

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XELJANZ 5 mg tabletki powlekane
XELJANZ 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

XELJANZ 5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana 5 mg zawiera cytrynian tofacytynibu odpowiadający 5 mg tofacytynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 59,44 mg laktozy.

XELJANZ 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana 10 mg zawiera cytrynian tofacytynibu odpowiadający 10 mg tofacytynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 118,88 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Tofacytynib 5 mg tabletki powlekane

Biała, okrągła tabletki o średnicy 7,9 mm z napisem „Pfizer” wytłoczonym po jednej stronie i „JKI 5” po drugiej stronie.

Tofacytynib 10 mg tabletki powlekane

Niebieska, okrągła tabletki o średnicy 9,5 mm z napisem „Pfizer” wytłoczonym po jednej stronie i „JKI 10” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX, methotrexate) jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby. Tofacytynib może być stosowany w

monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Łuszczycowe zapalenie stawów

Tofacytynib w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (ang. DMARD, disease-modifying antirheumatic drug) (patrz punkt 5.1).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Tofacytynib jest wskazany w leczeniu czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz specjalizujący się w rozpoznaniu i leczeniu chorób, w których wskazane jest stosowanie tofacytynibu.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów lub łuszczycowe zapalenie stawów

Zalecana dawka to 5 mg podawane dwa razy na dobę.

Dostosowanie dawki

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku stosowania tego produktu w skojarzeniu z MTX.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Zalecana dawka to 10 mg podawana doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni w leczeniu indukującym i 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym.

U pacjentów, u których do 8. tygodnia nie uzyska się wystarczających korzyści terapeutycznych, leczenie indukujące dawką 10 mg dwa razy na dobę można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni (co daje łącznie 16 tygodni), a następnie dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym. Leczenie indukujące tofacytynibem należy przerwać u każdego pacjenta, u którego do 16. tygodnia nie uzyska się żadnych korzyści terapeutycznych.

U niektórych pacjentów, na przykład u osób, u których leczenie antagonistami czynnika martwicy nowotworu (TNF) zakończyło się niepowodzeniem, należy rozważyć kontynuację dawki 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym w celu utrzymania korzyści terapeutycznych (patrz punkt 5.1).

Pacjenci, u których stwierdzono zmniejszenie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, mogą odnieść korzyści ze zwiększenia dawki produktu do 10 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie tofacytynibem, można – zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania – zmniejszyć dawkę kortykosteroidów i (lub) zaprzestać ich podawania.

Wznowienie leczenia u pacjentów z WZJG

U pacjentów, u których leczenie zostało przerwane, można rozważyć jego wznowienie. U pacjentów z utratą odpowiedzi można rozważyć ponowne przeprowadzenie leczenia indukującego tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę. W badaniach klinicznych okres przerwy w leczeniu nie przekraczał roku. Skuteczność można odzyskać do 8. tygodnia, stosując tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1).

Przerwanie i zaprzestanie leczenia

Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie tofacytynibem należy przerwać i wznowić dopiero po ustąpieniu zakażenia.

W przypadku stwierdzenia w wynikach badań laboratoryjnych krwi nieprawidłowości zależnych od dawki, w tym limfopenii, neutropenii i niedokrwistości, konieczne może być przerwanie dawkowania. Jak zostało opisane w Tabelach 1, 2 i 3 poniżej, zalecenia dotyczące przerwania dawkowania lub trwałego zaprzestania leczenia wydawane są w zależności od stopnia nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).

Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów (ALC) wynosi mniej niż 750 komórek/mm³.

Tabela 1: Zmniejszona bezwzględna liczba limfocytów

Zmniejszona bezwzględna liczba limfocytów (ALC) (patrz punkt 4.4)	
Wynik badania laboratoryjnego (komórki/mm³)	Zalecane postępowanie
ALC większa niż lub równa 750	Dawkę należy utrzymać.
ALC 500–750	<p>W przypadku utrzymywania się (2 kolejne wartości w tym zakresie w rutynowych badaniach) zmniejszenia wartości w tym zakresie, należy zmniejszyć dawkowanie lub przerwać podawanie leku aż do uzyskania ALC powyżej 750.</p> <p>U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę dawkowanie należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę.</p> <p>U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę podawanie produktu należy przerwać.</p> <p>Gdy ALC będzie większa niż 750, leczenie należy wznowić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</p>
ALC mniejsza niż 500	Jeżeli wyniki badań laboratoryjnych zostaną potwierdzone w badaniach powtórzonych w ciągu 7 dni, dawkowanie należy przerwać.

Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) wynosi mniej niż 1000 komórek/mm³.

Tabela 2: Zmniejszona bezwzględna liczba neutrofilii

Zmniejszona bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) (patrz punkt 4.4)	
Wynik badania laboratoryjnego (komórki/mm³)	Zalecane postępowanie
ANC większa niż 1000	Dawkę należy utrzymać.
ANC 500–1000	<p>W przypadku utrzymywania się (2 kolejne wartości w tym zakresie w rutynowych badaniach) zmniejszenia wartości w tym zakresie, należy zmniejszyć dawkowanie lub przerwać podawanie leku aż do uzyskania ANC powyżej 1000.</p> <p>U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę dawkowanie należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę.</p> <p>U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę podawanie leku należy przerwać.</p> <p>Gdy ANC będzie większa niż 1000, leczenie należy wznowić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</p>
ANC mniejsza niż 500	Jeżeli wyniki badań laboratoryjnych zostaną potwierdzone w badaniach powtórzonych w ciągu 7 dni, dawkowanie należy przerwać.

Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u pacjentów, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 9 g/dl.

