,05$ po unaprijed određenom *step-down* postupku testiranja.
[f] Za bolesnike s početnim rezultatom od > 0.
[g] Za bolesnike s početnim rezultatom BSA ≥ 3% i PASI > 0.

U 3. mjesecu i bolesnici prethodno neliječeni inhibitorom TNF-a i bolesnici s neadekvatnim odgovorom na inhibitor TNF-a liječeni s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno imali su značajno veće stope odgovora ACR20 nego bolesnici koji su primali placebo. Ispitivanja dobi, spola, rase, početne aktivnosti bolesti i podtipa PsA-a nisu utvrdila razlike u odgovoru na tofacitinib. Broj bolesnika s mutilirajućim artritisom ili aksijalnom zahvaćenošću bio je premalen da bi omogućio značajnu procjenu. U usporedbi s placebom, statistički značajne stope odgovora prema ACR20 zabilježene su s 5 mg tofacitiniba primjenjivanim dva puta dnevno u oba ispitivanja već u 2. tjednu (prva procjena nakon početka terapije).

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

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

Fizička funkcija i kvaliteta života povezana sa zdravljem
Poboljšanje fizičkih funkcija izmjereno je upitnikom HAQ-DI. U 3. mjesecu u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno poboljšanje fizičkih funkcija ($p \leq 0,05$) u odnosu na početne vrijednosti bilo je veće nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 17).

Tablica 17: Promjena rezultata upitnika HAQ-DI u odnosu na početne vrijednosti u ispitivanjima PsA-a OPAL BROADEN i OPAL BEYOND

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

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

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

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

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

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

U 3. mjesecu u ispitivanjima OPAL BROADEN i OPAL BEYOND stopa bolesnika s odgovorom prema upitniku HAQ-DI (odgovor je definiran kao smanjenje od početne vrijednosti od $\geq 0,35$) iznosila je 53% odnosno 50% u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 31% odnosno 28% u bolesnika koji su primali placebo i 53% u bolesnika koji su primali adalimumab 40 mg supkutano jednom svaka 2 tjedna (samo u ispitivanju OPAL BROADEN).

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

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

Ankilozantni spondilitis

Program kliničkog razvoja za ocjenu djelotvornosti i sigurnosti primjene tofacitiniba uključivao je jedno potvrdno placebom kontrolirano ispitivanje (Ispitivanje AS-I). Ispitivanje AS-I bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje 48-tjednog liječenja koje je obuhvatilo 269 odraslih bolesnika koji su imali neadekvatan odgovor na (neadekvatan klinički odgovor ili nisu podnosili) najmanje 2 nesteroidna protuupalna lijeka. Bolesnici su bili randomizirani i liječeni s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili placebom u trajanju od 16 tjedana zaslijepljenog liječenja te su nakon toga svi bili prebačeni na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno tijekom dodatna 32 tjedna. Bolesnici su imali aktivnu bolest definiranu prema Bath indeksu aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) i rezultatu za bol u leđima (pitanje 2 u BASDAI-u) veći ili jednak 4 unatoč terapiji nesteroidnim protuupalnim lijekovima, kortikosteroidima ili DMARD-ovima.

Približno je 7% odnosno 21% bolesnika istodobno koristilo metotreksat ili sulfasalazin od početka ispitivanja do 16. tjedna. Bolesnici su mogli primati stabilnu nisku dozu peroralnih kortikosteroida (primilo ju je 8,6%) i/ili nesteroidnih protuupalnih lijekova (primilo ju je 81,8%) od početka ispitivanja do 48. tjedna. Dvadeset i dva posto bolesnika imalo je neadekvatan odgovor na 1 ili 2 blokatora TNF-a. Mjera primarnog ishoda bila je procjena udjela bolesnika koji su postigli odgovor ASAS20 u 16. tjednu.

Klinički odgovor

Bolesnici liječeni s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno postigli su veća poboljšanja odgovora ASAS20 i ASAS40 u usporedbi s placebom u 16. tjednu (Tablica 18). Odgovori su se održali od 16. do 48. tjedna u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

Tablica 18: Odgovori ASAS20 i ASAS40 u 16. tjednu, Ispitivanje AS-I

	Placebo (N=136)	5 mg tofacitiniba dva puta dnevno (N=133)	Razlika od placeba (95% CI)
Odgovor ASAS20*, %	29	56	27 (16, 38)**
Odgovor ASAS40*, %	13	41	28 (18, 38)**

* Kontroliran pogreškom tipa I.
** $p < 0,0001$.

Djelotvornost tofacitiniba dokazana je u bolesnika koji nisu prethodno primali biološke antireumatike koji modificiraju tijek bolesti i bolesnika s neadekvatnim odgovorom na TNF (neadekvatan odgovor)/bolesnika s iskustvom primanja bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (adekvatan odgovor) (Tablica 19).

Tablica 19: Odgovori ASAS20 i ASAS40 (%) prema povijesti liječenja u 16. tjednu, Ispitivanje AS-I

Povijest prethodnog liječenja	Mjera ishoda djelotvornosti					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	5 mg tofacitiniba dva puta dnevno N	Razlika od placeba (95% CI)	Placebo N	5 mg tofacitiniba dva puta dnevno N	Razlika od placeba (95% CI)
Bolesnici koji nisu prethodno primali bDMARD-ove	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
TNFi-IR-a ili primjena bDMARD-a (Non-IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = poboljšanje od početne vrijednosti ≥ 20% i povećanje ≥ 1 jedinice u najmanje 3 parametra na ljestvici od 0 do 10 te bez pogoršanja ≥ 20% i ≥ 1 jedinice u preostalim parametrima; ASAS40 = poboljšanje od početne vrijednosti ≥ 40% i ≥ 2 jedinice u najmanje 3 parametra na ljestvici od 0 do 10 te bez ikakvih pogoršanja u preostalim parametrima; bDMARD = biološki antireumatik koji modificira tijek bolesti; CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI); Non-IR = adekvatan odgovor; TNFi-IR = neadekvatan odgovor na inhibitor čimbenika nekroze tumora.

Poboljšanja u komponentama odgovora ASAS i drugim mjerama aktivnosti bolesti u 16. tjednu bila su veća u skupini koja je primala 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo, kako je prikazano u Tablici 20. Poboljšanja su se održala od 16. do 48. tjedna u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

Tablica 20: Komponente ASAS i druge mjere aktivnosti bolesti u 16. tjednu, Ispitivanje AS-I

	Placebo (N=136)		5 mg tofacitiniba dva puta dnevno (N=133)		
	Početna vrijednost (srednja)	16. tjedan (promjena u LSM-u od početne vrijednosti)	Početna vrijednost (srednja)	16. tjedan (promjena u LSM-u od početne vrijednosti)	Razlika od placeba (95% CI)
Komponente ASAS					
– Bolesnikova opća procjena aktivnosti bolesti (0-10)[a,*]	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**
– Ukupna bol u kralješnici (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)		5 mg tofacitiniba dva puta dnevno (N=133)		
	Početna vrijednost (srednja)	**16. tjedan (promjena u LSM-u od početne vrijednosti)**	**Početna vrijednost (srednja)**	**16. tjedan (promjena u LSM-u od početne vrijednosti)**	**Razlika od placeba (95% CI)**
– Upala (0-10)[c,*]	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
Rezultat prema BASDAI-u[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)**

* Kontroliran pogreškom tipa I.
** $p < 0,0001$.
[a] Izmjereno na brojčanoj ocjenskoj ljestvici s 0 = nije aktivna ili nema boli, 10 = vrlo je aktivna ili je prisutna najjača bol.
[b] Bath funkcionalni indeks za ankilozantni spondilitis (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) izmjeren na brojčanoj ocjenskoj ljestvici s 0 = bez teškoća i 10 = neizvedivo.
[c] Upala je srednja vrijednost dvije samoprocjene ukočenosti bolesnika u BASDAI-u.
[d] Ukupan rezultat za BASDAI.
[e] Bath metrološki indeks ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*, BASMI).
[f] C-reaktivni protein visoke osjetljivosti.
[g] Rezultat aktivnosti ankilozantnog spondilitisa s C-reaktivnim proteinom.
LSM = srednja vrijednost procijenjena metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares mean*)

Drugi ishodi povezani sa zdravljem
U 16. tjednu su bolesnici liječeni s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno postigli veća poboljšanja od početnih vrijednosti u ukupnom rezultatu upitnika o kvaliteti života s ankilozantnim spondilitisom (engl. Ankylosing Spondylitis Quality of Life, ASQoL) (-4,0 naspram -2,0) i upitnika Ocjena funkcionalnog statusa u liječenju kronične bolesti - umor (engl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) (6,5 naspram 3,1), u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom ($p < 0,001$). Bolesnici liječeni s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno postigli su u 16. tjednu dosljedna veća poboljšanja od početne vrijednosti u kratkom obliku upitnika o zdravlju verzije 2 (SF-36v2), u komponenti sažetka fizičkog funkcioniranja, u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tofacitiniba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa i ulceroznog kolitisa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene tofacitinib tablete s produljenim oslobađanjem od 11 mg, vršne koncentracije u plazmi dostižu se za 4 sata a poluvijek iznosi približno 6 sati. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postignu se u roku od 48 sati, sa zanemarivom akumulacijom nakon primjene jednom dnevno. Vrijednosti AUC i C_{max} tofacitiniba u stanju dinamičke ravnoteže za tofacitinib tabletu s produljenim oslobađanjem od 11 mg primijenjenu jednom dnevno ekvivalentne su vrijednostima AUC i C_{max} tofacitinib filmom obloženih tableta od 5 mg primijenjenih dva puta dnevno.

Apsorpcija i distribucija

Istodobna primjena tofacitinib tablete s produljenim oslobađanjem od 11 mg s obrocima s visokim udjelom masti nije dovela do promjena u vrijednosti AUC-a, dok se C_{max} povećao za 27 %.

Nakon intravenske primjene, volumen distribucije iznosi 87 l. Približno 40% cirkulirajućeg tofacitiniba vezano je na proteine plazme. Tofacitinib se pretežno veže na albumin i čini se da se ne veže na α1-kiseli glikoprotein. Tofacitinib se distribuira podjednako između crvenih krvnih stanica i plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Klirens tofacitiniba odvija se približno 70% putem metabolizma u jetri i 30% izlučivanjem ishodišnog spoja bubrezima. Metabolizam tofacitiniba prvenstveno je posredovan enzimom CYP3A4 uz manji doprinos CYP2C19. U ispitivanju radioaktivno obilježenim lijekom u ljudi, više od 65% ukupne cirkulirajuće radioaktivnosti pripadalo je nepromijenjenoj djelatnoj tvari, dok se preostalih 35% pripisuje 8 metabolita, pri čemu na svaki otpada manje od 8% ukupne radioaktivnosti. Svi metaboliti su proučavani na animalnim modelima te se pretpostavlja da će njihova potentnost za inhibiciju JAK 1/3 iznositi manje od 10% vrijednosti tofacitiniba. Nije nađen dokaz stereokonverzije na uzorcima u ljudi. Farmakološka aktivnost tofacitiniba pripisuje se ishodišnom spoju. *In vitro* je tofacitinib supstrat MDR1, ali ne i proteina rezistencije raka dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), OATP1B1/1B3 ili OCT1/2.

Farmakokinetika u bolesnika

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

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

Rezultati analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s aktivnim PsA-om ili AS bili su dosljedni onima u bolesnika s RA-om.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Interakcije

Tofacitinib nije ni inhibitor, niti induktor CYP enzima (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4) i nije inhibitor UGT enzima (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7). Tofacitinib nije inhibitor MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ili MRP pri klinički relevantnim koncentracijama.

Usporedba farmakokinetike formulacije tablete s produljenim oslobađanjem i filmom obložene tablete

Tablete tofacitiniba s produljenim oslobađanjem od 11 mg primijenjene jednom dnevno pokazale su se farmakokinetički ekvivalentnim (AUC i C_{max}) filmom obloženim tabletama tofacitiniba od 5 mg primijenjenim dvaput dnevno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

Dokazano je da je tofacitinib teratogen u štakora i kunića te da ima učinke na plodnost ženki štakora (smanjena stopa gravidnosti; smanjenje broja žutih tijela, mjesta implantacije i živućih fetusa; i porast u ranoj resorpciji), okot i peri-/postnatalni razvoj. Tofacitinib nije imao učinaka na mušku plodnost, pokretljivost ili koncentraciju sperme. Tofacitinib se izlučivao u mlijeko ženki štakora u laktaciji u koncentracijama približno dva puta većima od onih u serumu od 1 do 8 sati nakon doze. U ispitivanjima na mladim štakorima i majmunima ni u mužjaka ni ženki nije bilo učinaka na razvoj kosti povezanih s primjenom tofacitiniba kod izloženosti sličnih onoj koja se postiže odobrenim dozama u ljudi.

U ispitivanjima na juvenilnim životinjama nisu opaženi nalazi povezani s tofacitinibom koji ukazuju na veću osjetljivost juvenilne populacije u usporedbi s odraslim životinjama. U ispitivanjima plodnosti

juvenilnih štakora nije bilo dokaza o razvojnoj toksičnosti, nije bilo utjecaja na spolno sazrijevanje, niti je zabilježen dokaz reproduktivne toksičnosti (parenje i plodnost) nakon spolne zrelosti. U jednomjesečnim ispitivanjima mladih štakora i 39-tjednim ispitivanjima mladih majmuna opaženi su učinci tofacitiniba na imunološke i hematološke parametre u skladu s inhibicijom JAK1/3 i JAK2. Ti su učinci bili reverzibilni i u skladu s onima koji su također opaženi kod odraslih životinja pri sličnoj izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

sorbitol (E420)
hidroksietilceluloza
kopovidon
magnezijev stearat

Film-ovojnica

celulozaacetat
hidroksipropilceluloza (E463)
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
triacetin
željezov oksid, crveni (E172)

Tinta za označavanje

šelak (E904)
amonijev hidroksid (E527)
propilenglikol (E1520)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim čepom sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 30 ili 90 tableta s produljenim oslobađanjem i 2 sredstva za sušenje u obliku silika gela.

Blisteri od aluminijske folije s podlogom od aluminijske folije/PVC-a, koji sadrže 7 tableta s produljenim oslobađanjem. Jedno pakiranje sadrži 28 ili 91 tabletu s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. ožujka 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 4. ožujka 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 1 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne otopine sadrži 1 mg tofacitiniba u obliku tofacitinibcitrata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedan ml oralne otopine sadrži 2,39 mg propilenglikola.

Jedan ml oralne otopine sadrži 0,9 mg natrijeva benzoata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tofacitinib je indiciran za liječenje aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis i prošireni oligoartritis pozitivan [RF+] ili negativan [RF-] na reumatoidni faktor) i juvenilnog psorijatičnog artritisa (PsA) u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih s neodgovarajućim odgovorom na prethodnu terapiju antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD-ovi).

Tofacitinib se može primijeniti u kombinaciji s metotreksatom (MTX) ili kao monoterapija u slučaju nepodnošenja MTX-a ili kada nastavak liječenja MTX-om nije prikladan.

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Tofacitinib se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s MTX-om.

Preporučena doza u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih temelji se na sljedećim kategorijama tjelesne težine:

Tablica 1: Doza tofacitiniba za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i juvenilnim PsA-om u dobi od dvije godine i starije

Tjelesna težina (kg)	Režim doziranja
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml oralne otopine) dvaput na dan
20 - < 40	4 mg (4 ml oralne otopine) dvaput na dan
≥ 40	5 mg (5 ml oralne otopine ili 5 mg filmom obložene tablete) dvaput na dan

Bolesnici tjelesne težine ≥ 40 kg liječeni tofacitinibom u dozi od 5 ml oralne otopine dvaput na dan možda će prijeći na tofacitinib filmom obložene tablete od 5 mg dvaput na dan. Bolesnicima tjelesne težine < 40 kg ne može se promijeniti terapija iz oralne otopine tofacitiniba u filmom obložene tablete.

Prilagodba doze

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

Privremeni i trajni prekid doziranja

Dostupni podaci pokazuju da se kliničko poboljšanje opaža unutar 18 tjedana od početka liječenja tofacitinibom. Nastavak terapije treba pažljivo preispitati kod bolesnika koji u tom vremenskom razdoblju ne pokazuje kliničko poboljšanje.

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

Prekid doziranja može biti potreban za zbrinjavanje o dozi ovisnih odstupanja u laboratorijskim nalazima uključujući limfopeniju, neutropeniju i anemiju. Kako je opisano u Tablicama 2, 3 i 4 u nastavku, preporuke za privremeni prekid doziranja ili trajni prekid liječenja su napravljene s obzirom na težinu poremećaja vrijednosti laboratorijskih nalaza (vidjeti dio 4.4).

Preporuča se ne započinjati doziranje u pedijatrijskih bolesnika čiji je apsolutan broj limfocita (engl. *absolute lymphocyte count*, ALC) manji od 750 stanica/mm^3.

Tablica 2: Nizak apsolutni broj limfocita

Nizak apsolutni broj limfocita (ALC) (vidjeti dio 4.4)	
Laboratorijska vrijednost (broj stanica/mm^3)	**Preporuka**
ALC veći ili jednak 750	Dozu treba održati.
ALC 500-750	Kod perzistirajućeg (2 uzastopna rezultata u tom rasponu kod rutinskog testiranja) smanjenja u tom rasponu, doziranje treba sniziti ili prekinuti dok ALC ne bude veći od 750. U bolesnika koji uzimaju 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, doziranje treba privremeno prekinuti. Kad je ALC veći od 750, nastaviti s liječenjem kako je klinički primjereno.
ALC manji od 500	Ako je laboratorijska vrijednost potvrđena ponovljenim testiranjem unutar 7 dana, doziranje treba prekinuti.

Preporuča se ne započinjati doziranje u pedijatrijskih bolesnika čiji je apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od 1200 stanica/mm^3.

Tablica 3: Nizak apsolutni broj neutrofila

Nizak apsolutni broj neutrofila (ABN) (vidjeti dio 4.4)	
Laboratorijska vrijednost (broj stanica/mm^3)	**Preporuka**
ABN veći od 1000	Dozu treba održati.
ABN 500 – 1000	Kod perzistirajućeg smanjenja (2 uzastopna rezultata u tom rasponu kod rutinskog testiranja) u ovom rasponu, doziranje treba sniziti ili prekinuti sve dok ABN ne bude veći od 1000. U bolesnika koji uzimaju 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, doziranje treba privremeno prekinuti. Kad je ABN veći od 1000, nastaviti s liječenjem kako je klinički primjereno.
ABN manji od 500	Ako je laboratorijska vrijednost potvrđena ponovljenim testiranjem unutar 7 dana, doziranje treba prekinuti.

Preporuča se ne započinjati doziranje u pedijatrijskih bolesnika u kojih je razina hemoglobina manja od 10 g/dl.

Tablica 4: Niska razina hemoglobina

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

Interakcije

U bolesnika koji primaju snažne inhibitore citokroma P450 (CYP) 3A4 (npr. ketokonazol) i u bolesnika koji istodobno primaju jedan ili više lijekova čija primjena rezultira umjerenom inhibicijom CYP3A4, kao i potentnom inhibicijom CYP2C19 (npr. flukonazol), ukupnu dnevnu dozu kod koje se 5 mg filmom obložena tableta ili ekvivalent po tjelesnoj težini dozira dva puta dnevno treba sniziti na primjenu 5 mg filmom obložene tablete jedanput na dan ili ekvivalenta po težini jedanput na dan (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost oralne otopine tofacitiniba nije utvrđena u starijih osoba.

Oštećenje funkcije jetre

Tablica 5: Prilagodba doze kod oštećenja funkcije jetre

Stupanj oštećenja funkcije jetre	**Klasifikacija**	**Prilagodba doze kod oštećenja funkcije jetre za oralnu otopinu**
Blago	Child Pugh A	Prilagodba doze nije potrebna.
Umjereno	Child Pugh B	Dozu treba sniziti na 5 mg ili ekvivalent po tjelesnoj težini jednom dnevno kada indicirana doza u slučaju normalne funkcije jetre iznosi 5 mg ili ekvivalent po težini dva puta dnevno (vidjeti dio 5.2).
Teško	Child Pugh C	Tofacitinib se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Tablica 6: Prilagodba doze kod oštećenja funkcije bubrega

Stupanj oštećenja funkcije bubrega	**Klirens kreatinina**	**Prilagodba doze kod oštećenja funkcije bubrega za oralnu otopinu**
Blago	50 – 80 ml/min	Prilagodba doze nije potrebna.
Umjereno	30 – 49 ml/min	Prilagodba doze nije potrebna.
Teško (uključujući bolesnike na hemodijalizi)	< 30 ml/min	Dozu treba sniziti na 5 mg ili ekvivalent po tjelesnoj težini jednom dnevno kada indicirana doza u slučaju normalne funkcije bubrega iznosi 5 mg ili ekvivalent po težini dva puta dnevno. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega moraju ostati na sniženoj dozi čak i nakon hemodijalize (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija (djeca mlađa od 2 godine)

Sigurnost i djelotvornost tofacitiniba u djece u dobi mlađoj od 2 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Oralna otopina tofacitiniba treba se primjenjivati pomoću priloženog nastavka za bocu koji se utisne u grlo boce i štrcaljke za usta.

Tofacitinib se uzima peroralno, s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tofacitinib se treba koristiti samo ako prikladne terapijske alternative nisu dostupne u bolesnika: -u dobi od 65 godina i starijih; -koji u anamnezi imaju aterosklerotičnu kardiovaskularnu bolest ili druge čimbenike kardiovaskularnog rizika (kao što su trenutni pušači ili bivši dugotrajni pušači); -s čimbenicima rizika za pojavu maligne bolesti (npr. trenutna maligna bolest ili maligna bolest u anamnezi)

Kombinacija s drugim terapijama

Tofacitinib u tom smislu nije ispitivan i treba izbjegavati njegovu upotrebu u kombinaciji s biološkim lijekovima poput antagonista TNF, antagonista interleukina (IL)-1R, antagonista IL-6R, monoklonskih protutijela anti-CD20, antagonista IL-17, antagonista IL-12/IL-23, anti-integrina, selektivnih modulatora kostimulacije i potentnih imunosupresiva poput azatioprina, 6-merkaptopurina, ciklosporina i takrolimusa zbog mogućnosti povećane imunosupresije i povećanog rizika od infekcije.

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

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

Venska tromboembolija

U bolesnika koji su uzimali tofacitinib zabilježeni su ozbiljni događaji venske tromboembolije, uključujući plućnu emboliju, od kojih su neki imali smrtni ishod, cerebralnu vensku sinusnu trombozu te duboku vensku trombozu (vidjeti Tablicu 7 u dijelu 4.8). Povećan rizik od pojave venske tromboembolije koji ovisi o dozi zabilježen je kod tofacitiniba u usporedbi s inhibitorima TNF-a u randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište provedenom u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

U *post hoc* eksploracijskoj analizi u sklopu ovog ispitivanja, kod bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju, pojave naknadnih venskih tromboembolija opažale su se češće u bolesnika liječenih tofacitinibom koji su u 12. mjesecu liječenja imali razinu D-dimera ≥ 2 × GGN naspram bolesnika koji su imali razinu D-dimera < 2 × GGN; to nije bilo očito kod bolesnika liječenih inhibitorom TNF-a. Interpretacija je ograničena zbog malog broja događaja venske tromboembolije i ograničene dostupnosti testa D-dimera (procjena je obavljena samo na početku ispitivanja, u 12. mjesecu i na kraju ispitivanja). U bolesnika koji nisu imali vensku tromboemboliju tijekom ispitivanja, srednje razine D-dimera su se značajno smanjile u 12. mjesecu u odnosu na početak ispitivanja u svim ispitivanim skupinama. Međutim, razine D-dimera ≥ 2 × GGN u 12. mjesecu opažene su u približno 30 % bolesnika bez naknadnih događaja venske tromboembolije, što ukazuje na ograničenu specifičnost pretrage D-dimera u ovom ispitivanju.

U bolesnika s čimbenicima kardiovaskularnog rizika ili čimbenicima rizika od pojave maligne bolesti (vidjeti također dio 4.4 „Veliki kardiovaskularni štetni događaji (uključujući infarkt miokarda)“ i „Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaj“) tofacitinib se treba koristiti samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.

Tofacitinib se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s čimbenicima rizika od pojave VTE-a, osim čimbenika rizika od pojave velikih kardiovaskularnih štetnih događaja ili maligne bolesti. Čimbenici rizika za vensku tromboemboliju, osim čimbenika rizika od pojave velikih kardiovaskularnih štetnih događaja ili maligne bolesti, uključuju prethodnu vensku tromboemboliju, bolesnike koji će biti podvrgnuti većem kirurškom zahvatu, imobilizaciju, primjenu kombiniranih hormonskih kontraceptiva ili hormonske nadomjesne terapije i naslijeđeni poremećaj koagulacije. Tijekom liječenja

tofacitinibom potrebno je periodički ponovno procijeniti bolesnike kako bi se utvrdile moguće promjene u riziku za vensku tromboemboliju.

Za bolesnike s reumatoidnim artritisom s poznatim čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju potrebno je razmotriti pretrage razina D-dimera nakon približno 12 mjeseci liječenja. Ako je rezultat testa D-dimera ≥ 2 × GGN, potrebno je potvrditi da kliničke koristi nadilaze rizike prije donošenja odluke o nastavku liječenja tofacitinibom.

Potrebno je odmah pregledati bolesnike sa znakovima i simptomima venske tromboembolije i prekinuti primjenu tofacitiniba u bolesnika sa sumnjom na vensku tromboemboliju, bez obzira na dozu ili indikaciju.

Tromboza retinalne vene

U bolesnika liječenih tofacitinibom prijavljena je tromboza retinalne vene (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da odmah zatraže liječničku pomoć u slučaju da primijete simptome koji ukazuju na trombozu retinalne vene.

Ozbiljne infekcije

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

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

Rizike i koristi liječenja treba razmotriti prije početka liječenja tofacitinibom u bolesnika:
- s rekurentnim infekcijama,
- s anamnezom ozbiljne ili oportunističke infekcije,
- koji su boravili ili putovali u područja s endemskom mikozom,
- koji imaju osnovnu bolest zbog koje mogu biti skloniji infekciji.

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

S obzirom da općenito postoji veća incidencija infekcija u starijih osoba i u dijabetičkoj populaciji, potreban je oprez u liječenju starijih bolesnika i bolesnika s dijabetesom (vidjeti dio 4.8). U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih smije se primijeniti tofacitinib samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative (vidjeti dio 5.1).

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

Tuberkuloza

Rizike i koristi liječenja treba uzeti u obzir prije započinjanja liječenja tofacitinibom u bolesnika koji su:
- bili izloženi tuberkulozi
- prebivali ili putovali u područja s endemskom tuberkulozom.

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

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

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

Reaktivacija virusa

Reaktivacija virusa i slučajevi reaktivacije herpes virusa (primjerice, herpes zoster) zabilježeni su u bolesnika koji primaju tofacitinib (vidjeti dio 4.8).

Čini se da je u bolesnika liječenih tofacitinibom rizik od herpes zostera veći u:

- japanskih ili korejskih bolesnika
- bolesnika u kojih je apsolutni broj limfocita manji od 1000 stanica/mm^3 (vidjeti dio 4.2)
- bolesnika s kroničnim oblikom RA koji su prethodno primili dva ili više bioloških antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARD-ova).

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

Prijavljen je najmanje jedan potvrđeni slučaj progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali tofacitinib u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište. PML može biti smrtonosan i treba se razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi u imunosuprimiranih bolesnika s novonastalim ili pogoršavajućim postojećim neurološkim simptomima.

Veliki kardiovaskularni štetni događaji (uključujući infarkt miokarda)

U bolesnika koji uzimaju tofacitinib zabilježeni su veliki kardiovaskularni štetni događaji (engl. *Major adverse cardiovascular events*, MACE).

U randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište je u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, kod primjene tofacitiniba uočena povećana incidencija infarkta miokarda u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, bolesnika koji su trenutni pušači ili bivši dugotrajni pušači i u bolesnika s aterosklerotičnim kardiovaskularnim bolestima u anamnezi ili drugim čimbenicima kardiovaskularnog rizika tofacitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative (vidjeti dio 5.1).

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaj

Tofacitinib može utjecati na obranu domaćina od malignih bolesti.

U randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište je u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, kod primjene tofacitiniba primijećena povećana incidencija malignih bolesti, osobito NMSC-a, raka pluća i limfoma, u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

NMSC, rak pluća i limfom u bolesnika liječenih tofacitinibom opaženi su i u drugim kliničkim ispitivanjima, kao i nakon stavljanja lijeka u promet.

Druge maligne bolesti u bolesnika liječenih tofacitinibom opažene su u kliničkim ispitivanjima, kao i nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući, među ostalim, rak dojke, melanom, rak prostate i rak gušterače.

U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, bolesnika koji su trenutni pušači ili bivši dugotrajni pušači i bolesnika s drugim čimbenicima rizika od malignih bolesti (npr. postojeća maligna bolest ili maligna bolest u anamnezi, osim uspješno liječenog nemelanomskog raka kože) tofacitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative (vidjeti dio 5.1). U svih bolesnika, osobito onih koji imaju povećani rizik od raka kože, preporučuju se periodični pregledi kože (vidjeti Tablicu 7 u dijelu 4.8).

Intersticijska bolest pluća

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

Gastrointestinalne perforacije

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

Frakture

U bolesnika liječenih tofacitinibom opažene su frakture.

Tofacitinib treba koristiti s oprezom u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za nastanak fraktura, kao što su stariji bolesnici, bolesnice i bolesnici koji koriste kortikosteroide, bez obzira na indikaciju i doziranje.

Jetreni enzimi

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

Preosjetljivost

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi preosjetljivosti povezane s primjenom tofacitiniba. Alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju; došlo je do pojave

ozbiljnih reakcija. U slučaju nastanka bilo koje ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, potrebno je odmah prestati s uzimanjem tofacitiniba.

Laboratorijski parametri

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

Neutrofili
U usporedbi s placebom, liječenje tofacitinibom bilo je povezano s povećanom incidencijom neutropenije (manje od 2000 stanica/m^3). Ne preporučuje se započeti liječenje tofacitinibom u bolesnika čiji je ABN manji od 1000 stanica/mm^3 i u pedijatrijskih bolesnika čiji je ABN manji od 1200 stanica/mm^3. ABN treba nadzirati na početku liječenja, nakon 4 do 8 tjedana liječenja te nakon toga svaka 3 mjeseca. Za preporučene izmjene doze na temelju ABN vidjeti dio 4.2.

Hemoglobin
Liječenje tofacitinibom bilo je povezano sa smanjenjem razine hemoglobina. Ne preporučuje se započeti liječenje tofacitinibom u odraslih bolesnika u kojih je razina hemoglobina manja od 9 g/dl i u pedijatrijskih bolesnika u kojih je razina hemoglobina manja od 10 g/dl. Hemoglobin treba nadzirati na početku liječenja, nakon 4 do 8 tjedana liječenja te nakon toga svaka 3 mjeseca. Za preporučene izmjene doze na temelju razine hemoglobina vidjeti dio 4.2.

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

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog dijabetesa

U bolesnika koji primaju lijek za dijabetes prijavljena je hipoglikemija nakon uvođenja tofacitiniba. U slučaju pojave hipoglikemije može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika.

Cijepljenja

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

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

Cijepljenje živim cjepivima treba provesti najmanje 2 tjedna, a poželjno 4 tjedna prije početka liječenja tofacitinibom ili prema trenutnim smjernicama za cijepljenje obzirom na primjenu

imunomodulatornih lijekova. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivima u bolesnika koji primaju tofacitinib.

Sadržaj pomoćnih tvari

Propilenglikol
Ovaj lijek sadrži 2,39 mg propilenglikola u jednom ml.

Primjeri izloženosti propilenglikolu na osnovi dnevnih doza (vidjeti dio 4.2) su kako slijedi:
- lijek XELJANZ 1 mg/ml oralna otopina primijenjen u dozi od 3,2 mg dva puta dnevno djetetu težine od 10 kg do <20 kg rezultira izloženošću propilenglikolu od 1,53 mg/kg/dan.
- lijek XELJANZ 1 mg/ml oralna otopina primijenjen u dozi od 4 mg dva puta dnevno djetetu težine od 20 kg do <40 kg rezultira izloženošću propilenglikolu od 0,96 mg/kg/dan.
- lijek XELJANZ 1 mg/ml oralna otopina primijenjen u dozi od 5 mg dva puta dnevno djetetu težine od ≥40 kg rezultira izloženošću propilenglikolu od 0,60 mg/kg/dan.

Natrijev benzoat
Ovaj lijek sadrži 0,9 mg natrijeva benzoata u jednom ml.

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

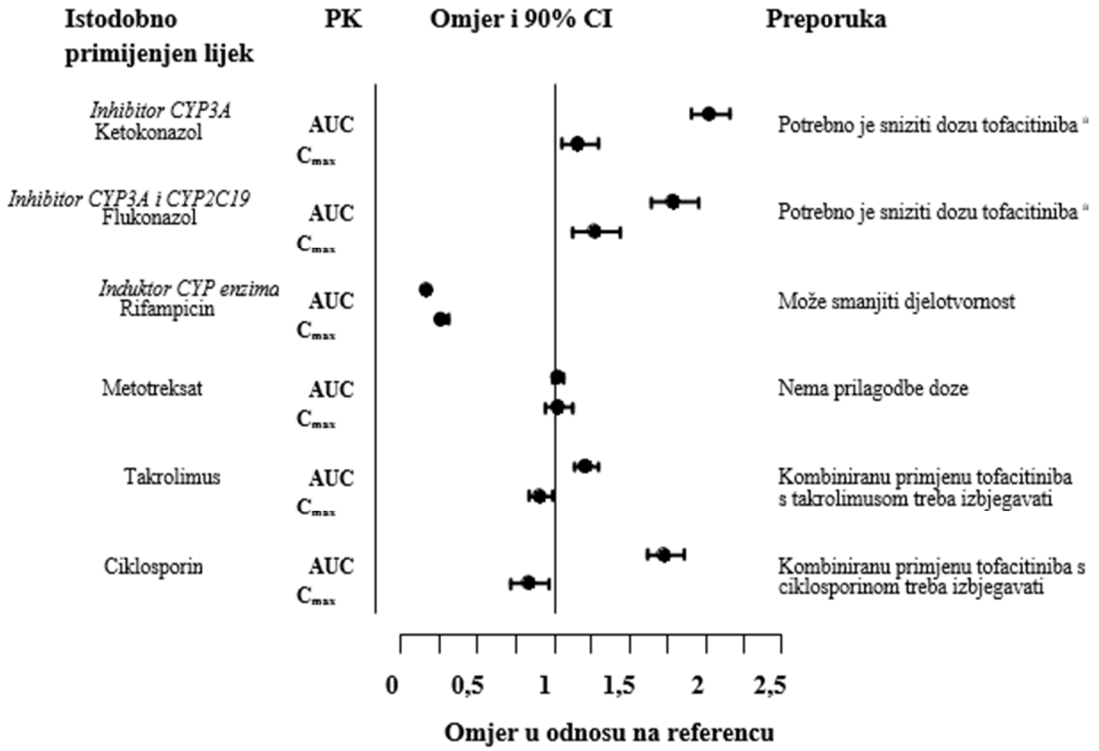
Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku tofacitiniba

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

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

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

Slika 1. Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku (PK) tofacitiniba



Napomena: Referentna skupina je primjena samo tofacitiniba.

[a] U bolesnika koji dva puta dnevno primaju 5 mg ili oralnu otopinu tofacitiniba u ekvivalentnoj dozi određenoj prema tjelesnoj težini, dozu tofacitiniba treba sniziti na jednu dnevnu primjenu 5 mg filmom obložene tablete ili oralne otopine tofacitiniba u ekvivalentnoj dozi određenoj prema tjelesnoj težini (vidjeti dio 4.2).

Utjecaj tofacitiniba na farmakokinetiku drugih lijekova

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

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

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

Dojenje

Na temelju objavljenih podataka, tofacitinib se izlučuje u majčino mlijeko. Prema objavljenoj literaturi i podacima dobivenim iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, učinci tofacitiniba na dojenče nisu poznati, a dostupni podaci ograničeni su na mali broj slučajeva sa štetnim događajima koji nisu uzročno-posljedično povezani. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Kao mjera opreza, primjena tofacitiniba je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Reumatoidni artritis
Najčešće ozbiljne nuspojave bile su ozbiljne infekcije (vidjeti dio 4.4). U ispitivanju dugoročne sigurnosti za cjelokupnu izloženu populaciju, najčešće ozbiljne infekcije prijavljene uz tofacitinib bile su pneumonija (1,7 %), herpes zoster (0,6 %), infekcija urinarnog trakta (0,4 %), celulitis (0,4 %), divertikulitis (0,3 %) i apendicitis (0,2 %). Među oportunističkim infekcijama, TBC i ostale mikobakterijske infekcije, kriptokokna infekcija, histoplazmoza, ezofaringealna kandidijaza, multidermatomski herpes zoster, infekcija citomegalovirusom, infekcija BK virusom i listerioza bile su prijavljene uz tofacitinib. Neki su bolesnici imali kliničku sliku više diseminirane nego lokalizirane bolesti. Mogu se javiti i druge ozbiljne infekcije koje nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima (npr. kokcidioidomikoza).