Tabela 3: Zmniejszone stężenie hemoglobiny

Zmniejszone stężenie hemoglobiny (punkt 4.4)	
Wynik badania laboratoryjnego (g/dl)	Zalecane postępowanie
Zmniejszenie stężenia o wartość mniejszą lub równą 2 g/dl i do stężenia większego lub równego 9,0 g/dl	Dawkę należy utrzymać.
Zmniejszenie stężenia o więcej niż 2 g/dl lub poniżej 8,0 g/dl (potwierdzone w badaniach wielokrotnych)	Dawkowanie należy przerwać, aż do uzyskania prawidłowych wartości stężenia hemoglobiny.

Interakcje z innymi lekami

Całkowitą dawkę dobową tofacytynibu należy zmniejszyć o połowę u pacjentów przyjmujących silne inhibitory izoenzymu 3A4 cytochromu P450 (np. ketokonazol) oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie 1 lub więcej produktów leczniczych, które zarówno umiarkowanie hamują aktywność izoenzymu CYP3A4, jak i są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP2C19 (np. flukonazol) (patrz punkty 4.4 i 4.5):

- dawkę tofacytynibu należy zmniejszyć do 5 mg raz na dobę u pacjentów przyjmujących 5 mg dwa razy na dobę,
- dawkę tofacytynibu należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę u pacjentów przyjmujących 10 mg dwa razy na dobę.

Szczególne populacje*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

Tabela 4: Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby	Klasyfikacja	Dostosowywanie dawki
Łagodne	Klasa A w skali Childa-Pugh	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Umiarkowane	Klasa B w skali Childa-Pugh	Dawkę należy zmniejszyć do 5 mg raz na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności wątroby wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności wątroby wynosi 10 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2).
Ciężkie	Klasa C w skali Childa-Pugh	Tofacytynibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Tabela 5: Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek	Klirens kreatyniny	Dostosowywanie dawki
Łagodne	50–80 ml/min	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Umiarkowane	30–49 ml/min	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Ciężkie	< 30 ml/min	Dawkę należy zmniejszyć do 5 mg raz na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności nerek wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności nerek wynosi 10 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zmniejszoną dawkę należy utrzymać nawet po hemodializie (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tofacytynibu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tofacytynib podawany jest doustnie niezależnie od posiłku.

W przypadku pacjentów mających trudności z połykaniem, tabletki tofacytynibu można rozkruszyć i podawać z wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna gruźlica, ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2).
- Cięża i laktacja (patrz punkt 4.6).

Stosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje co najmniej jeden z następujących czynników:

- stosowanie złożonych hormonalnych leków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej
- niewydolność serca
- występująca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna
- dziedziczne zaburzenia krzepnięcia
- nowotwór złośliwy
- duże zabiegi chirurgiczne, którym poddawani są pacjenci.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie w skojarzeniu z innymi lekami

Nie przeprowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania tofacytynibu z lekami biologicznymi, takimi jak antagoniści TNF, antagoniści receptora interleukiny-1 (IL)-1R, antagoniści receptora interleukiny-6 (IL-6R), przeciwciała monoklonalne anty-CD20, antagoniści IL-17, antagoniści IL-12/IL-23, antyintegryny, selektywne modulatory kostymulacji i silne immunosupresanty, takie jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna, cyklosporyna i takrolimus, dlatego należy unikać stosowania takich skojarzeń ze względu na możliwość zwiększonej immunosupresji oraz zwiększonego ryzyka zakażeń.

W badaniach klinicznych dotyczących RZS większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszano w przypadku skojarzonego stosowania tofacytynibu z MTX niż tofacytynibu w monoterapii.

W badaniach klinicznych tofacytynibu nie badano stosowania tofacytynibu w skojarzeniu z inhibitorami fosfodiesterazy 4.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów przyjmujących tofacytynib zgłaszano ciężkie, a niekiedy zakończone zgonem zakażenia wywołane patogenami bakteryjnymi, mykobakteryjnymi, inwazyjnymi grzybiczymi, wirusowymi oraz innymi patogenami oportunistycznymi. Ryzyko zakażeń oportunistycznych jest większe u pacjentów z azjatyckich regionów geograficznych (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujący kortykosteroidy mogą być bardziej narażeni na zakażenia.

Nie należy rozpoczynać leczenia tofacytynibem u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym zakażeniami miejscowymi.

Przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia u pacjentów:

- z nawracającymi zakażeniami,
- z ciężkimi lub oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie,
- mieszkających lub podróżujących po terenach występowania endemicznych grzybic,
- z współistniejącymi chorobami, które mogą predysponować do występowania zakażeń.

Pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku rozwoju objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażeń w trakcie i po zakończeniu leczenia tofacytynibem. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, zakażenie oportunistyczne lub posocznica, leczenie należy przerwać. Pacjenta, u którego rozwinęło się nowe zakażenie podczas leczenia tofacytynibem, należy jak najszybciej poddać pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla pacjentów z niedoborami odporności oraz rozpocząć u niego odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Pacjent powinien być ściśle monitorowany.

Na ogół zakażenia występują częściej w populacji pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z cukrzycą, należy więc zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.8).

Ryzyko zakażenia może zwiększać się wraz ze wzrostem stopnia limfopenii, więc podczas indywidualnej oceny ryzyka zakażenia u danego pacjenta należy wziąć pod uwagę liczbę limfocytów. Kryteria dotyczące przerwania leczenia i monitorowania pacjentów w kierunku występowania limfopenii zostały omówione w punkcie 4.2.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia u pacjentów:

- którzy byli narażeni na gruźlicę,
- którzy mieszkali w regionach występowania gruźlicy endemicznej lub po takich regionach podróżowali.

Pacjentów należy ocenić i zbadać w kierunku występowania utajonego lub czynnego zakażenia przed rozpoczęciem podawania tofacytynibu oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w trakcie terapii.

Przed rozpoczęciem podawania tofacytynibu pacjentów z utajoną gruźlicą, u których wyniki badań były dodatnie, należy poddać standardowemu leczeniu przeciwprątkowemu.

Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed rozpoczęciem podawania tofacytynibu pacjentom, u których wyniki badań w kierunku gruźlicy były ujemne, ale którzy przebyli utajoną lub czynną gruźlicę w przeszłości i nie można u nich potwierdzić odpowiedniego schematu leczenia, jak też u pacjentów z ujemnym wynikiem badania, ale u których występują czynniki ryzyka zakażenia prątkami gruźlicy. Zaleca się konsultację z lekarzem specjalizującym się w leczeniu gruźlicy. Pomoże to w ustaleniu, czy rozpoczęcie leczenia przeciwko gruźlicy jest odpowiednie dla danego pacjenta. Pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, w tym pacjentów, u których badania przed rozpoczęciem leczenia w kierunku występowania utajonej gruźlicy były ujemne.

Reaktywacja wirusa

W badaniach klinicznych tofacytynibu obserwowano reaktywację wirusa oraz przypadki reaktywacji wirusa z grupy *herpes* (np. półpasiec). W grupie pacjentów leczonych tofacytynibem zapadalność na półpaśca wydaje się być większa u:

- pacjentów pochodzenia japońskiego lub koreańskiego,
- pacjentów, u których ALC wynosi mniej niż 1000 komórek/mm³ (patrz punkt 4.2),
- pacjentów z wieloletnim przebiegiem RZS, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARD),
- pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę.

Wpływ tofacytynibu na reaktywację wirusa wywołującego przewlekłe zapalenie wątroby nie jest znany. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem u pacjentów należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.

Nowotwory złośliwe oraz zaburzenia limfoproliferacyjne

Należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia tofacytynibem przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów, u których występuje lub występował nowotwór złośliwy inny niż skutecznie wyleczony nieczerniakowy rak skóry (NRS) lub w przypadku rozważania kontynuacji leczenia tofacytynibem pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy. Istnieje prawdopodobieństwo, że tofacytynib negatywnie wpływa na mechanizmy układu odpornościowego, które chronią przed rozwojem nowotworów złośliwych.

U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano przypadki występowania chłoniaka. U pacjentów z RZS, zwłaszcza z wysoce aktywną postacią choroby, może wystąpić większe (nawet kilkakrotnie) niż w populacji ogólnej ryzyko rozwoju chłoniaka. Nie wiadomo, czy tofacytynib wpływa na rozwój chłoniaka.

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki występowania innych nowotworów złośliwych, między innymi raka płuca, raka piersi, czerniaka, raka prostaty i raka trzustki.

Wpływ tofacytynibu na rozwój i przebieg choroby nowotworowej jest nieznan.

Nieczerniakowy rak skóry

U pacjentów leczonych tofacytynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowego raka skóry. Ryzyko NRS może być większe u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę niż u pacjentów otrzymujących 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów znajdujących się w grupie zwiększonego ryzyka raka skóry, zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry (patrz Tabela 4 w punkcie 4.8).

Zatorowość płucna

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki zatorowości płucnej. Stosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko zatorowości płucnej (patrz również punkt 4.3). Dodatkowe czynniki ryzyka, które należy wziąć pod uwagę określając ryzyko zatorowości płucnej u pacjenta to: podeszły wiek, otyłość, palenie tytoniu oraz unieruchomienie.

Śródmiąższowa choroba płuc

Zachowanie ostrożności zaleca się również u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc w wywiadzie, ponieważ mogą być oni bardziej podatni na zakażenia. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z RZS leczonych tofacytynibem zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (niektóre zakończone zgonem), jednak rola hamowania aktywności kinaz janusowych (JAK) w zgłoszonych przypadkach nie jest znana. Wiadomo, że pacjenci pochodzenia azjatyckiego z RZS znajdują się w grupie większego ryzyka śródmiąższowej choroby płuc, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

Perforacja żołądka i jelit

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania perforacji żołądka i jelit, jednak rola hamowania JAK nie jest w nich znana. U pacjentów, którzy mogą należeć do grupy zwiększonego ryzyka perforacji żołądka i jelit należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania tofacytynibu (np. u pacjentów z zapaleniem uchyłków w wywiadzie, pacjentów stosujących jednocześnie kortykosteroidy i (lub) niesteroidowe leki przeciwzapalne). Pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony jamy brzusznej, należy jak najszybciej poddać badaniom w kierunku wczesnego rozpoznania perforacji żołądka i jelit.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

Pacjenci z RZS i ŁZS znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. U pacjentów leczonych tofacytynibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej.

Enzymy wątrobowe

Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania u niektórych pacjentów większej aktywności enzymów wątrobowych (patrz próby wątrobowe punkt 4.8). Należy zachować ostrożność rozważając rozpoczęcie leczenia tofacytynibem pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginowej (AspAT), szczególnie podczas skojarzonego leczenia potencjalnie hepatotoksycznymi produktami leczniczymi, takimi jak MTX. Po rozpoczęciu leczenia zaleca się przeprowadzanie rutynowych prób wątrobowych i jak najszybsze ustalenie przyczyny wszelkich zaobserwowanych zwiększonych aktywności enzymów wątrobowych, aby zidentyfikować potencjalne przypadki polekowego uszkodzenia wątroby. Jeśli istnieje podejrzenie polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać podawanie tofacytynibu aż do wykluczenia takiej diagnozy.