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom prva 3 mjeseca u dvostruko slijepim, placebom ili MTX-om kontroliranim kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja (3,9 %), infekcije gornjeg respiratornog trakta (3,8 %), virusna infekcija gornjeg respiratornog trakta (3,3 %), proljev (2,9 %), mučnina (2,7 %) i hipertenzija (2,2 %).

Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava tijekom prva 3 mjeseca dvostruko slijepog, placebom ili MTX-om kontroliranog ispitivanja, iznosio je 3,8% u bolesnika koji su uzimali tofacitinib. Najčešće infekcije koje su rezultirale prekidom liječenja tijekom prva 3 mjeseca u kontroliranim kliničkim ispitivanjima bile su herpes zoster (0,19 %) i pneumonija (0,15 %).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u tablici u nastavku dobivene su iz kliničkih ispitivanja na odraslim bolesnicima s RA-om, PsA-om i UC-om te su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti koje su definirane na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 7: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Pneumonija Influenca Herpes zoster Infekcija urinarnog trakta Sinusitis Bronhitis Nazofaringitis Faringitis	Tuberkuloza Divertikulitis Pijelonefritis Celulitis Herpes simplex Virusni gastroenteritis Virusna infekcija	Sepsa Urosepsa Diseminirana tuberkuloza Bakterijemija Pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jirovecii* Pneumokokna pneumonija Bakterijska pneumonija Infekcija citomegalovirusom Bakterijski artritis	Tuberkuloza središnjeg živčanog sustava Kriptokokni meningitis Nekrotizirajući fasciitis Encefalitis Stafilokokna bakterijemija Infekcija kompleksom *Mycobacterium avium* Atipična mikobakterijska infekcija	
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Rak pluća Nemelanomski rak kože	Limfom		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Limfopenija Anemija	Leukopenija Neutropenija			
Poremećaji imunološkog sustava					Preosjetljivost*, Angioedem*, Urtikarija*
Poremećaji metabolizma i prehrane		Dislipidemija Hiperlipidemija Dehidracija			
Psihijatrijski poremećaji		Insomnija			
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Parestezija			
Srčani poremećaji		Infarkt miokarda			
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija	Venska tromboembolija**			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Dispneja Kongestija sinusa			
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu Povraćanje Proljev Mučnina Gastritis Dispepsija				

Klasifikacija organskih sustava	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji jetre i žuči		Steatoza jetre Povišene vrijednosti jetrenih enzima Povišene vrijednosti transaminaza Povišena vrijednost gamaglutamil transferaze	Abnormalne vrijednosti pretraga jetrene funkcije		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Akne	Eritem Pruritus			
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	Oticanje zglobova Tendonitis	Mišićno-koštana bol		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Periferni edem	Pireksija Umor			
Pretrage	Porast kreatinin fosfokinaze u krvi	Povišena vrijednost kreatinina u krvi Povišena vrijednost kolesterola u krvi Povišena vrijednost lipoproteina niske gustoće Povećanje tjelesne težine			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Istegnuće ligamenta Istegnuće mišića			

*Podaci iz spontanog prijavljivanja
**Venska tromboembolija uključuje plućnu emboliju, duboku vensku trombozu, trombozu retinalne vene i cerebralnu vensku sinusnu trombozu

Opis odabranih nuspojava

Venska tromboembolija

Reumatoidni artritis
U velikom (N=4362), randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište je u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 i više godina, koji su imali najmanje jedan dodatni čimbenik kardiovaskularnog rizika, venska tromboembolija zabilježena u povećanoj incidenciji ovisnoj o dozi u bolesnika liječenih tofacitinibom u usporedbi s liječenjem inhibitorima TNF-a (vidjeti dio 5.1). Većina ovih događaja bili su ozbiljni i neki su imali za posljedicu smrtni ishod. Stope incidencije (95% CI) plućne embolije kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,17 (0,08 – 0,33), 0,50 (0,32 – 0,74) odnosno 0,06 (0,01 – 0,17) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina. U usporedbi s inhibitorima TNF-a omjer hazarda za plućnu emboliju iznosio je 2,93 (0,79 – 10,83) i 8,26 (2,49;

27,43) za 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno odnosno 10 mg tofacitinib dva puta dnevno (vidjeti dio 5.1). Većina bolesnika (97 %) liječenih tofacitinibom, u kojih je opažena plućna embolija, imala je čimbenike rizika za pojavu venske tromboembolije.

Infekcije (općenito)

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

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

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

Ozbiljne infekcije

Reumatoidni artritis
U 6-mjesečnim i 24-mjesečnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima, stopa ozbiljnih infekcija u skupini koja je primala tofacitinib u monoterapiji u dozi od 5 mg dva puta dnevno bila je 1,7 bolesnika s događajem na 100 bolesnik-godina. U skupini koja je primala tofacitinib u monoterapiji u dozi od 10 mg dva puta dnevno stopa je bila 1,6 bolesnika s događajem na 100 bolesnik-godina, za placebo je stopa bila 0 događaja na 100 bolesnik-godina, a za skupinu koja je primala MTX stopa je bila 1,9 bolesnika s događajem na 100 bolesnik-godina.

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

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

U velikom (N=4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s RA-om, koji su imali 50 ili više godina i najmanje jedan dodatni čimbenik kardiovaskularnog rizika, zabilježeno je o dozi ovisno povećanje u pojavi ozbiljnih infekcija kod primjene tofacitiniba, u odnosu na inhibitore TNF-a (vidjeti dio 4.4).

Stope incidencije (95% CI) za ozbiljne infekcije kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) odnosno 2,44 (2,02; 2,92) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina. U usporedbi s inhibitorima

TNF-a, omjer hazarda za ozbiljne infekcije iznosio je 1,17 (0,92; 1,50) i 1,48 (1,17; 1,87) za 10 mg tofacitiniba primijenjenih dva puta dnevno odnosno 5 mg tofacitiniba primijenjenih dva puta dnevno.

Reaktivacija virusa

Bolesnici liječeni tofacitinibom, koji su Japanci ili Korejci, bolesnici s dugotrajnim RA koji su prethodno primili dva ili više bioloških DMARD-ova, bolesnici u kojih je apsolutni broj limfocita manji od 1000 stanica/mm^3 ili bolesnici liječeni s 10 mg dva puta dnevno mogu biti u većem riziku od herpes zostera (vidjeti dio 4.4).

U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište, provedenom u bolesnika s RA-om liječenih tofacitinibom koji su bili u dobi od 50 godina ili stariji, s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim čimbenikom rizika, opažen je porast broja događaja herpes zostera, u usporedbi s bolesnicima liječenim inhibitorima TNF-a. Stope incidencije (95 % CI) herpes zostera uz tofacitinib primijenjen u dozi od 5 mg dva puta dnevno, tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno i inhibitore TNF-a iznosile su 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) odnosno 1,18 (0,90; 1,52) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina.

Laboratorijske pretrage

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

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

Potvrđeni ALC manji od 750/mm^3 bio je povezan s povećanom incidencijom ozbiljnih infekcija (vidjeti dio 4.4).

Neutrofili
U kontroliranim kliničkim ispitivanjima RA-a potvrđen je pad ABN-a ispod 1000 stanica/mm^3 u 0,08% bolesnika, sveukupno za bolesnike liječene s 5 mg dva puta dnevno i 10 mg dva puta dnevno. Ni u jednoj od ispitivanih skupina nije zabilježeno potvrđeno smanjenje ABN-a ispod 500 stanica/mm^3. Nije bilo jasne povezanosti između neutropenije i pojave ozbiljnih infekcija.

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

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

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

U ispitivanju RA-a faze 3 uz monoterapiju (0 – 24 mjeseci) (ispitivanje VI, vidjeti dio 5.1), porast ALT-a veći od 3 x GGN zabilježen je u 7,1%, 3,0% odnosno 3,0% bolesnika koji su primali MTX,

5 mg tofacitiniba, odnosno 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno. U ovom ispitivanju porast AST-a veći od 3 x GGN zabilježen je u 3,3%, 1,6% odnosno 1,5% bolesnika koji su primali MTX, 5 mg tofacitiniba, odnosno 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

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

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

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

U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište, provedenom u bolesnika s RA-om koji su bili u dobi od 50 godina ili stariji, s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim čimbenikom rizika, opažen je porast ALT-a veći ili jednak 3 x GGN u 6,01 %, 6,54 % i 3,77 % bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno odnosno inhibitore TNF-a. Porast AST-a veći ili jednak 3 x GGN opažen je u 3,21 %, 4,57 % i 2,38 % bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno odnosno inhibitore TNF-a.

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

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

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

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

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

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

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

U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište, provedenom u bolesnika s RA-om koji su bili u dobi od 50 godina ili stariji, s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim čimbenikom rizika, promjene u lipidnim parametrima od početka ispitivanja do 24. mjeseca sažeto su navedene u nastavku:

- Srednja vrijednost LDL kolesterola porasla je u 12. mjesecu za 13,80 %, 17,04 % i 5,50 % u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno odnosno inhibitor TNF-a. U 24. mjesecu porast je iznosio 12,71 %, 18,14 % odnosno 3,64 %,
- Srednja vrijednost HDL kolesterola porasla je u 12. mjesecu za 11,71 %, 13,63 % i 2,82 % u bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno odnosno inhibitor TNF-a. U 24. mjesecu porast je iznosio 11,58 %, 13,54 % odnosno 1,42 %.

Infarkt miokarda

Reumatoidni artritis
U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, stope incidencije (95 % CI) za infarkt miokarda bez smrtnog ishoda kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) odnosno 0,16 (0,07; 0,31) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina. Zabilježeno je nekoliko infarkta miokarda sa smrtnim ishodom, pri čemu su stope u bolesnika liječenih tofacitinibom bile slične onima u bolesnika koji su liječeni inhibitorima TNF-a (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). U ispitivanju je bilo potrebno pratiti najmanje 1500 bolesnika tijekom 3 godine.

Maligne bolesti, osim NMSC-a

Reumatoidni artritis
U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, stope incidencije (95 % CI) za rak pluća kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) odnosno 0,13 (0,05; 0,26) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). U ispitivanju je bilo potrebno pratiti najmanje 1500 bolesnika tijekom 3 godine.

Stope incidencije (95 % CI) za limfom kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) odnosno 0,02 (0,00; 0,10) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i juvenilni PsA
Nuspojave u bolesnika s JIA-om u programu kliničkog razvoja bile su dosljedne po vrsti i učestalosti onima koje su viđene kod odraslih bolesnika s RA-om, osim nekih infekcija (gripa, faringitis, sinusitis, virusna infekcija) i gastrointestinalnih ili općih poremećaja (bolovi u trbuhu, mučnina, povraćanje, pireksija, glavobolja, kašalj), koji su bili češći u pedijatrijskoj populaciji oboljeloj od JIA. MTX je bio najčešći istodobno primijenjivani csDMARD (1. dana, 156 od 157 bolesnika na csDMARD-ovima uzelo je MTX), nema dovoljno podataka o sigurnosnom profilu tofacitiniba kada se primjenjuje istodobno s bilo kojim drugim csDMARD-ovima.

Infekcije
U dvostruko slijepom dijelu pivotalnog ispitivanja Faze 3 (Ispitivanje JIA-I) infekcija je bila najčešće prijavljivana nuspojava (44,3 %). Infekcije su uglavnom bile blage do umjerene težine.

U integriranoj populaciji za analizu sigurnosti, 7 bolesnika imalo je ozbiljne infekcije tijekom liječenja tofacitinibom u izvještajnom razdoblju (do 28 dana nakon posljednje doze ispitivanog lijeka), što predstavlja stopu incidencije od 1,92 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina: upala pluća, epiduralni empijem (sa sinusitisom i subperiostalnim apscesom), pilonidalna cista, upala slijepog crijeva, pijelonefritis uzrokovan *Escherichiom*, apsces ekstremiteta i infekcija urinarnog trakta.

U integriranoj populaciji za analizu sigurnosti, 3 bolesnika su unutar izvještajnog razdoblja imala događaje herpes zostera koji nisu bili ozbiljni, a što je davalo stopu od 0,82 bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina. Jedan (1) dodatni bolesnik imao je ozbiljni slučaj herpes zostera izvan izvještajnog razdoblja.

Hepatički događaji

Bolesnici u pivotalnom ispitivanju JIA morali su imati razine AST-a i ALT-a manje od 1,5-struke vrijednosti gornje granice normale da bi bili prihvatljivi za pristupanje ispitivanju. U integriranoj populaciji za analizu sigurnosti bila su 2 bolesnika s povišenim vrijednostima ALT-a ≥3-struko većim od GGN-a tijekom 2 uzastopna posjeta. Nijedan događaj nije ispunio kriterije Hyovog zakona. Oba su bolesnika bila na pozadinskoj terapiji MTX-om, a svaki se događaj povukao nakon prekida liječenja MTX-om i trajnog ukidanja tofacitiniba.

Laboratorijske pretrage

Promjene u rezultatima laboratorijskih pretraga u bolesnika s JIA-om u programu kliničkog razvoja bile su u skladu s onima koje su opažene kod odraslih bolesnika s RA-om. Bolesnici u pivotalnom ispitivanju JIA trebali su imati broj trombocita ≥100 000 stanica/mm3 da bi bili podobni za uključivanje u ispitivanje, stoga ne postoje dostupne informacije za bolesnike s JIA-om s brojem trombocita <100 000 stanica/mm3 prije početka liječenja tofacitinibom.

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

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori Janus kinaza (JAK); ATK oznaka: L04AF01

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

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

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

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

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

Ispitivanja s cjepivima

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

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

dozama antivirusnih lijekova. Bolesnik je naknadno ostvario robustni, premda odgođeni humoralni i stanični odgovor na cjepivo (vidjeti dio 4.4).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički odgovor

Program Faze 3 tofacitiniba za JIA sastojao se od jednog završenog ispitivanja Faze 3 (ispitivanje JIA-I [A3921104]) i jednog dugotrajnog produžetka ispitivanja u tijeku (LTE) (A3921145). U tim su ispitivanjima uključene sljedeće podskupine JIA: bolesnici s RF+ ili RF- poliartritisom, proširenim oligoartritisom, sistemskim JIA-om s aktivnim artritisom i bez trenutačnih sistemskih simptoma (opisani kao skup podataka pJIA) i dvije zasebne podskupine bolesnika s juvenilnim PsA-om i artritisom povezanim s entezitisom (ERA). No populacija za ispitivanje djelotvornosti iz pJIA uključuje samo podskupine s ili RF+ ili RF- polioartritisom ili proširenim oligoartritisom; nekonkluzivni rezultati opaženi su u podskupini bolesnika sa sistemskim JIA-om s aktivnim artritisom i bez trenutnih sistemskih simptoma. Bolesnici s juvenilnim PsA-om uključeni su kao zasebna podskupina u ispitivanje djelotvornosti. Bolesnici s ERA-om nisu uključeni u analizu djelotvornosti.

Svi bolesnici koji su ispunjavali uvjete u ispitivanju JIA-I sudjelovali su u otvorenom liječenju tofacitinib filmom obloženim tabletama od 5 mg dva puta dnevno ili oralnom otopinom tofacitiniba u ekvivalentnoj dozi prema tjelesnoj težini primijenjenoj dva puta dnevno tijekom 18 tjedana (uvodna faza); bolesnici koji su postigli barem odgovor ACR30 za JIA na kraju otvorene faze randomizirani su (1:1) ili na tofacitinib filmom obložene tablete od 5 mg ili na tofacitinib oralnu otopinu kao liječenje djelatnim tvarima ili na placebo u 26-tjednom dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj fazi. Bolesnici koji nisu postigli odgovor ACR30 za JIA na kraju otvorene uvodne faze ili su u bilo kojem trenutku doživjeli jednu epizodu rasplamsavanja bolesti (*flare*) bolesti isključeni su iz ispitivanja. Ukupno 225 bolesnika bilo je uključeno u otvorenu uvodnu fazu. Od toga je 173 (76,9%) bolesnika ispunilo uvjete za randomizaciju u dvostruko slijepu fazu na liječenje djelatnim tvarima, tofacitinib filmom obloženim tabletama od 5 mg ili oralnom otopinom tofacitiniba u ekvivalentnoj dozi određenoj prema tjelesnoj težini primjenjenoj dva puta dnevno (n = 88) ili placebo (n = 85). Tijekom dvostruko slijepe faze bilo je 58 (65,9%) bolesnika u skupini koja je primala tofacitinib i 58 (68,2%) bolesnika u placebo skupini koja je uzimala MTX, što je bilo dozvoljeno, ali nije bilo potrebno prema protokolu.

Ukupno su 133 bolesnika s pJIA-om [RF + ili RF-poliartritis i prošireni oligoartritis] i 15 s juvenilnim PsA-om bila randomizirana u dvostruko slijepu fazu ispitivanja i uključena u analize djelotvornosti opisane u nastavku.

Znakovi i simptomi
Znatno manji udio bolesnika s pJIA-om u ispitivanju JIA-I liječen tofacitinib filmom obloženim tabletama od 5 mg dva puta dnevno ili oralnom otopinom tofacitiniba u ekvivalentnoj dozi određenoj prema tjelesnoj težini primjenjenoj dva puta dnevno doživio je izbijanje bolesti u 44. tjednu u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom. U 44. tjednu je znatno veći udio bolesnika s pJIA-om liječenih tofacitinib filmom obloženim tabletama od 5 mg ili oralnom otopinom tofacitiniba postigao je odgovore ACR30, 50 i 70 za JIA u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom (tablica 20).

Pojava izbijanja bolesti i rezultati ACR30/50/70 za JIA bili su povoljni za tofacitinib 5 mg dva puta dnevno u usporedbi s placebom kod RF+ poliartritisa, RF- poliartritisa, produženog oligoartritisa i jPsA podtipova JIA-a i bili su u skladu s onima za cjelokupnu populaciju.