Nadwrażliwość

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki nadwrażliwości związanej z podaniem tofacytynibu. Reakcje alergiczne obejmowały obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę; występowały ciężkie reakcje. Jeśli u pacjenta wystąpi jakakolwiek ciężka reakcja alergiczna lub anafilaktyczna, należy natychmiast przerwać podawanie tofacytynibu.

Parametry laboratoryjne

Limfocyty

Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania limfopenii w porównaniu z placebo. Liczba limfocytów mniejsza niż 750 komórek/mm^3 była związana ze zwiększoną częstością ciężkich zakażeń. U pacjentów, u których potwierdzona liczba limfocytów wynosi mniej niż 750 komórek/mm^3 , nie zaleca się rozpoczynania ani kontynuacji leczenia tofacytynibem. Liczbę limfocytów należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 miesiące. Zalecane modyfikacje w zależności od liczby limfocytów podano w punkcie 4.2.

Neutrofile

Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania neutropenii (mniej niż $2000 \text{ komórek/mm}^3$) w porównaniu z placebo. U pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) jest mniejsza niż $1000 \text{ komórek/mm}^3$, nie zaleca się rozpoczynania leczenia tofacytynibem. ANC należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, po upływie 4 do 8 tygodni od jego rozpoczęcia, a następnie co 3 miesiące. Zalecane modyfikacje w zależności od ANC podano w punkcie 4.2.

Hemoglobina

Leczenie tofacytynibem było związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tofacytynibem u pacjentów, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 9 g/dl . Stężenie hemoglobiny należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, po upływie 4 do 8 tygodni od jego rozpoczęcia, a następnie co 3 miesiące. Zalecane modyfikacje w zależności od stężenia hemoglobiny podano w punkcie 4.2.

Monitorowanie lipidów

Leczenie tofacytynibem było związane z występowaniem zwiększonych parametrów lipidowych, takich jak całkowity cholesterol, lipoproteiny o małej gęstości (LDL) i lipoproteiny o dużej gęstości (HDL). Maksymalny wpływ obserwowano na ogół w ciągu 6 tygodni. Badanie parametrów

lipidowych należy przeprowadzić po 8 tygodniach od rozpoczęcia stosowania tofacytynibu. Pacjentów należy poddać leczeniu zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej dotyczącymi leczenia hiperlipidemii. Zwiększone wartości cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL związane ze stosowaniem tofacytynibu można zmniejszyć do ich wartości sprzed rozpoczęcia leczenia poprzez leczenie statynami.

Szczepienia

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem stosowania tofacytynibu u wszystkich pacjentów wykonać wszystkie obowiązujące szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Zaleca się, aby nie podawać żywych szczepionek jednocześnie z tofacytynibem. Podejmując decyzję o zastosowaniu żywych szczepionek przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem, należy wziąć pod uwagę czy dany pacjent znajduje się w stanie immunosupresji.

Profilaktyczne podanie szczepionki przeciw półpaścowi należy rozważyć zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z długotrwałym RZS, którzy wcześniej otrzymywali dwa lub więcej biologiczne leki z grupy DMARD. Jeśli podawana jest żywa szczepionka przeciw półpaścowi, należy ją podać jedynie pacjentom, którzy przebyli ospę wietrzną lub tym, którzy są seropozytywni względem wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV). Jeśli przebyte ospy wietrznej jest wątpliwe lub niepewne, zaleca się wykonanie badań w kierunku przeciwciał przeciw VZV.

Szczepienie żywymi szczepionkami powinno nastąpić co najmniej 2 tygodnie, a najlepiej 4 tygodnie, przed rozpoczęciem stosowania tofacytynibu lub zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do immunomodulujących produktów leczniczych. Brak jest danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących tofacytynib.

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwość oddziaływania innych produktów leczniczych na farmakokinetykę (PK) tofacytynibu

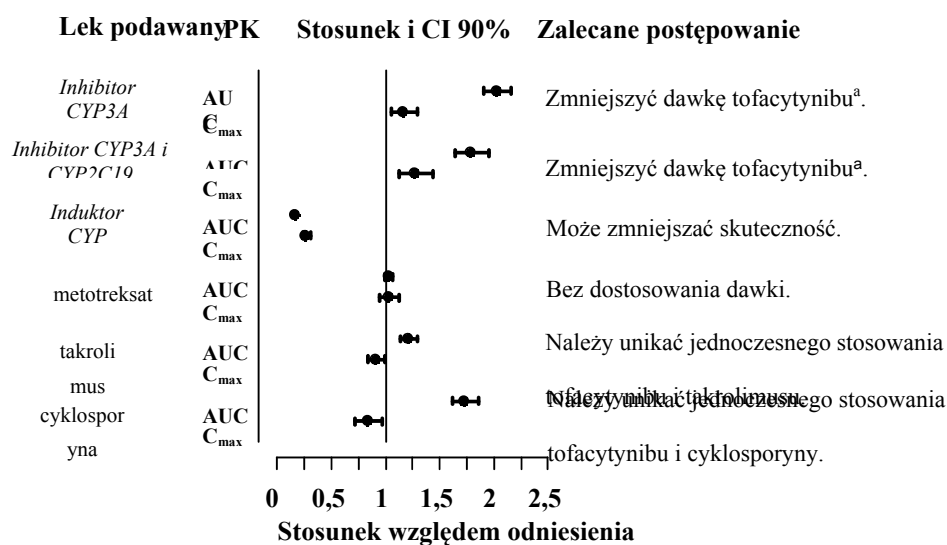
Ponieważ tofacytynib jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4, możliwa jest interakcja z produktami leczniczymi, które hamują lub indukują izoenzym CYP3A4. Ekspozycja na tofacytynib jest większa w przypadku jednoczesnego podawania z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazolem) lub jednoczesnego podawania z jednym lub kilkoma produktami leczniczymi, które powodują zarówno umiarkowane hamowanie aktywności izoenzymu CYP3A4, jak i silne hamowanie aktywności izoenzymu CYP2C19 (np. flukonazolem) (patrz punkt 4.2).