Pojava rasplamsavanja bolesti i rezultati ACR30/50/70 za JIA bili su povoljni za tofacitinib 5 mg dva puta dnevno u usporedbi s placebom kod RF+ poliartritisa, RF- poliartritisa, proširenog oligoartritisa i jPsA podtipova JIA-a i bili su u skladu s onima za cjelokupnu populaciju ispitivanja.
Pojava rasplamsavanja bolesti i rezultati ACR30/50/70 za JIA bili su povoljni za tofacitinib 5 mg dva puta dnevno u usporedbi s placebom za bolesnike s pJIA-om koji su primali tofacitinib 5 mg dva puta dnevno uz istodobnu primjenu MTX-a 1. dana [n = 101 (76%)] i one koji su bili na monoterapiji tofacitinibom [n = 32 (24%)]. Uz to, pojava rasplamsavanja bolesti i rezultati ACR30/50/70 za JIA

također su bili povoljni za tofacitinib 5 mg dva puta dnevno u usporedbi s placebom za bolesnike s pJIA-om koji su prethodno imali iskustvo s bDMARD-om [n = 39 (29%)] i one koji nisu prethodno primali bDMARD [n = 94 (71%)].

U ispitivanju JIA-I u 2. tjednu otvorene uvodne faze odgovor ACR30 za JIA u bolesnika s pJIA-om bio je 45,03%.

Tablica 8: Primarni i sekundarni ishodi djelotvornosti s pJIA-om u 44.* tjednu u ispitivanju JIA-I (sve p-vrijednosti <0,05)

Mjera primarnog ishoda (Pogreška tipa I kontrolirana)	**Skupina na liječenju**	**Stopa pojave**	**Razlika (%) naspram placeba (95%-tni CI)**
Pojava rasplamsavanja	Tofacitinib 5 mg dvaput na dan (N=67)	28%	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Placebo (N=66)	53%	
Mjere sekundarnog ishoda (Pogreška tipa I kontrolirana)	**Skupina na liječenju**	**Stopa odgovora**	**Razlika (%) naspram placeba (95%-tni CI)**
JIA ACR30	Tofacitinib 5 mg dvaput na dan (N=67)	72%	24,7 (8,50; 40,8)
	Placebo (N=66)	47%	
JIA ACR50	Tofacitinib 5 mg dvaput na dan (N=67)	67%	20,2 (3,72; 36,7)
	Placebo (N=66)	47%	
JIA ACR70	Tofacitinib 5 mg dvaput na dan (N=67)	55%	17,4 (0,65; 34,0)
	Placebo (N=66)	38%	
Mjera sekundarnog ishoda (pogreška tipa I kontrolirana)	**Skupina na liječenju**	**LS srednje vrijednosti (SEM)**	**Razlika naspram placeba (95%-ni CI)**
Promjena od dvostruko slijepe početne faze prema CHAQ indeksu onesposobljenosti	Tofacitinib 5 mg dvaput na dan (N=67; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Placebo (N=66; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = Američko reumatološko društvo; CHAQ = upitnik o zdravstvenom stanju u djetinjstvu; CI = interval pouzdanosti; LS = metoda najmanjih kvadrata; n = broj bolesnika s opažanjima prilikom posjeta; N = ukupni broj bolesnika; JIA = juvenilni idiopatski artritis; SEM = standardna pogreška srednje vrijednosti
* Dvostruko slijepa faza od 26 tjedana traje od 18. do 44. tjedna od dana randomizacije i nakon njega. Mjere ishoda kontrolirane za pogrešku tipa I ispituju se ovim redoslijedom: rasplamsavanje bolesti, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ indeks onesposobljenosti.

U dvostruko slijepoj fazi, svaka komponenta odgovora ACR za JIA pokazala je veće poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost u otvorenoj fazi (1. dan) u 24. i 44. tjednu kod bolesnika s pJIA-om liječenih oralnom otopinom tofacitiniba u dozi od 5 mg dva puta dnevno ili oralnom otopinom

tofacitiniba u ekvivalentnoj dozi određenoj prema tjelesnoj težini primjenjenoj dva puta dnevno naspram onih koji su primali placebo u ispitivanju JIA-I.
U dvostruko slijepoj fazi, svaka komponenta odgovora ACR za JIA pokazala je veće poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost u otvorenoj fazi (1. dan) u 24. i 44. tjednu kod bolesnika s pJIA-om liječenih oralnom otopinom tofacitiniba u dozi od 5 mg dva puta dnevno ili oralnom otopinom tofacitiniba u ekvivalentnoj dozi određenoj prema tjelesnoj težini primjenjenoj dva puta dnevno naspram onih koji su primali placebo u ispitivanju JIA-I.

Fizička funkcija i kvaliteta života povezana sa zdravljem
Promjene u fizičkoj funkciji u ispitivanju JIA-I mjerene su indeksom onesposobljenosti prema CHAQ-u. Prosječna promjena u odnosu na dvostruko slijepu početnu vrijednost indeksa onesposobljenosti prema CHAQ-u u bolesnika s pJIA-om bila je značajno niža kod primjene tofacitinib filmom obloženih tableta od 5 mg dva puta dnevno ili oralne otopine tofacitiniba u ekvivalentnoj dozi određenoj prema tjelesnoj težini primjenjenoj dva puta dnevno u usporedbi s placebom u 44. tjednu (tablica 20). Prosječna promjena u odnosu na dvostruko slijepu početnu vrijednost rezultata indeksa onesposobljenosti prema CHAQ-u bila je povoljna za tofacitinib od 5 mg primijenjen dva puta na dan u usporedbi s placebom kod RF+ poliartritisa, RF- poliartritisa, proširenog oligoartritisa i JIA podtipova jPsA i bila je u skladu s onima za cjelokupnu populaciju ispitivanja.

Podaci o dugoročnoj kontroliranoj sigurnosti kod reumatoidnog artritisa

Ispitivanje ORAL Surveillance (A3921133) bilo je veliko (N=4362) randomizirano, aktivnim komparatorom kontrolirano ispitivanje praćenja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su bili u dobi od 50 godina i stariji te imali najmanje jedan dodatni čimbenik kardiovaskularnog rizika (čimbenici kardiovaskularnog rizika definirani su kao: trenutni pušač, dijagnoza hipertenzije, diabetes mellitus, prijevremena koronarna bolest srca u obiteljskoj anamnezi, bolest koronarnih arterija u anamnezi uključujući postupak revaskularizacije u anamnezi, aortokoronarno premoštenje, infarkt miokarda, zastoj srca, nestabilna angina, akutni koronarni sindrom i prisutnost izvanzglobne bolesti povezane s RA, npr. nodula, Sjögrenovog sindroma, anemije kronične bolesti, plućnih manifestacija). U većine (više od 90 %) bolesnika liječenih tofacitinibom koji su trenutni ili bivši pušači razdoblje tijekom kojeg su pušili trajalo je više od 10 godina s medijanom od 35,0 odnosno 39,0 pušačkih godina. Pri uključivanju u ispitivanje bolesnici su trebali primati stabilnu dozu metotreksata; prilagodba doze bila je dopuštena tijekom ispitivanja.

Bolesnici su bili randomizirani u otvoreno ispitivanje primjene 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili inhibitora TNF-a (inhibitor TNF-a je bio bilo etanercept u dozi od 50 mg primijenjen jedanput tjedno ili adalimumab u dozi od 40 mg primijenjen svaki drugi tjedan) u omjeru 1:1:1. Koprimarne mjere ishoda bile su utvrđene maligne bolesti, izuzimajući NMSC, i utvrđeni veliki kardiovaskularni štetni događaji; kumulativna incidencija i statistička procjena mjera ishoda bile su zaslijepljene. Ispitivanje je bilo pokretano događajima te je ujedno zahtijevalo praćenje najmanje 1500 bolesnika tijekom 3 godine. Ispitivanje primjene 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno bilo je prekinuto kako bi bolesnici prešli na terapiju s 5 mg primijenjenih dva puta dnevno zbog signala događaja venske tromboembolije ovisnog o dozi. Za bolesnike u skupini koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno podaci prikupljeni prije i nakon promjene doze analizirani su u njihovoj inicijalno randomiziranoj terapijskoj skupini.

Ispitivanje nije ispunilo kriterij neinferiornosti za primarnu usporedbu obje doze tofacitiniba zajedno i inhibitora TNF-a jer je gornja granica 95 % CI za omjer hazarda premašila unaprijed određeni kriterij neinferiornosti od 1,8 za utvrđeni veliki kardiovaskularni štetni događaj i utvrđene zloćudne bolesti, isključujući NMSC.

U nastavku su navedeni rezultati za utvrđeni MACE, utvrđene maligne bolesti, isključujući nemelanomski rak kože, i odabrane druge događaje.

Veliki kardiovaskularni štetni događaj (uključujući infarkt miokarda) i venska tromboembolija (VTE)

U bolesnika liječenih tofacitinibom zabilježeno je povećanje infarkta miokarda bez smrtnog ishoda u usporedbi s onima koji su liječeni inhibitorom TNF-a. O dozi ovisna povećana pojava događaja VTE-a zabilježena je u bolesnika liječenih tofacitinibom, u odnosu na inhibitor TNF-a (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Tablica 9: Stopa incidencije i omjer hazarda za veliki kardiovaskularni štetni događaj, infarkt miokarda i vensku tromboemboliju

	5 mg tofacitiniba dva puta dnevno	**10 mg tofacitiniba dva puta dnevno[a]**	**Sve doze tofacitiniba[b]**	**Inhibitor TNF-a (TNFi)**
MACE[c]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
IM sa smrtnim ishodom[c]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
IM bez smrtnog ishoda[c]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
VTE[d]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
PE[d]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
DVT[d]				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

[a] Skupina koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno obuhvaća podatke o bolesnicima koji su zbog modifikacije ispitivanja prešli s 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
[b] Zajedno 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno i 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
[c] Na temelju događaja koji su se pojavili tijekom liječenja ili unutar 60 dana od prekida liječenja.
[d] Na temelju događaja koji su se pojavili tijekom liječenja ili unutar 28 dana od prekida liječenja.
Kratice: MACE = veliki štetni kardiovaskularni događaji, IM = infarkt miokarda, VTE = venska tromboembolija, PE = plućna embolija, DVT = duboka venska tromboza, TNF = čimbenik nekroze tumora, IR = stopa incidencije, HR = omjer hazarda, CI = interval pouzdanosti, Inf = beskonačnost

Sljedeći prediktivni čimbenici za razvoj infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez smrtnog ishoda) utvrđeni su primjenom multivarijatnog Coxova modela uz odabir unatrag (engl. *backward selection*): dob ≥ 65 godina, muškarac, trenutni ili bivši pušač, anamneza dijabetesa i anamneza bolesti koronarnih arterija (uključujući infarkt miokarda, koronarnu bolest srca, stabilnu anginu pektoris ili zahvate na koronarnoj arteriji) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Maligne bolesti

U bolesnika liječenih tofacitinibom zabilježeno je povećanje malignih bolesti, isključujući NMSC, posebice rak pluća, limfom i povećanje pojave NMSC-a, u usporedbi s onima liječenim inhibitorom TNF-a.

Tablica 10: Stopa incidencije i omjer hazarda za maligne bolesti[a]

	5 mg tofacitiniba dva puta dnevno	**10 mg tofacitiniba dva puta dnevno[b]**	**Sve doze tofacitiniba[c]**	**Inhibitor TNF-a (TNFi)**
Maligne bolesti, osim NMSC-a				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Rak pluća				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Limfom				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	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 (95 % CI) u odnosu na TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
NMSC				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

[a] Za maligne bolesti, isključujući nemelanomski rak kože, rak pluća i limfom, na temelju događaja do kojih je došlo tijekom liječenja ili nakon prekida liječenja pa do kraja ispitivanja. Za nemelanomski rak kože na temelju događaja koji su se pojavili tijekom liječenja ili unutar 28 dana od prekida liječenja.
[b] Skupina koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno obuhvaća podatke o bolesnicima koji su zbog modifikacije ispitivanja prešli s 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
[c] Zajedno 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno i 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
Kratice: NMSC = nemelanomski rak kože, TNF = čimbenik nekroze tumora, IR = stopa incidencije, HR = omjer hazarda, CI = interval pouzdanosti

Sljedeći prediktivni čimbenici za razvoj malignih bolesti, osim NMSC-a, utvrđeni su primjenom multivarijatnog Coxova modela s odabirom unatrag: dob ≥ 65 godina i trenutni ili bivši pušači (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Smrtnost
Povećana smrtnost zabilježena je u bolesnika liječenih tofacitinibom u usporedbi s inhibitorima TNF-a. Smrtnost je uglavnom bila uzrokovana kardiovaskularnim događajima, infekcijama i malignim bolestima.

Tablica 11: Stopa incidencije i omjer hazarda za smrtnost[a]

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno[b]	Sve doze tofacitiniba[c]	Inhibitor TNF-a (TNFi)
Smrtnost (zbog bilo kojeg razloga)				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Smrtonosne infekcije				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Smrtonosni CV događaji				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Smrtonosne maligne bolesti				
IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95 % CI) u odnosu na TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

[a] Na temelju događaja koji su se pojavili tijekom liječenja ili unutar 28 dana od prekida liječenja.
[b] Ispitivana skupina liječenja dozom od 10 mg tofacitiniba primijenjenom dva puta dnevno uključuje podatke bolesnika koji su prešli iz skupine koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno na 5 mg tofacitiniba dvaput na dan radi izmjene ispitivanja.
[c] Kombinirana primjena 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno i 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.
Kratice: TNF = čimbenik nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor*), IR = stopa incidencije (engl. *incidence rate*), HR = omjer hazarda (engl. *hazard ratio*), CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*), CV = kardiovaskularni (engl. *cardiovascular*), Inf = beskonačnost (engl. *infinity*)

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija i distribucija

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

Nakon intravenske primjene, volumen distribucije iznosi 87 l. Približno 40% cirkulirajućeg tofacitiniba vezano je na proteine plazme. Tofacitinib se pretežno veže na albumin i čini se da se ne veže na α1-kiseli glikoprotein. Tofacitinib se distribuira podjednako između crvenih krvnih stanica i plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Klirens tofacitiniba odvija se približno 70% putem metabolizma u jetri i 30% izlučivanjem ishodišnog spoja bubrezima. Metabolizam tofacitiniba prvenstveno je posredovan enzimom CYP3A4 uz manji doprinos CYP2C19. U ispitivanju radioaktivno obilježenim lijekom u ljudi, više od 65% ukupne

cirkulirajuće radioaktivnosti pripadalo je nepromijenjenoj djelatnoj tvari, dok se preostalih 35% pripisuje 8 metabolita, pri čemu na svaki otpada manje od 8% ukupne radioaktivnosti. Svi metaboliti su proučavani na animalnim modelima te se pretpostavlja da će njihova potentnost za inhibiciju JAK 1/3 iznositi manje od 10% vrijednosti tofacitiniba. Nije nađen dokaz stereokonverzije na uzorcima u ljudi. Farmakološka aktivnost tofacitiniba pripisuje se ishodišnom spoju. *In vitro* je tofacitinib supstrat MDR1, ali ne i proteina rezistencije raka dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), OATP1B1/1B3 ili OCT1/2.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Interakcije

Tofacitinib nije ni inhibitor, niti induktor CYP enzima (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4) i nije inhibitor UGT enzima (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7). Tofacitinib nije inhibitor MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ili MRP pri klinički relevantnim koncentracijama.

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom
Analiza populacijske PK temeljena na rezultatima tofacitinib filmom obloženih tableta od 5 mg dva puta dnevno i oralnoj otopini tofacitiniba u ekvivalentnoj dozi određenoj prema tjelesnoj težini primjenjenoj dva puta dnevno ukazuje da su se klirens i volumen distribucije tofacitiniba smanjivali smanjenjem tjelesne težine u bolesnika s JIA-om. Dostupni podaci ukazuju da nije bilo klinički značajnih razlika u izloženosti tofacitinibu (AUC) na temelju dobi, rase, spola, tipa ili početne težine bolesti. Procijenjeno je da je varijabilnost između-ispitanika (% koeficijenta varijacije) u (AUC) približno 24%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

Dokazano je da je tofacitinib teratogen u štakora i kunića te da ima učinke na plodnost ženki štakora (smanjena stopa gravidnosti; smanjenje broja žutih tijela, mjesta implantacije i živućih fetusa; i porast u ranoj resorpciji), okot i peri-/postnatalni razvoj. Tofacitinib nije imao učinaka na mušku plodnost, pokretljivost ili koncentraciju sperme. Tofacitinib se izlučivao u mlijeko ženki štakora u laktaciji u koncentracijama približno dva puta većima od onih u serumu od 1 do 8 sati nakon doze. U ispitivanjima na mladim štakorima i majmunima ni u mužjaka ni ženki nije bilo učinaka na razvoj kosti povezanih s primjenom tofacitiniba kod izloženosti sličnih onoj koja se postiže odobrenim dozama u ljudi.

U ispitivanjima na juvenilnim životinjama nisu opaženi nalazi povezani s tofacitinibom koji ukazuju na veću osjetljivost juvenilne populacije u usporedbi s odraslim životinjama. U ispitivanjima plodnosti juvenilnih štakora nije bilo dokaza o razvojnoj toksičnosti, nije bilo utjecaja na spolno sazrijevanje, niti je zabilježen dokaz reproduktivne toksičnosti (parenje i plodnost) nakon spolne zrelosti. U jednomesečnim ispitivanjima mladih štakora i 39-tjednim ispitivanjima mladih majmuna opaženi su učinci tofacitiniba na imunološke i hematološke parametre u skladu s inhibicijom JAK1/3 i JAK2. Ti su učinci bili reverzibilni i u skladu s onima koji su također opaženi kod odraslih životinja pri sličnoj izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

okus grožđa [sadrži propilenglikol (E1520), glicerin (E422) i prirodne okuse]
kloridna kiselina
laktatna kiselina (E270)
voda, pročišćena
natrijev benzoat (E211)
sukraloza (E955)
ksilitol (E967)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja

Potrebno zbrinuti u otpad nakon 60 dana od prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnoj boci i pakiranju radi zaštite od svjetla.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijele boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) od 250 ml koje sadrže 240 ml oralne otopine s polipropilenskim čepom sigurnim za djecu i umetnutom PP oblogom, zatvorena aluminijskom folijom i priloženom štrcaljkom za usta od 5 ml s gradacijama za doziranje 3,2 ml, 4 ml i 5 ml.

Sustav za zatvaranje boce uključuje i nastavak za bocu (PIBA) od polietilena male gustoće (LDPE), koji se utisne u grlo boce.

Veličina pakiranja: svako pakiranje sadrži jednu bocu, jedan nastavak za bocu koji se utisne u grlo boce i jednu štrcaljku za usta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/17/1178/015

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. ožujka 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 04. ožujka 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Njemačka

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

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

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka XELJANZ u svakoj zemlji članici, nositelj odobrenja mora dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijska sredstva, modalitete distribucije i svaki od aspekata programa u suradnji s nacionalnim nadležnim tijelom. Nositelj odobrenja mora osigurati da su u svim zemljama članicama a u kojima je XELJANZ stavljen u promet, zdravstveni radnici koji namjeravaju propisivati lijek dobili edukacijski paket.