Ekspozycja na tofacytynib zmniejsza się podczas jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP (np. ryfampicyną). Mało prawdopodobne jest, aby inhibitory samego izoenzymu CYP2C19 lub glikoproteiny P znacząco zmieniały farmakokinetykę tofacytynibu.

Jednoczesne stosowanie z ketokonazolem (silnym inhibitorem CYP3A4), flukonazolem (umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 i silnym inhibitorem CYP2C19), takrolimusem (łagodnym inhibitorem CYP3A4) oraz cyklosporyną (umiarkowanym inhibitorem CYP3A4) zwiększało pole pod krzywą (AUC) tofacytynibu, natomiast z ryfampicyną (silnym induktorem CYP) zmniejszało AUC tofacytynibu. Jednoczesne stosowanie tofacytynibu z silnymi induktorami CYP (np. ryfampicyną) może powodować brak lub zmniejszenie odpowiedzi klinicznej (patrz rysunek 1). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tofacytynibu z silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4. Jednoczesne stosowanie z ketokonazolem i flukonazolem spowodowało zwiększenie C_{max} tofacytynibu, natomiast z

takrolimusem, cyklosporyną i ryfampicyną zmniejszenie C_{max} tofacytynibu. Jednoczesne stosowanie z MTX w dawce 15–25 mg raz na tydzień nie wpływało na farmakokinetykę tofacytynibu u pacjentów z RZS (patrz Rysunek 1).

Rysunek 1. Wpływ innych produktów leczniczych na PK tofacytynibu



Uwaga: Grupa odniesienia to podawanie tofacytynibu w monoterapii

^a U pacjentów przyjmujących 10 mg dwa razy na dobę dawkę tofacytynibu należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów przyjmujących 5 mg dwa razy na dobę dawkę tofacytynibu należy zmniejszyć do 5 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Możliwość oddziaływania tofacytynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Jednoczesne podawanie tofacytynibu nie wpływało na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych, lewonorgestrelu i etynyloestradiolu u zdrowych ochotniczek.

U pacjentów z RZS jednoczesne podawanie tofacytynibu z MTX w dawkach 15–25 mg raz na tydzień zmniejszało AUC i C_{max} MTX o 10% i 13%, odpowiednio. Stopień zmniejszenia ekspozycji na MTX nie uzasadnia konieczności modyfikacji indywidualnego dawkowania MTX.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich i właściwie kontrolowanych badań dotyczących stosowania tofacytynibu u kobiet w ciąży. Tofacytynib wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików, a także wpływał na przebieg porodu oraz na rozwój okołoporodowy i poporodowy (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności tofacytynib jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia tofacytynibem i co najmniej przez 4 tygodnie po podaniu ostatniej dawki.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tofacytynib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Tofacytynib przenikał do mleka samic szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności tofacytynib jest przeciwwskazany do stosowania podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Tofacytynib zaburzał płodność samic szczurów, ale nie samców szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tofacytynib nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Reumatoidalne zapalenie stawów

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami związanymi ze stosowaniem tofacytynibu były: zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, zakażenie układu moczowego, zapalenie uchyłków oraz zapalenie wyrostka robaczkowego. Spośród zakażeń oportunistycznych związanych ze stosowaniem tofacytynibu zgłaszano: gruźlicę i inne zakażenia prątkami i kryptokokami, histoplazmozę, kandydozę przełyku, półpaśca obejmującego wiele dermatomów, zakażenia wirusem cytomegalii, zakażenia wirusem BK oraz listeriozę. U niektórych pacjentów stwierdzono rozsiane, a nie miejscowe ogniska chorobowe. Istnieje również możliwość wystąpienia innych ciężkich zakażeń, które nie były zgłaszane w badaniach klinicznych (np. kokcydiodiomikozy).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas pierwszych 3 miesięcy w kontrolowanych badaniach klinicznych były: ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, biegunka, nudności i nadciśnienie tętnicze (patrz Tabela 6. Działania niepożądane leku w oparciu o wszystkie okresy badań klinicznych).

Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych w ciągu pierwszych 3 miesięcy badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych placebo lub MTX wynosił 3,8% u pacjentów przyjmujących tofacytynib. Najczęstszymi zakażeniami powodującymi przerwanie leczenia były półpasiec i zapalenie płuc.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Ogólnie profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z aktywnym ŁZS leczonych tofacytynibem pokrywał się z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z RZS leczonych tym produktem.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę w badaniach dotyczących leczenia indukującego były: bóle głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nudności i bóle stawów.

W grupach pacjentów otrzymujących tofacytynib i placebo, którzy brali udział w badaniach dotyczących leczenia indukującego i podtrzymującego, najczęstszymi kategoriami poważnych zdarzeń niepożądanych były zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zakażenia, natomiast najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było nasilenie WZJG.

Profil bezpieczeństwa stwierdzony u pacjentów z WZJG leczonych tofacytynibem w zasadzie pokrywał się z profilem bezpieczeństwa stwierdzonym u leczonych tym produktem pacjentów z RZS.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów z RZS, ŁZS oraz WZJG i zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały uszeregowane według malejącego nasilenia.

Tabela 6: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc Grypa Półpasiec Zakażenie dróg moczowych Zapalenie zatok Zapalenie oskrzeli Zapalenie jamy nosowo-gardłowej Zapalenie gardła	Gruźlica Zapalenie uchyłków Odmiedniczkowe zapalenie nerek Zapalenie tkanki łącznej Opryszczka zwykła Wirusowe zapalenie żołądka i jelit Zakażenie wirusowe	Posocznica Posocznica moczowa Gruźlica rozsiana Martwicze zapalenie powięzi Bakteriemia Bakteriemia gronkowcowa Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumokokowe zapalenie płuc Bakteryjne zapalenie płuc Zapalenie mózgu Mykobakterioza atypowa Zakażenie wirusem cytomegalii Bakteryjne zapalenie stawów	Gruźlica ośrodkowego układu nerwowego Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych Zakażenie wywołane przez <i>Mycobacterium avium complex</i>	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Nieczerniakowe nowotwory skóry			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Leukopenia Limfopenia Neutropenia			
Zaburzenia układu immunologicznego					Nadwrażliwość na lek* Obrzęk naczynioruchowy* Pokrzywka*

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Dyslipidemia Hiperlipidemia Odwodnienie			
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Parestezje			
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Duszność Niedrożność zatok			
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha Wymioty Biegunka Nudności Nieżyt błony śluzowej żołądka Niestrawność				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Słuszczenie wątroby			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Rumień Świąd			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Ból mięśniowo-szkieletowy Obrzęk stawów Zapalenie ścięgien			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Obrzęk obwodowy Zmęczenie				
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zwiększenie aktywności aminotransferaz Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi Zwiększone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości Zwiększenie masy ciała			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Naciągnięcie więzadła Nadwyrężenie mięśni			

* Dane pochodzące ze spontanicznego raportowania

Opis wybranych działań niepożądanych

Ogólne zakażenia

Reumatoidalne zapalenie stawów

W kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy odsetek zakażeń w okresie od 0 do 3 miesięcy w grupach pacjentów otrzymujących tofacytynib w monoterapii w dawce 5 mg dwa razy na dobę (ogółem 616 pacjentów) oraz 10 mg dwa razy na dobę (ogółem 642 pacjentów) wyniósł odpowiednio 16,2% (100 pacjentów) i 17,9% (115 pacjentów), w porównaniu do 18,9% (23 pacjentów) w grupie otrzymującej placebo (ogółem 122 pacjentów). W kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy z zastosowaniem leczenia podstawowego lekami DMARD odsetek zakażeń w okresie od 0 do 3 miesięcy w grupach pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę (ogółem 973 pacjentów) oraz 10 mg dwa razy na dobę (ogółem 969 pacjentów) w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD wyniósł odpowiednio 21,3% (207 pacjentów) i 21,8% (211 pacjentów), w porównaniu do 18,4% (103 pacjentów) w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z DMARD (ogółem 559 pacjentów).

Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami były: zakażenia górnych dróg oddechowych i zapalenie jamy nosowo-gardłowej (odpowiednio 3,7% i 3,2%).

Całkowity wskaźnik zakażeń dla tofacytynibu w badaniu długotrwałego bezpieczeństwa stosowania uwzględniającym wszystkie populacje pacjentów narażonych na ten produkt (w sumie 4867 pacjentów) wyniósł 46,1 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat (odpowiednio 43,8 i 47,2 pacjenta dla dawki 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę). W przypadku pacjentów stosujących tofacytynib w monoterapii (ogółem 1750 pacjentów) zakażenia wystąpiły u 48,9 i 41,9 pacjenta na 100 pacjentolat dla dawki 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio. U pacjentów stosujących leki DMARD w ramach leczenia podstawowego (ogółem 3117 pacjentów) zakażenia wystąpiły u 41,0 i 50,3 pacjenta na 100 pacjentolat dla dawki 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

W badaniach klinicznych II i III fazy z randomizacją dotyczących leczenia indukującego, prowadzonych przez 8 tygodni, zakażenia wystąpiły u 21,1% (198) pacjentów otrzymujących tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę oraz u 15,2% (43) pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu klinicznym III fazy z randomizacją dotyczącym leczenia podtrzymującego, prowadzonego przez 52 tygodnie, zakażenia wystąpiły u 35,9% (71) pacjentów otrzymujących tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę oraz u 39,8% (78) pacjentów otrzymujących tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę, natomiast w grupie otrzymującej placebo zakażenia wystąpiły u 24,2% (48) pacjentów.

U wszystkich pacjentów leczonych tofacytynibem najczęściej zgłaszanym zakażeniem było zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, do którego doszło u 18,2% (211) pacjentów.

U wszystkich pacjentów leczonych tofacytynibem całkowita częstość zakażeń wyniosła 60,3 zdarzenia na 100 pacjentolat (z udziałem 49,4% pacjentów; łącznie 572 pacjentów).

Ciężkie zakażenia

Reumatoidalne zapalenie stawów

W kontrolowanych badaniach klinicznych, które prowadzono przez okres 6 miesięcy i 24 miesięcy, ciężkie zakażenia w grupie pacjentów otrzymujących tofacytynib w monoterapii w dawce 5 mg dwa razy na dobę wystąpiły u 1,7 pacjenta na 100 pacjentolat. W grupie pacjentów stosujących tofacytynib

w monoterapii w dawce 10 mg dwa razy na dobę ciężkie zakażenia wystąpiły u 1,6 pacjenta na 100 pacjentolat, w grupie otrzymującej placebo nie było zdarzeń tego typu, natomiast w grupie otrzymującej MTX ciężkie zakażenia wystąpiły u 1,9 pacjenta na 100 pacjentolat obserwacji.

W badaniach klinicznych trwających 6, 12 lub 24 miesiące, ciężkie zakażenia w grupach pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg dwa razy na dobę oraz 10 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD wystąpiły u odpowiednio 3,6 i 3,4 pacjenta na 100 pacjentolat, natomiast w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z DMARD u 1,7 pacjenta na 100 pacjentolat obserwacji.