Glavna svrha programa je povećati svijest o rizicima lijeka, osobito vezano uz ozbiljne infekcije, vensku tromboemboliju (duboka venska tromboza i plućna embolija), kardiovaskularni rizik (isključujući infarkt miokarda), infarkt miokarda, herpes zoster, tuberkulozu (TBC) i druge oportunističke infekcije, malignitete (uključujući limfom i rak pluća), gastrointestinalne peforacije, intersticijsku bolest pluća i poremećene vrijednosti laboratorijskih testova.

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

- edukacijski materijali za liječnike
- paket s informacijama za bolesnika

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

- **Vodič za zdravstvene radnike** treba sadržavati sljedeće ključne elemente:
  - Relevantne informacije o sigurnosnim pitanjima adresiranima u dodatnim mjerama minimizacije rizika (npr. ozbiljnost, težina, učestalost, vrijeme do nastupa, reverzibilnost štetnih događaja, ako je primjenjivo)
  - Detalje o populaciji u visokom riziku za sigurnosna pitanja adresirana u dodatnim mjerama minimizacije rizika (npr. kontraindikacije, čimbenici rizika, povećani rizik uslijed interakcija s određenim lijekovima)
  - Detalje o populaciji s većim rizikom za VTE-a, kardiovaskularni rizik, uključujući infarkt miokarda, i malignitet (uključujući limfom i rak pluća),
  - Detalje o primjeni lijeka XELJANZ u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, uključujući informacije o specifičnim rizicima u ovoj populaciji (npr. ozbiljne infekcije, infarkt miokarda, malignitet, smrtnost zbog bilo kojeg razloga), i detalje o tome kako u kliničkoj praksi minimizirati rizike tofacitiniba u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, tj. preporuku da se tofacitinib u osoba u dobi od 65 godina i starijih smije primjenjivati samo ako ne postoje druge terapijske opcije
  - Detalje o tome kako miminizirati sigurnosna pitanja adresirana u dodatnim mjerama minimizacije rizika kroz odgovarajuće praćenje i upravljanje (tj. tko može dobiti lijek, što uraditi, što ne uraditi i tko će najvjerojatnije biti pogođen sukladno različitom tijeku događanja, npr. kada treba ograničiti ili prekinuti propisivanje/ingestiju, kako uzimati lijek, kako povisiti/sniziti dozu prema laboratorijskim parametrima, znakovima i simptomima)
  - Detalje o tome kako u kliničkoj praksi miminizirati rizik od VTE-a, kardiovaskularni rizik, uključujući infarkt miokarda, i malignitet (uključujući limfom, rak pluća i nemelanomski rak kože) odnosno:
    - VTE: Tofacitinib je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s utvrđenim čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju.
    - Veliki štetni kardiovaskularni događaji i infarkt miokarda: u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, bolesnika koji su trenutni pušači ili bivši dugotrajni pušači i bolesnika s aterosklerotičnim kardiovaskularnim bolestima u anamnezi ili drugim kardiovaskularnim čimbenicima rizika, tofacitinib se smije primjenjivati samo ako ne postoji prikladno zamjensko liječenje
    - Maligniteti: u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, bolesnika koji su trenutni pušači ili bivši dugotrajni pušači i bolesnika s drugim čimbenicima rizika od maligniteta (npr. postojeći malignitet ili anamneza maligniteta osim uspješno liječenog nemelanomskog raka kože), tofacitinib se smije primjenjivati samo ako ne postoji prikladno zamjensko liječenje

        - Doziranje terapije održavanja kod ulceroznog kolitisa: Primjena tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno se ne preporučuje kao terapija održavanja u bolesnika s ulceroznim kolitisom i utvrđenim čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju, velike kardiovaskularne štetne događaje i malignitet, osim u slučajevima kada prikladno zamjensko liječenje nije dostupno.

    - Ključne poruke kako provoditi savjetovanje bolesnika
    - Upute za zbrinjavanje mogućih štetnih događaja
    - Informacije o BSRBR, ARTIS, RABBIT, BIODABASER, registrima za ulcerozni kolitis i registrima za poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i juvenilni psorijatični artritis te važnosti doprinošenju istim
    - Shemu cijepljenja koja mora biti dovršena prije početka liječenja jer se ne preporučuje živa cjepiva davati istodobno s tofacitinibom

- **Lista za propisivača** treba sadržavati sljedeće ključne poruke:
    - Popis pretraga koje treba provoditi tijekom inicijalnog probira i tijekom liječenja bolesnika
    - Shemu cijepljenja koja mora biti dovršena prije početka liječenja
    - Specifičnu napomenu da je bolesnik obaviješten i razumije kako je uzimanje tofacitiniba kontraindicirano tijekom trudnoće i dojenja te da žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja tofacitinibom i do najmanje 4 tjedna nakon primjene zadnje doze
    - Da je s bolesnikom potrebno razgovarati o omjeru koristi i rizika uzimanja tofacitiniba, kao i o kartici s upozorenjima za bolesnika, te da mu je potrebno uručiti karticu s upozorenjima za bolesnika
    - Odgovarajuće komorbiditete uz koje se savjetuje oprez kod primjene lijeka XELJANZ i stanja u kojima se XELJANZ ne smije primijeniti
    - Smjernice za minimiziranje rizika od kardiovaskularnih događaja, infarkta miokarda i maligniteta (uključujući limfom, rak pluća i nemelanomski rak kože), odnosno:
        - Veliki kardiovaskularni štetni događaji i infarkt miokarda: u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, bolesnika koji su trenutni pušači ili bivši dugotrajni pušači i bolesnika s aterosklerotičnim kardiovaskularnim bolestima u anamnezi ili drugim kardiovaskularnim čimbenicima rizika, tofacitinib se smije primjenjivati samo ako ne postoje druge terapijske opcije
        - Maligniteti: u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, bolesnika koji su trenutni pušači ili bivši dugotrajni pušači i bolesnika s drugim čimbenicima rizika od maligniteta (npr. postojeći malignitet ili anamneza maligniteta osim uspješno liječenog nemelanomskog raka kože), tofacitinib se smije primjenjivati samo ako ne postoje druge terapijske opcije
    - Smjernice o tome da se u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih tofacitinib smije primjenjivati samo ako ne postoje druge terapijske opcije
    - Listu konkomitantnih lijekova koji nisu kompatibilni s liječenjem lijekom XELJANZ
    - Potrebu rasprave s bolesnikom o rizicima povezanim s primjenom lijeka XELJANZ, osobito u pogledu smrtnosti zbog bilo kojeg razloga, infekcija, venske tromboembolije (duboka venska tromboza i plućna embolija), kardiovaskularnog rizika (isključujući infarkt miokarda), infarkta miokarda, herpes zostera, tuberkuloze (TBC) i drugih oportunističkih infekcija, maligniteta (uključujući limfom i rak pluća), gastrointestinalne perforacije, intersticijske bolesti pluća i poremećaja u vrijednostima laboratorijskih testova
    - Potrebu praćenja bilo kakvih znakova i simptoma te poremećaja vrijednosti laboratorijskih testova za ranu identifikaciju gore navedenih rizika

- **Kartica s upozorenjima za bolesnika** treba sadržavati sljedeće ključne poruke:
    - Upozorenje za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika u bilo kojem trenutku, uključujući hitna stanja, da bolesnik uzima XELJANZ
    - Da liječenje lijekom XELJANZ može povećati rizik od infekcije, maligniteta (uključujući rak pluća, limfom) i nemelanomskog raka kože
    - Da bolesnici trebaju obavijestiti zdravstvene radnike ako planiraju primiti bilo koje cjepivo ili ako planiraju trudnoću

- Znakove ili simptome sljedećih problema s obzirom na sigurnost primjene i/ili kada bolesnik treba potražiti pomoć zdravstvenog radnika: infekcija, venska tromboembolija (duboka venska tromboza i plućna embolija), infarkt miokarda, reaktivacija herpes zostera, malignitet (uključujući rak pluća, limfom), nemelanomski rak kože, porast transaminaza i potencijal za lijekom uzrokovano oštećenje jetre, gastrointestinalnu perforaciju, intersticijsku bolest pluća, porast imunsupresije kad se koristi u kombinaciji s biološkim lijekovima i imunosupresivima uključujući tvari koje smanjuju broj B-limfocita, povećani rizik od štetnih događaja kad se XELJANZ primjenjuje u kombinaciji s MTX-om, učinke na trudnoću i plod, primjenu tijekom dojenja, učinke na djelotvornost cijepljenja i primjenu živih/oslabljenih cjepiva.
- Podatke za kontaktiranje propisivača

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

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

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTER PAKIRANJA S TABLETAMA OD 5 MG

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 5 mg filmom obložene tablete
tofacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci uključuju laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

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

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

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

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

XELJANZ 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA TABLETE OD 5 MG

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 5 mg tablete
tofacitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

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

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOCU S TABLETAMA OD 5 MG

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 5 mg filmom obložene tablete
tofacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci uključuju laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

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

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

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

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

XELJANZ 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTER PAKIRANJA S TABLETAMA OD 10 MG

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 10 mg filmom obložene tablete
tofacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci uključuju laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

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

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

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

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

XELJANZ 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI ZA TABLETE OD 10 MG

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 10 mg tablete
tofacitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

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

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOCU S TABLETAMA OD 10 MG

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 10 mg filmom obložene tablete
tofacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci uključuju laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

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

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

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

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

XELJANZ 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTER PAKIRANJA S TABLETAMA OD 11 MG

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 11 mg tablete s produljenim oslobađanjem
tofacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 11 mg tofacitiniba (u obliku tofacitinibcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci uključuju sorbitol (E420). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tableta s produljenim oslobađanjem
91 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Tablete nemojte drobiti, lomiti ili žvakati.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Primjena jednom dnevno

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

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

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

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

EU/1/17/1178/012 28 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/17/1178/013 91 tableta s produljenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

XELJANZ 11 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA TABLETE OD 11 MG

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 11 mg tablete s produljenim oslobađanjem
tofacitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

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

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOCU S TABLETAMA OD 11 MG

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 11 mg tablete s produljenim oslobađanjem
tofacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 11 mg tofacitiniba (u obliku tofacitinibcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci uključuju sorbitol (E420). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta s produljenim oslobađanjem
90 tableta s produljenim oslobađanjem
2 sredstva za sušenje u obliku silika gela

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Tablete nemojte zdrobiti, prelomiti ili žvakati.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Primjena jednom dnevno
Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

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

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

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

EU/1/17/1178/010 30 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/17/1178/011 90 tableta s produljenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

XELJANZ 11 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BOCU

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 1 mg/ml oralna otopina
tofacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 1 mg tofacitiniba (u obliku tofacitinibcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži propilenglikol (E1520), natrijev benzoat (E211). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna otopina od 240 ml
Jedna boca s oralnom otopinom, jedan nastavak za bocu koji se utiskuje u grlo boce i jedna štrcaljka za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Zbrinuti nakon 60 dana od prvog otvaranja
Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci i pakiranju radi zaštite od svjetla.

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

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

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

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

EU/1/17/1178/015

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

XELJANZ 1 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOCU

1. NAZIV LIJEKA

XELJANZ 1 mg/ml oralna otopina
tofacitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 1 mg tofacitiniba (u obliku tofacitinibcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži propilenglikol (E1520), natrijev benzoat (E211). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

240 ml Oralna otopina
Jedna boca s oralnom otopinom, jedan nastavak za bocu koji se utiskuje u grlo boce i jedna štrcaljka za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Zbrinuti nakon 60 dana od prvog otvaranja
Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci i pakiranju radi zaštite od svjetla.

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

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

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

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

EU/1/17/1178/015

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je XELJANZ i za što se koristi

XELJANZ je lijek koji sadrži djelatnu tvar tofacitinib.

XELJANZ se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- reumatoidni artritis
- psorijatični artritis
- ulcerozni kolitis
- ankilozantni spondilitis
- poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i juvenilni psorijatični artritis.

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

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

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

Psorijatični artritis
XELJANZ se koristi za liječenje stanja koje se naziva psorijatični artritis u odraslih bolesnika. Ovo stanje je upalna bolest zglobova koju često prati psorijaza. Ako imate aktivni psorijatični artritis, prvo ćete dobiti drugi lijek kojim ćete liječiti psorijatični artritis. Ako ne budete dovoljno dobro reagirali na lijek ili ne podnosite taj lijek, možda ćete dobiti lijek XELJANZ za smanjenje znakova i simptoma aktivnog psorijatičnog artritisa i poboljšanje sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti.

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

Ankilozantni spondilitis
XELJANZ se koristi za liječenje stanja koje se naziva ankilozantni spondilitis. To stanje je upalna bolest kralješnice.

Ako imate ankilozantni spondilitis, možda ćete prvo dobiti neke druge lijekove. Ako nećete imati dovoljno dobar odgovor na te lijekove, dobit ćete XELJANZ. XELJANZ može pomoći u smanjenju boli u leđima i poboljšati fizičku funkciju. Ti učinci mogu olakšati obavljanje Vaših uobičajenih dnevnih aktivnosti i poboljšati Vam kvalitetu života.

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

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i juvenilni psorijatični artritis
XELJANZ se primjenjuje za liječenje aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa, dugotrajne bolesti koja uglavnom uzrokuje bol i oticanje zglobova, u bolesnika u dobi od 2 godina i starijih.

XELJANZ se također primjenjuje za liječenje juvenilnog psorijatičnog artritisa, stanja koje je upalna bolest zglobova često popraćeno psorijazom, u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih.

XELJANZ se može primjenjivati zajedno s metotreksatom kada prethodno liječenje poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili juvenilnog psorijatičnog artritisa nije bilo dostatno ili se nije dobro podnosilo. XELJANZ se također može uzimati samostalno u slučajevima kada se liječenje metotreksatom ne podnosi ili se ne preporučuje.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati XELJANZ

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

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

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete XELJANZ:
- ako mislite da biste mogli imati infekciju ili imate **simptome infekcije** poput: vrućice, znojenja, zimice, bolova u mišićima, kašlja, nedostatka zraka, nove pojave ili promjene u iskašljaju sluzi, gubitka tjelesne težine, tople, crvene ili bolne kože ili rana na Vašem tijelu, poteškoće ili boli prilikom gutanja, proljeva ili boli u trbuhu, žarenja prilikom mokrenja ili češćeg mokrenja od uobičajenog, ako se osjećate vrlo umorno
- ako imate bilo koje **stanje koje povećava vjerojatnost da ćete dobiti infekciju** (npr. šećernu bolest, HIV/SIDA-u ili slab imunološki sustav)
- ako imate **bilo kakvu infekciju**, ako se liječite zbog bilo kakve infekcije ili Vam se infekcije ponavljaju. Ako se ne osjećate dobro, odmah se obratite liječniku. XELJANZ može umanjiti sposobnost Vašeg organizma da odgovori na infekcije te može pogoršati postojeću infekciju ili povećati vjerojatnost za razvoj nove infekcije.
- ako trenutno ili u povijesti bolesti imate **tuberkulozu** ili ste bili u bliskom kontaktu s osobom koja boluje od tuberkuloze. Vaš liječnik će Vas testirati na tuberkulozu prije početka liječenja lijekom XELJANZ i može Vas ponovno testirati tijekom liječenja.

- ako imate bilo kakvu **kroničnu bolest pluća**
- ako imate **problema s jetrom**
- ako trenutno imate ili ste imali **hepatitis B ili hepatitis C** (virusi koji zahvaćaju jetru). Virus može postati aktivan dok uzimate XELJANZ. Vaš liječnik može napraviti krvne pretrage na hepatitis prije početka liječenja lijekom XELJANZ i dok uzimate XELJANZ.
- ako ste u dobi od **65 godina i stariji**, ako ste ikada imali **bilo koji oblik raka** i ako ste **trenutni ili bivši pušač**. XELJANZ može povećati rizik od određenih vrsta raka. Rak bijelih krvnih stanica, rak pluća i drugi oblici raka (poput raka dojke, kože, prostate i gušterače) prijavljeni su u bolesnika liječenih lijekom XELJANZ. Ako dobijete rak dok se liječite lijekom XELJANZ, liječnik će razmotriti je li potrebno prekinuti uzimanje lijeka XELJANZ.
- ako **znate da imate rizik za nastanak fraktura (prijeloma)**, tj. ako ste u dobi od 65 godina i stariji, ženskog spola ili uzimate kortikosteroide (npr. prednizon).
- opaženi su slučajevi **nemelanomskog raka kože** u bolesnika koji su uzimali lijek XELJANZ. Liječnik će Vam možda preporučiti redovne kožne preglede dok uzimate lijek XELJANZ. Ako se tijekom ili nakon terapije pojave nova oštećenja na koži ili ako postojeća oštećenja na koži promijene izgled, obavijestite o tome svog liječnika.
- ako ste imali **divertikulitis** (vrsta upale debelog crijeva) ili **čir na želucu ili crijevima** (pogledajte dio 4).
- ako imate **problema s bubrezima**
- ako se **planirate cijepiti**, obavijestite svog liječnika. Bolesnik koji uzima XELJANZ ne smije biti cijepljen određenim cjepivima. Prije početka liječenja lijekom XELJANZ morate primiti sva cjepiva prema preporučenom režimu cijepljenja. Vaš liječnik će odlučiti trebate li se cijepiti protiv herpes zostera.
- ako imate **problema sa srcem, visoki krvni tlak, visoki kolesterol i ako ste trenutni ili bivši pušač**.

Postoje izvješća o bolesnicima liječenim lijekom XELJANZ u kojih je došlo do pojave **krvnih ugrušaka** u plućima ili venama. Liječnik će procijeniti rizik od razvoja krvnih ugrušaka u plućima ili venama i odrediti je li lijek XELJANZ prikladan za Vas. Ako ste već imali probleme s razvojem krvnih ugrušaka u plućima ili venama ili ste izloženi povećanom riziku od njihovog razvoja (na primjer: ako imate izrazito prekomjernu težinu, ako imate rak, probleme sa srcem, dijabetes, ako ste imali srčani udar (unutar prethodna 3 mjeseca), ako ste nedavno bili na velikoj operaciji, ako koristite hormonske kontraceptive / hormonsku nadomjesnu terapiju, ako je u Vas ili Vaših bliskih srodnika utvrđeno postojanje poremećaja zgrušavanja krvi), ako ste starije dobi, ili ako ste trenutni ili bivši pušač, Vaš liječnik će možda donijeti odluku da lijek XELJANZ nije prikladan za Vas.