W badaniu długoterminowego bezpieczeństwa stosowania uwzględniającym wszystkie populacje pacjentów ciężkie zakażenia w grupach pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę wystąpiły ogólnie u odpowiednio 2,4 i 3,0 pacjenta na 100 pacjentolat obserwacji. Najczęściej występującymi ciężkimi zakażeniami były: zapalenie płuc, półpasiec, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie uchyłków. Zgłaszano przypadki zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.4).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Częstości i rodzaje ciężkich zakażeń w badaniach klinicznych dotyczących WZJG były na ogół podobne do zgłaszanych w badaniach klinicznych dotyczących RZS w grupach pacjentów leczonych tofacytynib w monoterapii.

Ciężkie zakażenia u pacjentów w podeszłym wieku

Spośród 4271 pacjentów, którzy wzięli udział w badaniach I–VI dotyczących RZS (patrz punkt 5.1), ogółem 608 pacjentów z RZS było w wieku 65 lat i starszych, w tym 85 pacjentów w wieku 75 lat i starszych. Częstość występowania ciężkich zakażeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych leczonych tofacytynibem była większa niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (4,8 pacjenta na 100 pacjentolat w porównaniu do 2,4 pacjenta na 100 pacjentolat, odpowiednio).

Na ogół zakażenia częściej występują u pacjentów w podeszłym wieku, więc podczas leczenia pacjentów z tej populacji należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Reaktywacja wirusa

U leczonych tofacytynibem pacjentów pochodzenia japońskiego i koreańskiego lub u pacjentów z długotrwałym RZS, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwa biologiczne leki z grupy DMARD, lub u pacjentów z ALC wynoszącą mniej niż 1000 komórek/mm³ lub leczonych dawką 10 mg dwa razy na dobę, może wystąpić zwiększone ryzyko półpaśca (patrz punkt 4.4).

Badania laboratoryjne

Limfocyty

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących RZS potwierdzone zmniejszenie ALC poniżej 500 komórek/mm³ wystąpiło u 0,3% pacjentów, a ALC pomiędzy 500 i 750 komórek/mm³ u 1,9% pacjentów łącznie po dawkach 5 mg dwa razy na dobę i 10 mg dwa razy na dobę.

W długoterminowym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania tego produktu u pacjentów z RZS potwierdzone zmniejszenie ALC poniżej 500 komórek/mm³ wystąpiło u 1,3% pacjentów, a ALC pomiędzy 500 i 750 komórek/mm³ u 8,4% pacjentów łącznie po dawkach 5 mg dwa razy na dobę i 10 mg dwa razy na dobę.

Potwierdzone ALC poniżej 750 komórek/mm³ było związane ze zwiększoną częstością występowania ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych dotyczących WZJG zmiany w ALC obserwowane u pacjentów leczonych tofacytynibem były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących RZS.

Neutrofile

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących RZS potwierdzone zmniejszenie liczby ANC poniżej 1000 komórek/mm³ wystąpiło u 0,08% pacjentów łącznie po dawkach 5 mg dwa razy na dobę i 10 mg dwa razy na dobę. W żadnej grupie leczenia nie zaobserwowano potwierdzonego zmniejszenia liczby ANC poniżej 500 komórek/mm³. Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy neutropenią, a występowaniem ciężkich zakażeń.

W długoterminowym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania tego produktu u pacjentów z RZS schemat oraz częstość potwierdzonego zmniejszenia liczby ANC były zgodne z zaobserwowanymi w kontrolowanych badaniach klinicznych (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych dotyczących WZJG zmiany w ANC obserwowane u pacjentów leczonych tofacytynibem były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących RZS.

Badania enzymów wątrobowych

Potwierdzone zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, trzykrotnie przekraczające górną granicę normy ($3 \times \text{GGN}$), obserwowano niezbyt często u pacjentów z RZS. U tych pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmiana schematu leczenia, taka jak zmniejszenie dawki jednocześnie podawanego leku z grupy DMARD, przerwanie stosowania tofacytynibu lub zmniejszenie dawki tofacytynibu, spowodowała zmniejszenie lub unormowanie aktywności enzymów wątrobowych.

W kontrolowanej części badania klinicznego III fazy dotyczącego stosowania tego produktu w monoterapii u pacjentów z RZS (0–3 miesiące) (badanie I, patrz punkt 5.1) u 1,65%, 0,41%, i 0% pacjentów otrzymujących odpowiednio placebo, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę obserwowano zwiększenie aktywności AlAT, trzykrotnie przekraczające GGN. W badaniu aktywność AspAT $3 \times \text{GGN}$ obserwowano u 1,65%, 0,41% i 0% pacjentów otrzymujących placebo, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio.

W badaniu klinicznym III fazy dotyczącym stosowania tego produktu w monoterapii u pacjentów z RZS (0–24 miesiące) (badanie VI, patrz punkt 5.1) u 7,1%, 3,0%, i 3,0% pacjentów otrzymujących odpowiednio MTX, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę obserwowano zwiększenie aktywności AlAT $3 \times \text{GGN}$. W badaniu aktywność AspAT $3 \times \text{GGN}$ obserwowano u 3,3%, 1,6% i 1,5% pacjentów otrzymujących MTX, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio.

W kontrolowanej części badań klinicznych III fazy dotyczących stosowania leków z grupy DMARD w ramach leczenia podstawowego u pacjentów z RZS (0–3 miesiące) (badania II–V, patrz punkt 5.1) zwiększenie aktywności AlAT $3 \times \text{GGN}$ obserwowano u 0,9%, 1,24% i 1,14% pacjentów otrzymujących placebo, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio. W badaniach aktywność AspAT $3 \times \text{GGN}$ obserwowano u 0,72%, 0,5% i 0,31% pacjentów otrzymujących placebo, tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę, odpowiednio.