Odmah obavijestite svog liječnika:
- ako primijetite **iznenadan nedostatak zraka ili imate otežano disanje, bol u prsnom košu ili bol u gornjem dijelu leđa, oticanje noge ili ruke, bol ili osjetljivost u nozi, crvenilo ili promjenu boje noge ili ruke** tijekom liječenja lijekom XELJANZ, jer to mogu biti znaci krvnog ugruška u plućima ili venama.
- ako primijetite **akutne promjene vida** (zamagljen vid, djelomičan ili potpun gubitak vida), jer one mogu ukazivati na prisutnost krvnih ugrušaka u očima.
- ako Vi, Vaš partner ili njegovatelj primijetite **novonastale jake glavobolje**, koje mogu biti popraćene mučninom i povraćanjem, **nesvjesticu, omaglicu ili ošamućenost, privremene probleme s vidom, slabost na jednoj strani tijela, postupno pogoršanje mentalnog stanja, napadaje ili gubitak svijesti**, jer to može biti znak krvnih ugrušaka u venama oko mozga.
- ako primijetite **znakove i simptome srčanog udara**, uključujući jaku bol ili stezanje u prsnom košu (koje se može proširiti na ruke, čeljust, vrat, leđa), nedostatak zraka, hladan znoj, ošamućenost ili iznenadnu omaglicu. Prijavljeni su slučajevi bolesnika liječenih lijekom XELJANZ koji su imali srčane probleme, uključujući srčani udar. Vaš liječnik će procijeniti postoji li za Vas rizik od razvijanja srčanih problema i utvrditi je li lijek XELJANZ prikladan za Vas.
- ako Vi, Vaš partner ili njegovatelj primijetite **novonastale ili pogoršavanje postojećih neuroloških simptoma**, uključujući opću slabost u mišićima, poremećaj vida, promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji koje dovode do smetenosti i promjene osobnosti, odmah se

obratite svom liječniku jer to mogu biti simptomi vrlo rijetke, ozbiljne infekcije mozga koja se naziva progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

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

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

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

Starije osobe
Postoji veća stopa infekcija, od kojih neke mogu biti ozbiljne, u starijih bolesnika u dobi od 65 godina naviše. Obavijestite svog liječnika čim primijetite bilo kakve znakove ili simptome infekcija.

Bolesnici u dobi od 65 godina i stariji mogu biti izloženi povećanom riziku od infekcija, srčanog udara i nekih vrsta raka. Vaš liječnik može odlučiti da lijek XELJANZ nije prikladan za Vas.

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

Možete također imati veći rizik od određenih problema s plućima. Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakve poteškoće s disanjem.

Djeca i adolescenti
Sigurnost i koristi lijeka XELJANZ u djece još nisu utvrđene u bolesnika u dobi mlađoj od 2 godine.

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

Obavijestite svog liječnika ako imate **dijabetes** ili **uzimate lijekove za liječenje dijabetesa (antidijabetike)**. Liječnik može odlučiti smanjiti Vašu dozu antidijabetika dok uzimate tofacitinib.

Neki se lijekovi **ne smiju uzimati s lijekom XELJANZ**. Ako se uzmu zajedno s lijekom XELJANZ, može doći do promjene razine lijeka XELJANZ u Vašem tijelu, zbog čega može biti potrebna prilagodba doze. Morate obavijestiti svog liječnika ako koristite lijekove koji sadrže bilo koju od sljedećih djelatnih tvari:
- antibiotike poput rifampicina, koji se koriste u liječenju bakterijskih infekcija
- flukonazol i ketokonazol koji se koriste u liječenju gljivičnih infekcija.

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

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

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

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

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

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

XELJANZ sadrži laktozu
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

XELJANZ sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati XELJANZ

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

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, preporučena doza ne smije se prekoračiti. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Reumatoidni artritis
- Preporučena doza je 5 mg primijenjena dva puta dnevno.

Psorijatični artritis
- Preporučena doza je 5 mg primijenjena dva puta dnevno.

Ako bolujete od reumatoidnog artritisa ili psorijatičnog artritisa, liječnik može zamijeniti liječenje XELJANZ 5 mg filmom obloženim tabletama, koje uzimate dva puta dnevno, s liječenjem XELJANZ 11 mg tabletom s produljenim oslobađanjem, koju ćete uzimati jednom dnevno, i obrnuto. Možete započeti s uzimanjem XELJANZ tablete s produljenim oslobađanjem, koju ćete uzimati jednom dnevno, ili XELJANZ filmom obloženih tableta, koje ćete uzimati dva puta dnevno, dan nakon što ste uzeli zadnju dozu bilo koje od navedenih tableta. Ne smijete sami prelaziti s liječenja XELJANZ filmom obloženim tabletama na liječenje XELJANZ tabletom s produljenim oslobađanjem i obrnuto, osim ako niste dobili takve upute od svog liječnika.

Ankilozantni spondilitis
- Preporučena doza je 5 mg dva puta dnevno.
- Vaš liječnik može odlučiti prekinuti primjenu lijeka XELJANZ ako XELJANZ ne bude djelovao u roku od 16 tjedana.

Ulcerozni kolitis
- Preporučena doza je 10 mg primijenjena dva puta dnevno tijekom 8 tjedana, nakon koje slijedi doza od 5 mg primijenjena dva puta dnevno.
- Možda će liječnik odlučiti produžiti Vaše početno liječenje dozom od 10 mg primijenjeno dva puta dnevno za dodatnih 8 tjedana (ukupno 16 tjedana), nakon koje slijedi liječenje dozom od 5 mg primijenjenom dva puta dnevno.

- Možda će liječnik odlučiti prekinuti Vaše liječenje lijekom XELJANZ ako XELJANZ ne bude djelovao unutar 16 tjedana.
- U slučaju bolesnika koji su prethodno uzimali biološke lijekove za liječenje ulceroznog kolitisa (poput onih koji sprječavaju aktivnost čimbenika nekroze tumora u tijelu), a ti im lijekovi nisu djelovali, liječnik može odlučiti povećati Vašu dozu lijeka XELJANZ na 10 mg dva puta dnevno ako ne reagirate zadovoljavajuće na primjenu 5 mg dva puta dnevno. Liječnik će uzeti u obzir moguće rizike, uključujući rizik od pojave krvnih ugrušaka u plućima i venama te moguću korist liječenja za Vas. Liječnik će Vam reći odnosi li se to na Vas.
- Ako je Vaše liječenje prekinuto, liječnik može odlučiti ponovno započeti Vaše liječenje.

Primjena u djece i adolescenata

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i juvenilni psorijatični artritis
- Preporučena doza je 5 mg dvaput na dan za bolesnike tjelesne težine ≥ 40 kg.

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

Tablete tofacitiniba mogu se zdrobiti i popiti s vodom.

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

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

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

Ako ste zaboravili uzeti XELJANZ
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu. Sljedeću tabletu uzmite u uobičajeno vrijeme, a sve daljnje doze nastavite uzimati prema uobičajenom rasporedu.

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječničku skrb.

Nuspojave u bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i juvenilnim psorijatičnim artritisom bile su u skladu s onima koje su opažene kod odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom, osim nekih infekcija (gripa, faringitis, sinusitis, virusna infekcija) i gastrointestinalnih ili općih poremećaja (bolovi u trbuhu, mučnina, povraćanje, vrućica, glavobolja, kašalj), koje su bile češće u pedijatrijskoj populaciji oboljeloj od juvenilnog idiopatskog artritisa.

Moguće ozbiljne nuspojave
U rijetkim slučajevima, infekcije mogu biti opasne po život. Prijavljeni su i rak pluća, rak bijelih krvnih stanica i srčani udar.

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

Znakovi teških infekcija (nuspojave koje se javljaju s čestom učestalošću) uključuju
- vrućicu i zimicu
- kašalj
- mjehure na koži
- bol u trbuhu
- ustrajne glavobolje

Znakovi čireva na želucu ili puknuća (perforacija) stijenke želuca (nuspojave koje se javljaju s manje čestom učestalošću) uključuju
- vrućicu
- bol u želucu ili trbuhu
- krv u stolici
- neobjašnjive promjene u crijevnim navikama

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

Znakovi alergijskih reakcija (nuspojave koje se javljaju s nepoznatom učestalošću) uključuju
- stezanje u prsnom košu
- piskanje
- tešku omaglicu ili ošamućenost
- oticanje usnica, jezika ili grla
- koprivnjaču (svrbež ili osip na koži)

Znakovi krvnih ugrušaka u plućima ili venama ili očima (manje često: venska tromboembolija) uključuju
- iznenadan nedostatak zraka ili otežano disanje
- bol u prsnom košu ili bol u gornjem dijelu leđa
- oticanje noge ili ruke
- bol ili osjetljivost u nozi
- crvenilo ili promjenu boje noge ili ruke
- akutne promjene vida
- novonastale jake glavobolje
- nesvjesticu, omaglicu ili ošamućenost
- slabost na jednoj strani tijela, postupno pogoršanje mentalnog stanja, napadaje ili gubitak svijesti

Znakovi srčanog udara (manje često) uključuju
- jaku bol u prsištu ili stezanje (koje se može proširiti na ruke, čeljust, vrat, leđa)
- nedostatak zraka
- hladan znoj
- ošamućenost ili iznenadnu omaglicu

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

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): plućna infekcija (upala pluća i bronhitis), herpes zoster, infekcija nosa, grla ili ždrijela (nazofaringitis), gripa, upala sinusa, infekcija mokraćnog mjehura (cistitis), bol u ždrijelu (faringitis), povišena razina mišićnih enzima u krvi (znak problema s mišićima), bol u želucu (trbuhu) (koja može biti znak upale želučane sluznice), povraćanje, proljev, mučnina, probavne tegobe, nizak broj bijelih krvnih stanica, nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija), oticanje stopala i šaka, glavobolja, visoki krvni tlak (hipertenzija), kašalj, osip, akne.

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): rak pluća, tuberkuloza, infekcija bubrega, infekcija kože, herpes simplex ili herpes usta, porast kreatinina u krvi (mogući znak problema s bubrezima), povišeni kolesterol (uključujući povišeni LDL kolesterol), vrućica, umor, porast tjelesne težine, dehidracija, istegnuće mišića, upala tetive (tendinitis), oticanje zgloba, istegnuće zgloba, neuobičajeni osjeti, loš san, začepljenje sinusa, nedostatak zraka ili otežano disanje, crvenilo kože, svrbež, masna jetra, bolna upala stijenke malih „džepova“ tankog crijeva (divertikulitis), virusne infekcije, virusne infekcije koje zahvaćaju probavni sustav, neke vrste raka kože (nemelanomski tip).

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): infekcija krvi (sepsa), limfom (rak bijelih krvnih stanica), prošireni oblik tuberkuloze koja zahvaća kosti i druge organe, druge neobične infekcije, infekcije zglobova, povišeni jetreni enzimi u krvi (znak problema s jetrom), bol u mišićima i zglobovima.

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

Općenito, kod lječenja reumatoidnog artritisa, manje nuspojava zabilježeno je kada se lijek XELJANZ uzimao sam nego kada se uzimao u kombinaciji s metotreksatom.

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

5. Kako čuvati XELJANZ

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blister pakiranju, bočici ili kutiji, iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što XELJANZ sadrži

XELJANZ 5 mg filmom obložena tableta
- Djelatna tvar je tofacitinib.
- Jedna filmom obložena tableta od 5 mg sadrži 5 mg tofacitiniba (u obliku tofacitinibcitrata).
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat (pogledajte dio 2. „XELJANZ sadrži laktozu”), umrežena karmelozanatrij (pogledajte dio 2. „XELJANZ sadrži natrij”), magnezijev stearat, hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol i triacetin.

XELJANZ 10 mg filmom obložena tableta
- Djelatna tvar je tofacitinib.

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

Kako XELJANZ izgleda i sadržaj pakiranja

XELJANZ 5 mg filmom obložene tablete
XELJANZ 5 mg filmom obložena tableta bijele je boje i okruglog oblika.

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

XELJANZ 10 mg filmom obložene tablete
XELJANZ 10 mg filmom obložena tableta plave je boje i okruglog oblika.

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Njemačka

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

België /Belgique / Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika
XELJANZ 11 mg tablete s produljenim oslobađanjem
tofacitinib

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je XELJANZ i za što se koristi

XELJANZ je lijek koji sadrži djelatnu tvar tofacitinib.

XELJANZ se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- reumatoidni artritis
- psorijatični artritis
- ankilozantni spondilitis.

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

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

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

Psorijatični artritis
XELJANZ se koristi za liječenje stanja koje se naziva psorijatični artritis u odraslih bolesnika. Ovo stanje je upalna bolest zglobova koju često prati psorijaza. Ako imate aktivni psorijatični artritis, prvo ćete dobiti drugi lijek kojim ćete liječiti psorijatični artritis. Ako ne budete dovoljno dobro reagirali na lijek ili ne podnosite taj lijek, možda ćete dobiti lijek XELJANZ za smanjenje znakova i simptoma aktivnog psorijatičnog artritisa i poboljšanje sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti.

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

Ankilozantni spondilitis
XELJANZ se koristi za liječenje stanja koje se naziva ankilozantni spondilitis. Ovo stanje je upalna bolest kralješnice.

Ako imate ankilozantni spondilitis, možda ćete prvo dobiti neke druge lijekove. Ako nećete imati dovoljno dobar odgovor na te lijekove, dobit ćete XELJANZ. XELJANZ može pomoći u smanjenju boli u leđima i poboljšati fizičku funkciju. Ti učinci mogu olakšati obavljanje Vaših uobičajenih dnevnih aktivnosti i poboljšati Vam kvalitetu života.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati XELJANZ

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

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

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete XELJANZ:
- ako mislite da biste mogli imati infekciju ili imate **simptome infekcije** poput: vrućice, znojenja, zimice, bolova u mišićima, kašlja, nedostatka zraka, nove pojave ili promjene u iskašljaju sluzi, gubitka tjelesne težine, tople, crvene ili bolne kože ili rana na Vašem tijelu, poteškoće ili boli prilikom gutanja, proljeva ili boli u trbuhu, žarenja prilikom mokrenja ili češćeg mokrenja od uobičajenog, ako se osjećate vrlo umorno
- ako imate bilo koje **stanje koje povećava vjerojatnost da ćete dobiti infekciju** (npr. šećernu bolest, HIV/SIDA-u ili slab imunološki sustav)
- ako imate **bilo kakvu infekciju**, ako se liječite zbog bilo kakve infekcije ili Vam se infekcije ponavljaju. Ako se ne osjećate dobro, odmah se obratite liječniku. XELJANZ može umanjiti sposobnost Vašeg organizma da odgovori na infekcije te može pogoršati postojeću infekciju ili povećati vjerojatnost za razvoj nove infekcije.
- ako trenutno ili u povijesti bolesti imate **tuberkulozu** ili ste bili u bliskom kontaktu s osobom koja boluje od tuberkuloze. Vaš liječnik će Vas testirati na tuberkulozu prije početka liječenja lijekom XELJANZ i može Vas ponovno testirati tijekom liječenja.
- ako imate bilo kakvu **kroničnu bolest pluća**
- ako imate **problema s jetrom**
- ako trenutno imate ili ste imali **hepatitis B ili hepatitis C** (virusi koji zahvaćaju jetru). Virus može postati aktivan dok uzimate XELJANZ. Vaš liječnik može napraviti krvne pretrage na hepatitis prije početka liječenja lijekom XELJANZ i dok uzimate XELJANZ.
- ako ste u dobi od **65 godina i stariji**, ako ste ikada imali **bilo koji oblik raka** i ako ste **trenutni ili bivši pušač**. XELJANZ može povećati rizik od određenih vrsta raka. Rak bijelih krvnih stanica, rak pluća i drugi oblici raka (poput raka dojke, kože, prostate i gušterače) prijavljeni su u bolesnika liječenih lijekom XELJANZ. Ako dobijete rak dok se liječite lijekom XELJANZ, liječnik će razmotriti je li potrebno prekinuti uzimanje lijeka XELJANZ.
- ako **znate da imate rizik za nastanak fraktura (prijeloma)**, tj. ako ste u dobi od 65 godina i stariji, ženskog spola ili uzimate kortikosteroide (npr. prednizon).
- opaženi su slučajevi **nemelanomskog raka kože** u bolesnika koji su uzimali lijek XELJANZ. Liječnik će Vam možda preporučiti redovne kožne preglede dok uzimate lijek XELJANZ. Ako se tijekom ili nakon terapije pojave nova oštećenja na koži ili ako postojeća oštećenja na koži promijene izgled, obavijestite o tome svog liječnika.
- ako ste imali **divertikulitis** (vrsta upale debelog crijeva) ili **čir na želucu ili crijevima** (pogledajte dio 4).
- ako imate **problema s bubrezima**
- ako se **planirate cijepiti**, obavijestite svog liječnika. Bolesnik koji uzima XELJANZ ne smije biti cijepljen određenim cjepivima. Prije početka liječenja lijekom XELJANZ morate primiti sva

cjepiva prema preporučenom režimu cijepljenja. Vaš liječnik će odlučiti trebate li se cijepiti protiv herpes zostera.
- ako imate **problema sa srcem, visoki krvni tlak, visoki kolesterol i ako ste trenutni ili bivši pušač**
- ako imate suženje probavnog trakta obavijestite svog liječnika jer je u rijetkim slučajevima u bolesnika koji su uzimali druge lijekove sa sličnim oblikom tablete s produljenim oslobađanjem zabilježena blokada u probavnom traktu
- tijekom uzimanja XELJANZ 11 mg tableta s produljenim oslobađanjem u svojoj stolici možete primijetiti predmet koji nalikuje tableti. To je prazna ovojnica tablete s produljenim oslobađanjem koja je preostala nakon što je Vaše tijelo apsorbiralo lijek. Ovo je očekivano i ne trebate se radi toga zabrinjavati.

Postoje izvješća o bolesnicima liječenim lijekom XELJANZ u kojih je došlo do pojave **krvnih ugrušaka** u plućima ili venama. Liječnik će procijeniti rizik od razvoja krvnih ugrušaka u plućima ili venama i odrediti je li lijek XELJANZ prikladan za Vas. Ako ste već imali probleme s razvojem krvnih ugrušaka u plućima ili venama ili ste izloženi povećanom riziku od njihovog razvoja (na primjer: ako imate izrazito prekomjernu težinu, ako imate rak, probleme sa srcem, dijabetes, ako ste imali srčani udar (unutar prethodna 3 mjeseca), ako ste nedavno bili na velikoj operaciji, ako koristite hormonske kontraceptive / hormonsku nadomjesnu terapiju, ako je u Vas ili Vaših bliskih srodnika utvrđeno postojanje poremećaja zgrušavanja krvi), ako ste starije dobi, ili ako ste trenutni ili bivši pušač, Vaš liječnik će možda donijeti odluku da lijek XELJANZ nije prikladan za Vas.

Odmah obavijestite svog liječnika:
- ako primijetite **iznenadan nedostatak zraka ili imate otežano disanje, bol u prsnom košu ili bol u gornjem dijelu leđa, oticanje noge ili ruke, bol ili osjetljivost u nozi, crvenilo ili promjenu boje noge ili ruke** tijekom liječenja lijekom XELJANZ, jer to mogu biti znaci krvnog ugruška u plućima ili venama.
- ako primijetite **akutne promjene vida** (zamagljen vid, djelomičan ili potpun gubitak vida), jer one mogu ukazivati na prisutnost krvnih ugrušaka u očima.
- ako Vi, Vaš partner ili njegovatelj primijetite **novonastale jake glavobolje**, koje mogu biti popraćene mučninom i povraćanjem, **nesvjesticu, omaglicu ili ošamućenost, privremene probleme s vidom, slabost na jednoj strani tijela, postupno pogoršanje mentalnog stanja, napadaje ili gubitak svijesti**, jer to može biti znak krvnih ugrušaka u venama oko mozga.
- ako primijetite **znakove i simptome srčanog udara**, uključujući jaku bol ili stezanje u prsnom košu (koje se može proširiti na ruke, čeljust, vrat, leđa), nedostatak zraka, hladan znoj, ošamućenost ili iznenadnu omaglicu. Prijavljeni su slučajevi bolesnika liječenih lijekom XELJANZ koji su imali srčane probleme, uključujući srčani udar. Vaš liječnik će procijeniti postoji li za Vas rizik od razvijanja srčanih problema i utvrditi je li lijek XELJANZ prikladan za Vas.
- ako Vi, Vaš partner ili njegovatelj primijetite **novonastale ili pogoršavanje postojećih neuroloških simptoma**, uključujući opću slabost u mišićima, poremećaj vida, promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji koje dovode do smetenosti i promjene osobnosti, odmah se obratite svom liječniku jer to mogu biti simptomi vrlo rijetke, ozbiljne infekcije mozga koja se naziva progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

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

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

Vaš liječnik također može provesti i druge pretrage, primjerice kako bi provjerio Vaše razine kolesterola u krvi ili pratio zdravlje Vaše jetre. Vaš liječnik mora provjeriti Vaše razine kolesterola

8 tjedana nakon početka liječenja lijekom XELJANZ. Vaš liječnik periodički treba provodiiti pretrage jetrene funkcije.

Starije osobe
Postoji veća stopa infekcija, od kojih neke mogu biti ozbiljne, u starijih bolesnika u dobi od 65 godina naviše. Obavijestite svog liječnika čim primijetite bilo kakve znakove ili simptome infekcija.

Bolesnici u dobi od 65 godina i stariji mogu biti izloženi povećanom riziku od infekcija, srčanog udara i nekih vrsta raka. Vaš liječnik može odlučiti da lijek XELJANZ nije prikladan za Vas.

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

Možete također imati veći rizik od određenih problema s plućima. Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakve poteškoće s disanjem.

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

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

Obavijestite svog liječnika ako imate **dijabetes** ili **uzimate lijekove za liječenje dijabetesa (antidijabetike)**. Liječnik može odlučiti smanjiti Vašu dozu antidijabetika dok uzimate tofacitinib.

Neki se lijekovi **ne smiju uzimati s lijekom XELJANZ**. Ako se uzmu zajedno s lijekom XELJANZ, može doći do promjene razine lijeka XELJANZ u Vašem tijelu, zbog čega može biti potrebna prilagodba doze. Morate obavijestiti svog liječnika ako koristite lijekove koji sadrže bilo koju od sljedećih djelatnih tvari:
- antibiotike poput rifampicina, koji se koriste u liječenju bakterijskih infekcija
- flukonazol i ketokonazol, koji se koriste u liječenju gljivičnih infekcija.

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

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

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

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

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

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

XELJANZ 11 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži sorbitol
Ovaj lijek sadrži približno 152 mg sorbitola u jednoj tableti s produljenim oslobađanjem.

3. Kako uzimati XELJANZ

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

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, preporučena doza ne smije se prekoračiti. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i ankilozantni spondilitis
Preporučena doza je jedna tableta s produljenim oslobađanjem od 11 mg primijenjena jednom dnevno.

Pokušajte uzeti Vašu tabletu (jednu tabletu s produljenim oslobađanjem od 11 mg) svaki dan u isto vrijeme, npr. ujutro ili navečer.

Progutajte XELJANZ 11 mg tabletu s produljenim oslobađanjem cijelu kako bi se osigurala pravilna primjena cijele doze. Tableta se ne smije drobiti, lomiti ni žvakati.

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

Ako bolujete od reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa ili ankilozantnog spondilitisa, liječnik može zamijeniti liječenje XELJANZ 5 mg filmom obloženim tabletama, koje uzimate dva puta dnevno, s liječenjem XELJANZ 11 mg tabletom s produljenim oslobađanjem, koju ćete uzimati jednom dnevno, i obrnuto. Možete započeti s uzimanjem XELJANZ tablete s produljenim oslobađanjem, koju ćete uzimati jednom dnevno, ili XELJANZ filmom obloženih tableta, koje ćete uzimati dvaput dnevno, dan nakon što ste uzeli zadnju dozu bilo koje od navedenih tableta. Ne smijete sami prelaziti s liječenja XELJANZ filmom obloženim tabletama na liječenje XELJANZ tabletom s produljenim oslobađanjem i obrnuto, osim ako niste dobili takve upute od svog liječnika.

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

Ankilozantni spondilitis
- Možda će liječnik odlučiti prekinuti Vaše liječenje lijekom XELJANZ ako XELJANZ ne bude djelovao unutar 16 tjedana.

Ako uzmete više lijeka XELJANZ nego što ste trebali
Ako uzmete više tableta s produljenim oslobađanjem nego što ste trebali, **odmah** obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Ako ste zaboravili uzeti XELJANZ
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu s produljenim oslobađanjem od 11 mg. Sljedeću tabletu s produljenim oslobađanjem uzmite u uobičajeno vrijeme, a sve daljnje doze nastavite uzimati prema uobičajenom rasporedu.

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječničku skrb.

Moguće ozbiljne nuspojave
U rijetkim slučajevima, infekcije mogu biti opasne po život. Prijavljeni su i rak pluća, rak bijelih krvnih stanica i srčani udar.

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

Znakovi teških infekcija (nuspojave koje se javljaju s čestom učestalošću) uključuju
- vrućicu i zimicu
- kašalj
- mjehure na koži
- bol u trbuhu
- ustrajne glavobolje

Znakovi čireva na želucu ili puknuća (perforacija) stijenke želuca (nuspojave koje se javljaju s manje čestom učestalošću) uključuju
- vrućicu
- bol u želucu ili trbuhu
- krv u stolici
- neobjašnjive promjene u crijevnim navikama

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

Znakovi alergijskih reakcija (nuspojave koje se javljaju s nepoznatom učestalošću) uključuju
- stezanje u prsnom košu
- piskanje
- tešku omaglicu ili ošamućenost
- oticanje usnica, jezika ili grla
- koprivnjaču (svrbež ili osip na koži)

Znakovi krvnih ugrušaka u plućima ili venama ili očima (manje često: venska tromboembolija) uključuju
- iznenadan nedostatak zraka ili otežano disanje
- bol u prsnom košu ili bol u gornjem dijelu leđa
- oticanje noge ili ruke
- bol ili osjetljivost u nozi
- crvenilo ili promjenu boje noge ili ruke
- akutne promjene vida
- novonastale jake glavobolje
- nesvjesticu, omaglicu ili ošamućenost
- slabost na jednoj strani tijela, postupno pogoršanje mentalnog stanja, napadaje ili gubitak svijesti

Znakovi srčanog udara (manje često) uključuju
- jaku bol u prsištu ili stezanje (koje se može proširiti na ruke, čeljust, vrat, leđa)
- nedostatak zraka
- hladan znoj
- ošamućenost ili iznenadnu omaglicu

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

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): plućna infekcija (upala pluća i bronhitis), herpes zoster, infekcija nosa, grla ili ždrijela (nazofaringitis), gripa, upala sinusa, infekcija mokraćnog mjehura (cistitis), bol u ždrijelu (faringitis), povišena razina mišićnih enzima u krvi (znak problema s mišićima), bol u želucu (trbuhu) (koja može biti znak upale želučane sluznice), povraćanje, proljev, mučnina, probavne tegobe, nizak broj bijelih krvnih stanica, nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija), oticanje stopala i šaka, glavobolja, visok krvni tlak (hipertenzija), kašalj, osip, akne.

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): rak pluća, tuberkuloza, infekcija bubrega, infekcija kože, herpes simplex ili herpes usta, porast kreatinina u krvi (mogući znak problema s bubrezima), povišeni kolesterol (uključujući povišeni LDL kolesterol), vrućica, umor, porast tjelesne težine, dehidracija, istegnuće mišića, upala tetive (tendinitis), oticanje zgloba, istegnuće zgloba, neuobičajeni osjeti, loš san, začepljenje sinusa, nedostatak zraka ili otežano disanje, crvenilo kože, svrbež, masna jetra, bolna upala stijenke malih „džepova“ tankog crijeva (divertikulitis), virusne infekcije, virusne infekcije koje zahvaćaju probavni sustav, neke vrste raka kože (nemelanomski tip).

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): infekcija krvi (sepsa), limfom (rak bijelih krvnih stanica), prošireni oblik tuberkuloze koja zahvaća kosti i druge organe, druge neobične infekcije, infekcije zglobova, povišeni jetreni enzimi u krvi (znak problema s jetrom), bol u mišićima i zglobovima.

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

Općenito, kod liječenja reumatoidnog artritisa, manje nuspojava zabilježeno je kada se lijek XELJANZ uzimao sam nego kada se uzimao u kombinaciji s metotreksatom.

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

5. Kako čuvati XELJANZ

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blister pakiranju, bočici ili kutiji, iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što XELJANZ sadrži

- Djelatna tvar je tofacitinib.
- Jedna tableta s produljenim oslobađanjem od 11 mg sadrži 11 mg tofacitiniba (u obliku tofacitinibcitrata).
- Drugi sastojci su sorbitol (E420) (pogledajte dio 2. „XELJANZ sadrži sorbitol”), hidroksietilceluloza, kopovidon, magnezijev stearat, celulozaacetat, hidroksipropilceluloza (E463), hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), triacetin, željezov oksid, crveni (E172), šelak (E904), amonijev hidroksid (E527), propilenglikol (E1520) i željezov oksid, crni (E172).

Kako XELJANZ izgleda i sadržaj pakiranja

XELJANZ 11 mg tableta s produljenim oslobađanjem ružičaste je boje i ovalnog oblika.

Tablete dolaze u blisterima koji sadrže 7 tableta. Jedno pakiranje sadrži 28 ili 91 tabletu
Tablete su dostupne i u bočicama sa silika gelom kao sredstvom za sušenje, a koje sadrže 30 ili 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Njemačka

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

België /Belgique / Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika
XELJANZ 1 mg/ml oralna otopina
tofacitinib

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je XELJANZ i za što se koristi

XELJANZ 1 mg/ml oralna otopina je lijek koji sadrži djelatnu tvar tofacitinib.

XELJANZ 1 mg/ml oralna otopina se koristi za liječenje aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa, dugotrajne bolesti koja uglavnom uzrokuje bolnost i oticanje Vaših zglobova, u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih.

XELJANZ 1 mg/ml oralna otopina također se primjenjuje za liječenje juvenilnog psorijatičnog artritisa (PsA), stanja koje je upalna bolest zglobova često popraćeno psorijazom, u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih.

XELJANZ 1 mg/ml oralna otopina može se primjenjivati zajedno s metotreksatom kada prethodno liječenje poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili juvenilnog psorijatičnog artritisa nije bilo dostatno ili se nije dobro podnosilo. XELJANZ 1 mg/ml oralna otopina se također može uzimati samostalno u slučajevima kada se liječenje metotreksatom ne podnosi ili se ne savjetuje liječenje metotreksatom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati XELJANZ

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

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

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete XELJANZ:
- ako mislite da biste mogli imati infekciju ili imate **simptome infekcije** poput: vrućice, znojenja, zimice, bolova u mišićima, kašlja, nedostatka zraka, nove pojave ili promjene u iskašljaju sluzi, gubitka tjelesne težine, tople, crvene ili bolne kože ili rana na Vašem tijelu, poteškoće ili boli prilikom gutanja, proljeva ili boli u trbuhu, žarenja prilikom mokrenja ili češćeg mokrenja od uobičajenog, ako se osjećate vrlo umorno
- ako imate bilo koje **stanje koje povećava vjerojatnost da ćete dobiti infekciju** (npr. šećernu bolest, HIV/SIDA-u ili slab imunološki sustav)
- ako imate **bilo kakvu infekciju**, ako se liječite zbog bilo kakve infekcije ili Vam se infekcije ponavljaju. Ako se ne osjećate dobro, odmah se obratite liječniku. XELJANZ može umanjiti sposobnost Vašeg organizma da odgovori na infekcije te može pogoršati postojeću infekciju ili povećati vjerojatnost za razvoj nove infekcije.
- ako trenutno ili u povijesti bolesti imate **tuberkulozu** ili ste bili u bliskom kontaktu s osobom koja boluje od tuberkuloze. Vaš liječnik će Vas testirati na tuberkulozu prije početka liječenja lijekom XELJANZ i može Vas ponovno testirati tijekom liječenja.
- ako imate bilo kakvu **kroničnu bolest pluća**
- ako imate **problema s jetrom**
- ako trenutno imate ili ste imali **hepatitis B ili hepatitis C** (virusi koji zahvaćaju jetru). Virus može postati aktivan dok uzimate XELJANZ. Vaš liječnik može napraviti krvne pretrage na hepatitis prije početka liječenja lijekom XELJANZ i dok uzimate XELJANZ.
- ako ste ikada imali **bilo koji oblik raka** i ako ste **trenutni ili bivši pušač**. XELJANZ može povećati rizik od određenih vrsta raka. Rak bijelih krvnih stanica, rak pluća i drugi oblici raka (poput raka dojke, kože, prostate i gušterače) prijavljeni su u bolesnika liječenih lijekom XELJANZ. Ako dobijete rak dok se liječite lijekom XELJANZ, liječnik će razmotriti je li potrebno prekinuti uzimanje lijeka XELJANZ.
- ako **znate da imate rizik za nastanak fraktura (prijeloma)**, tj. ako ste u dobi od 65 godina i stariji, ženskog spola ili uzimate kortikosteroide (npr. prednizon).
- opaženi su slučajevi **nemelanomskog raka kože** u bolesnika koji su uzimali lijek XELJANZ. Liječnik će Vam možda preporučiti redovne kožne preglede dok uzimate lijek XELJANZ. Ako se tijekom ili nakon terapije pojave nova oštećenja na koži ili ako postojeća oštećenja na koži promijene izgled, obavijestite o tome svog liječnika.
- ako ste imali **divertikulitis** (vrsta upale debelog crijeva) ili **čir na želucu ili crijevima** (pogledajte dio 4).
- ako imate **problema s bubrezima**
- ako se **planirate cijepiti**, obavijestite svog liječnika. Bolesnik koji uzima XELJANZ ne smije biti cijepljen određenim cjepivima. Prije početka liječenja lijekom XELJANZ morate primiti sva cjepiva prema preporučenom režimu cijepljenja. Vaš liječnik će odlučiti trebate li se cijepiti protiv herpes zostera.
- ako imate **problema sa srcem, visoki krvni tlak, visoki kolesterol i ako ste trenutni ili bivši pušač**.

Postoje izvješća o bolesnicima liječenim lijekom XELJANZ u kojih je došlo do pojave **krvnih ugrušaka** u plućima ili venama. Liječnik će procijeniti rizik od razvoja krvnih ugrušaka u plućima ili venama i odrediti je li lijek XELJANZ prikladan za Vas. Ako ste već imali probleme s razvojem krvnih ugrušaka u plućima ili venama ili ste izloženi povećanom riziku od njihovog razvoja (na primjer: ako imate izrazito prekomjernu težinu, ako imate rak, probleme sa srcem, dijabetes, ako ste imali srčani udar (unutar prethodna 3 mjeseca), ako ste nedavno bili na velikoj operaciji, ako koristite hormonske kontraceptive / hormonsku nadomjesnu terapiju, ako je u Vas ili Vaših bliskih srodnika utvrđeno postojanje poremećaja zgrušavanja krvi) ili ako trenutno pušite ili ste bivši pušač, Vaš liječnik će možda donijeti odluku da lijek XELJANZ nije prikladan za Vas.

Odmah obavijestite svog liječnika:
- ako primijetite **iznenadan nedostatak zraka ili imate otežano disanje, bol u prsnom košu ili bol u gornjem dijelu leđa, oticanje noge ili ruke, bol ili osjetljivost u nozi, crvenilo ili**

promjenu boje noge ili ruke tijekom liječenja lijekom XELJANZ, jer to mogu biti znaci krvnog ugruška u plućima ili venama.
- ako primijetite **akutne promjene vida** (zamagljen vid, djelomičan ili potpun gubitak vida), jer one mogu ukazivati na prisutnost krvnih ugrušaka u očima.
- ako Vi, Vaš partner ili njegovatelj primijetite **novonastale jake glavobolje**, koje mogu biti popraćene mučninom i povraćanjem, **nesvjesticu, omaglicu ili ošamućenost, privremene probleme s vidom, slabost na jednoj strani tijela, postupno pogoršanje mentalnog stanja, napadaje ili gubitak svijesti**, jer to može biti znak krvnih ugrušaka u venama oko mozga.
- ako primijetite **znakove i simptome srčanog udara**, uključujući jaku bol ili stezanje u prsnom košu (koje se može proširiti na ruke, čeljust, vrat, leđa), nedostatak zraka, hladan znoj, ošamućenost ili iznenadnu omaglicu. Prijavljeni su slučajevi bolesnika liječenih lijekom XELJANZ koji su imali srčane probleme, uključujući srčani udar. Vaš liječnik će procijeniti postoji li za Vas rizik od razvijanja srčanih problema i utvrditi je li lijek XELJANZ prikladan za Vas.
- ako Vi, Vaš partner ili njegovatelj primijetite **novonastale ili pogoršavanje postojećih neuroloških simptoma**, uključujući opću slabost u mišićima, poremećaj vida, promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji koje dovode do smetenosti i promjene osobnosti, odmah se obratite svom liječniku jer to mogu biti simptomi vrlo rijetke, ozbiljne infekcije mozga koja se naziva progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

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

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

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

Starije osobe
Sigurnost i djelotvornost tofacitiniba 1 mg/ml oralne otopine nije utvrđena u starijih osoba.

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

Možete također imati veći rizik od određenih problema s plućima. Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakve poteškoće s disanjem.

Djeca i adolescenti
Ovaj se lijek ne smije davati bolesnicima u dobi manjoj od 2 godine.

Ovaj lijek sadrži propilenglikol i s oprezom ga treba primjenjivati u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih i samo ako to savjetuje liječnik (pogledajte dio „XELJANZ sadrži propilenglikol“).

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

Obavijestite svog liječnika ako imate **dijabetes** ili **uzimate lijekove za liječenje dijabetesa (antidijabetike)**. Liječnik može odlučiti smanjiti Vašu dozu antidijabetika dok uzimate tofacitinib.

Neki se lijekovi **ne smiju uzimati s lijekom XELJANZ**. Ako se uzmu zajedno s lijekom XELJANZ, može doći do promjene razine lijeka XELJANZ u Vašem tijelu, zbog čega može biti potrebna prilagodba doze. Morate obavijestiti svog liječnika ako koristite lijekove koji sadrže bilo koju od sljedećih djelatnih tvari:
- antibiotike poput rifampicina, koji se koriste u liječenju bakterijskih infekcija
- flukonazol i ketokonazol koji se koriste u liječenju gljivičnih infekcija.

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

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

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

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

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

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

XELJANZ sadrži propilenglikol
Ovaj lijek sadrži 2,39 mg propilenglikola u jednom ml oralne otopine.

XELJANZ sadrži natrijev benzoat
Ovaj lijek sadrži 0,9 mg natrijeva benzoata u jednom ml oralne otopine.

XELJANZ sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati XELJANZ

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

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, preporučena doza ne smije se prekoračiti. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih temelji se na sljedećim kategorijama težine (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1: Doza lijeka XELJANZ za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i juvenilnim PsA-om u dobi od dvije godine i starije:

Tjelesna težina (kg)	Režim doziranja
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml oralne otopine) dvaput na dan
20 - < 40	4 mg (4 ml oralne otopine) dvaput na dan
≥ 40	5 mg (5 ml oralne otopine ili 5 mg filmom obložena tableta) dvaput na dan

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

Ako bolujete od poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili juvenilnog psorijatičnog artritisa, liječnik će Vas možda prebaciti s XELJANZ 5 ml oralne otopine dva puta dnevno na XELJANZ 5 mg filmom obložene tablete dva puta dnevno.

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

Pokušajte uzimati XELJANZ svaki dan u isto vrijeme (jednom ujutro i jednom navečer).

Ako uzmete više lijeka XELJANZ nego što ste trebali
Ako uzmete više lijeka XELJANZ 1 mg/ml oralne otopine nego što ste trebali, **odmah** obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Ako ste zaboravili uzeti XELJANZ
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme, a sve daljnje doze nastavite uzimati prema uobičajenom rasporedu.

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječničku skrb.

Nuspojave u bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i juvenilnim psorijatičnim artritisom bile su u skladu s onima koje su opažene kod odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom, osim nekih infekcija (gripa, faringitis, sinusitis, virusna infekcija) i gastrointestinalnih ili općih poremećaja (bolovi u trbuhu, mučnina , povraćanje, vrućica, glavobolja, kašalj), koje su bile češće u pedijatrijskoj populaciji oboljeloj od juvenilnog idiopatskog artritisa.

Moguće ozbiljne nuspojave
U rijetkim slučajevima, infekcije mogu biti opasne po život. Prijavljeni su i rak pluća, rak bijelih krvnih stanica i srčani udar.

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

Znakovi teških infekcija (nuspojave koje se javljaju s čestom učestalošću) uključuju
- vrućicu i zimicu
- kašalj
- mjehure na koži

- bol u trbuhu
- ustrajne glavobolje

Znakovi čireva na želucu ili puknuća (perforacija) stijenke želuca (nuspojave koje se javljaju s manje čestom učestalošću) uključuju
- vrućicu
- bol u želucu ili trbuhu
- krv u stolici
- neobjašnjive promjene u crijevnim navikama

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

Znakovi alergijskih reakcija (nuspojave koje se javljaju s nepoznatom učestalošću) uključuju
- stezanje u prsnom košu
- piskanje
- tešku omaglicu ili ošamućenost
- oticanje usnica, jezika ili grla
- koprivnjaču (svrbež ili osip na koži)

Znakovi krvnih ugrušaka u plućima ili venama ili očima (manje često: venska tromboembolija) uključuju
- iznenadan nedostatak zraka ili otežano disanje
- bol u prsnom košu ili bol u gornjem dijelu leđa
- oticanje noge ili ruke
- bol ili osjetljivost u nozi
- crvenilo ili promjenu boje noge ili ruke
- akutne promjene vida
- novonastale jake glavobolje
- nesvjesticu, omaglicu ili ošamućenost
- slabost na jednoj strani tijela, postupno pogoršanje mentalnog stanja, napadaje ili gubitak svijesti

Znakovi srčanog udara (manje često) uključuju
- jaku bol u prsištu ili stezanje (koje se može proširiti na ruke, čeljust, vrat, leđa)
- nedostatak zraka
- hladan znoj
- ošamućenost ili iznenadnu omaglicu

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

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): plućna infekcija (upala pluća i bronhitis), herpes zoster, infekcija nosa, grla ili ždrijela (nazofaringitis), gripa, upala sinusa, infekcija mokraćnog mjehura (cistitis), bol u ždrijelu (faringitis), povišena razina mišićnih enzima u krvi (znak problema s mišićima), bol u želucu (trbuhu) (koja može biti znak upale želučane sluznice), povraćanje, proljev, mučnina, probavne tegobe, nizak broj bijelih krvnih stanica, nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija), oticanje stopala i šaka, glavobolja, visoki krvni tlak (hipertenzija), kašalj, osip, akne.

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): rak pluća, tuberkuloza, infekcija bubrega, infekcija kože, herpes simplex ili herpes usta, porast kreatinina u krvi (mogući znak problema s bubrezima), povišeni kolesterol (uključujući povišeni LDL kolesterol), vrućica, umor, porast tjelesne težine, dehidracija, istegnuće mišića, upala tetive (tendinitis), oticanje zgloba, istegnuće zgloba, neuobičajeni osjeti, loš san, začepljenje sinusa, nedostatak zraka ili otežano disanje, crvenilo kože, svrbež, masna jetra, bolna upala stijenke malih „džepova“ tankog crijeva (divertikulitis), virusne infekcije, virusne infekcije koje zahvaćaju probavni sustav, neke vrste raka kože (nemelanomski tip).

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): infekcija krvi (sepsa), limfom (rak bijelih krvnih stanica), proširenog oblik tuberkuloze koja zahvaća kosti i druge organe, druge neobične infekcije, infekcije zglobova, povišeni jetreni enzimi u krvi (znak problema s jetrom), bol u mišićima i zglobovima.

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

Općenito, kod lječenja reumatoidnog artritisa, manje nuspojava zabilježeno je kada se lijek XELJANZ uzimao sam nego kada se uzimao u kombinaciji s metotreksatom.

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

5. Kako čuvati XELJANZ

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnoj boci i pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Zbrinite nakon 60 dana od prvog otvaranja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da otopina pokazuje vidljive znakove kvarenja.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što XELJANZ sadrži

- Djelatna tvar je tofacitinib.
- Jedan 1 ml sadrži 1 mg tofacitiniba (u obliku tofacitinibcitrata).
  Drugi sastojci su okus grožđa [sadrži propilenglikol (E1520) (pogledajte dio 2. „XELJANZ sadrži polipropilenglikol“), glicerin (E422) i prirodne okuse], kloridnu kiselinu, laktatnu kiselinu (E279), pročišćenu vodu, natrijev benzoat (E211) (pogledajte dio 2. „XELJANZ sadrži natrijev benzoat“ i „XELJANZ sadrži natrij“), sukralozu (E955) i ksilitol (E967).

Kako XELJANZ izgleda i sadržaj pakiranja

XELJANZ 1 mg/ml oralna otopina je bistra, bezbojna otopina.
1 mg/ml oralne otopine dolazi u bijelim HDPE bocama od 250 ml koje sadrže 240 ml otopine. Jedno pakiranje sadrži jednu HDPE bocu, jedan nastavak za bocu koji se utiskuje u grlo boce, i jednu štrcaljku za usta s gradacijama za doziranje 3,2 ml, 4 ml i 5 ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

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

België /Belgique / Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

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

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Za Upute za primjenu XELJANZ oralne otopine pogledajte dio 7.

7. Upute za primjenu XELJANZ oralne otopine

Pročitajte ove upute za primjenu prije nego što počnete primjenjivati XELJANZ oralnu otopinu. Možda sadrži nove informacije.

Važne informacije o mjerenju XELJANZ oralne otopine

Uvijek upotrebljavajte štrcaljku za usta koja dolazi s XELJANZ oralnom otopinom za mjerenje i primjenu propisane doze. Zamolite svog liječnika ili ljekarnika da Vam pokaže kako izmjeriti propisanu dozu ako niste sigurni.

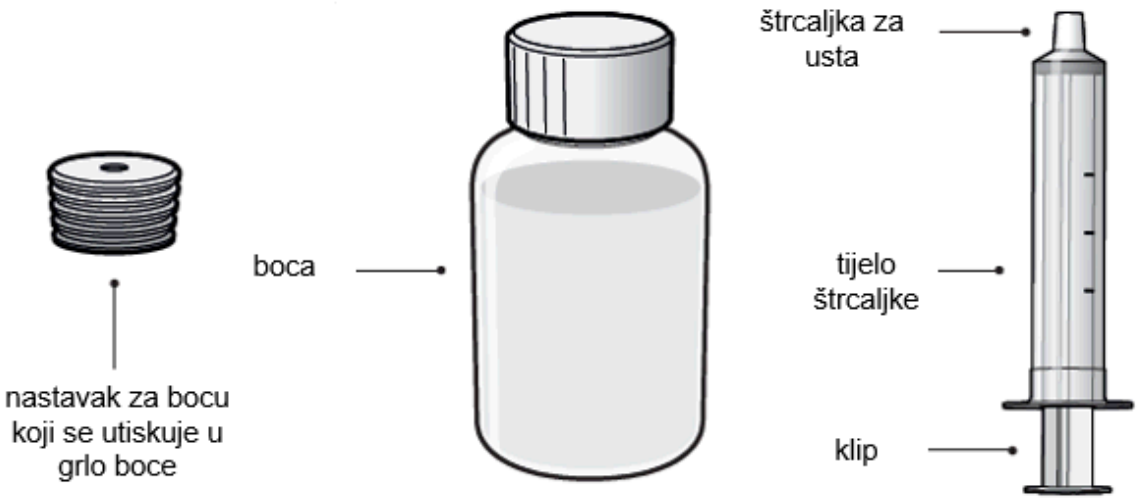
Kako trebam čuvati XELJANZ?

Čuvajte ovaj lijek izvan pogleda i dohvata djece.

Preostalu XELJANZ oralnu otopinu bacite nakon 60 dana.
Da biste se lakše sjetili kada baciti bocu lijeka XELJANZ, možete na pakiranju i ispod napisati datum prve primjene:
Datum prve primjene ____ / ____ / ____.

Jedno pakiranje XELJANZ oralne otopine sadrži

• 1 nastavak za bocu koja se utiskuje u grlo boce
• 1 bocu XELJANZ oralne otopine
• 1 štrcaljku za usta



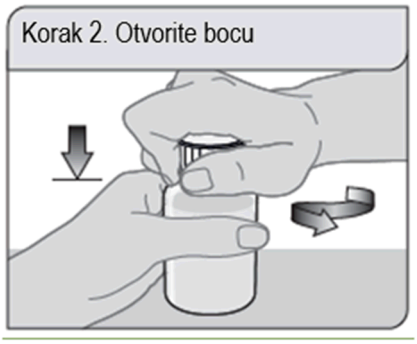
Prije svake primjene:
Operite ruke vodom i sapunom i stavite predmete iz pakiranja na čistu ravnu površinu.

Korak 1. Izvadite bocu iz pakiranja



Izvadite bocu XELJANZ oralne otopine iz pakiranja.

Korak 2. Otvorite bocu



Otvorite bocu. Uklonite zaštitni aluminijski pokrov s vrha boce (samo prvi put).

Nemojte baciti čep siguran za djecu (onemogućuje da djeca otvaraju bocu).

Napomena: bocu **nije** potrebno promućkati prije primjene.

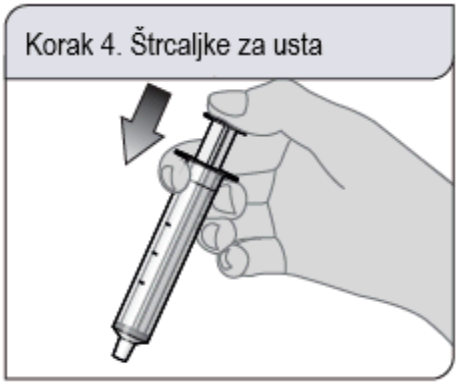
Korak 3: Umetnite nastavak za bocu



Izvadite nastavak za bocu i štrcaljku za usta iz plastičnog omota. S bocom na ravnoj površini, palcima gurnite rebrasti kraj nastavka za bocu do kraja u grlo boce, dok istodobno čvrsto držite bocu.

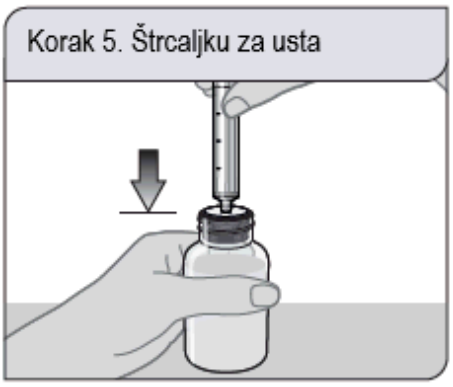
Napomena: nemojte vaditi nastavak za bocu iz grla boce nakon što je umetnut.

Korak 4. Istisnite zrak iz štrcaljke za usta



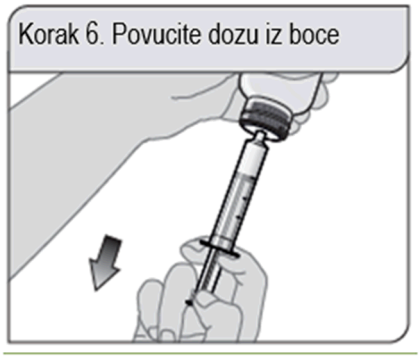
Pogurajte klip štrcaljke za usta do kraja u štrcaljku kako biste uklonili višak zraka.

Korak 5. Umetnite štrcaljku za usta



Držeći bocu uspravno, umetnite štrcaljku za usta kroz nastavak za bocu dok čvrsto ne sjedne na svoje mjesto.

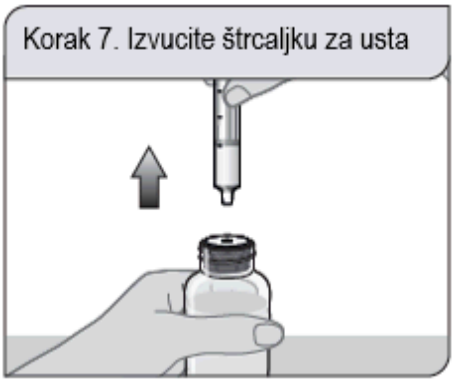
Korak 6. Povucite dozu iz boce



Nakn što postavite štrcaljku za doziranje kroz usta, okrenite bocu naopako. Povucite klip.

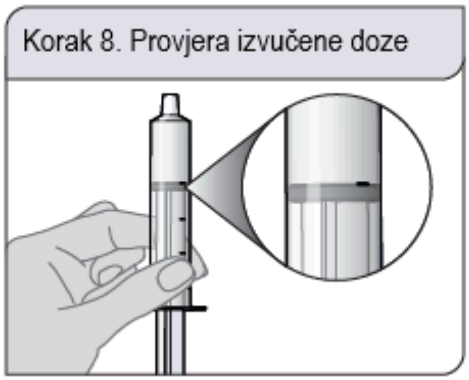
Ako u štrcaljki za usta primijetite mjehuriće zraka, do kraja gurnite klip opet u štrcaljku da biste ispraznili oralnu otopinu natrag u bočicu. Zatim povucite propisanu dozu oralne otopine.

Korak 7. Izvucite štrcaljku za usta iz boce



Okrenite bocu uspravno i postavite je na ravnu površinu. Držeći štrcaljku za njeno tijelo izvadite je iz nastavka za bocu povlačenjem ravno prema gore.

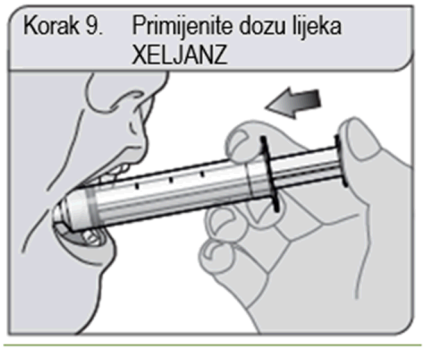
Korak 8. Provjera izvučene doze



Provjerite je li točna doza izvučena u štrcaljku za usta.

Ako doza nije točna, čvrsto umetnite vrh štrcaljke za usta u nastavak za bocu. Ugurajte klip do kraja u štrcaljku tako da se oralna otopina vrati u bocu. Ponovite korake 6. i 7.

Korak 9. Primijenite dozu lijeka XELJANZ



Stavite vrh štrcaljke za usta u unutarnji dio bolesnikovog obraza.

Polako gurajte klip do kraja kako biste primijenili sav lijek iz štrcaljke za usta. Pazite da bolesnik ima dovoljno vremena za progutati lijek.

Korak 10. Zatvorite bocu



Čvrsto zatvorite bocu tako da okrenete zatvarač siguran za djecu u smjeru kazaljke na satu, a nastavak za bocu neka ostane u boci.

Vratite bocu u kutiju i zatvorite kutiju da biste zaštitili XELJANZ oralnu otopinu od svjetlosti.

Korak 11. Operite štrcaljku za usta



Izvadite klip iz štrcaljke tako da klip i tijelo štrcaljke povučete jedan od drugog.

Klip i tijelo štrcaljke isperite vodom nakon svake upotrebe.

Ostavite ih da se osuše na zraku; zatim vratite štrcaljku za usta zajedno s oralnom otopinom natrag u pakiranje.

Štrcaljku za usta čuvajte s XELJANZ oralnom otopinom.

Nemojte baciti štrcaljku za usta.