W długoterminowych przedłużonych badaniach dotyczących stosowania produktu w monoterapii u pacjentów z RZS zwiększenie aktywności AlAT powyżej $3 \times \text{GGN}$ obserwowano u odpowiednio 1,1% i 1,4% pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę. Zwiększenie aktywności AspAT powyżej $3 \times \text{GGN}$ obserwowano u $< 1,0\%$ pacjentów w obu grupach otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę.

W długoterminowych przedłużonych badaniach dotyczących stosowania leków z grupy DMARD jako leczenia podstawowego u pacjentów z RZS zwiększenie aktywności AlAT powyżej $3 \times \text{GGN}$ obserwowano u odpowiednio 1,8% i 1,6% pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę. Zwiększenie aktywności AspAT powyżej $3 \times \text{GGN}$ obserwowano u $< 1,0\%$ pacjentów w obu grupach otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę.

W badaniach klinicznych dotyczących WZJG zmiany w testach enzymów wątrobowych obserwowane u pacjentów leczonych tofacytynibem były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących RZS.

Lipidy

Zwiększone wartości parametrów lipidowych (cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz trójglicerydów) zostały odnotowane po raz pierwszy po miesiącu od rozpoczęcia stosowania tofacytynibu w prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych badaniach klinicznych RZS. Zwiększenie wartości zaobserwowano w tym punkcie czasowym, a w dalszym okresie badania pozostawały one niezmiennie. Zmiany w parametrach lipidowych od rozpoczęcia do zakończenia badania (6–24 miesiące) w kontrolowanych badaniach klinicznych RZS są przedstawione poniżej:

- W 12. miesiącu średnia wartość LDL w grupie pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 15%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 20%, natomiast w 24. miesiącu w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 16%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 19%.
- W 12. miesiącu średnia wartość HDL w grupie pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 17%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 18%, natomiast w 24. miesiącu w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę zwiększyła się o 19%, a w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę o 20%.

Po przerwaniu leczenia tofacytynibem stężenie lipidów powracało do wartości wyjściowej.

Średnie stosunki LDL do HDL oraz apolipoproteiny B (ApoB) do ApoA1 zasadniczo nie zmieniły się u pacjentów leczonych tofacytynibem.

W kontrolowanym badaniu klinicznym dotyczącym RZS zwiększone stężenia LDL i ApoB wyrównywały się do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia po zastosowaniu leczenia statynami.

W długoterminowym badaniu populacji dotyczącym bezpieczeństwa stosowania tego produktu u pacjentów z RZS zwiększone parametry lipidowe pozostawały zgodne z odnotowanymi w kontrolowanych badaniach klinicznych.

W badaniach klinicznych dotyczących WZJG zmiany parametrów lipidowych obserwowane u pacjentów leczonych tofacytynibem były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących RZS.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych działań niepożądanych. Nie ma swoistego antidotum po przedawkowaniu tofacytynibu. Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Dane farmakokinetyczne dla dawki pojedynczej o wielkości do 100 mg podanej zdrowym ochotnikom potwierdziły, że ponad 95% podanej dawki powinno zostać wyeliminowane w ciągu 24 godzin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA29.

Mechanizm działania

Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu TyK2. Tofacytynib wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerskich receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie pacjentów z RZS tofacytynibem przez maksymalnie 6 miesięcy powodowało zależne od dawki zmniejszenie liczby krążących komórek NK CD16/56+ (NK, ang. natural killer), przy czym szacuje się, że maksymalne zmniejszenie wystąpiło po około 8–10 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Zmiany na ogół cofały się po 2–6 tygodniach od przzerwania leczenia. Leczenie tofacytynibem powodowało zależne od dawki zwiększenie liczby komórek B. Zmiany w liczbie krążących limfocytów T i subpopulacji limfocytów T (CD3+, CD4+ i CD8+) były niewielkie i nietrwałe.

Po długotrwałym leczeniu (mediana czasu leczenia tofacytynibem wynosiła około 5 lat) liczba CD4+ i CD8+ zmniejszyła się odpowiednio o 28% i 27% (mediana), w porównaniu do wartości wyjściowych. W przeciwieństwie do obserwowanego zmniejszenia po krótkoterminowym dawkowaniu, liczba komórek NK CD16/56+ wzrosła o 73% (mediana) od wartości wyjściowych. Po długoterminowym stosowaniu tofacytynibu liczba komórek B CD19+ nie uległa dalszemu zwiększeniu. Po tymczasowym przzerwaniu leczenia wszystkie zmienione wartości subpopulacji limfocytów powracały do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem ciężkich lub oportunistycznych zakażeń albo półpaśca, a liczbą subpopulacji limfocytów (monitorowanie bezwzględnej liczby limfocytów, patrz punkt 4.2).

Zmiany całkowitego stężenia IgG, IgM i IgA w surowicy w ciągu 6-miesięcznego stosowania tofacytynibu u pacjentów z RZS były niewielkie, nie zależały od dawki i były podobne do zmian obserwowanych w grupie pacjentów otrzymujących placebo, co wskazuje na brak tłumienia ogólnoustrojowej odpowiedzi humoralnej.

Po zastosowaniu tofacytynibu u pacjentów z RZS obserwowano gwałtowne zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, który utrzymywał się przez cały okres dawkowania. Zmiany stężenia CRP obserwowane po zastosowaniu tofacytynibu nie ustępowały całkowicie w ciągu 2 tygodni od przzerwania leczenia. Sugeruje to przedłużoną aktywność farmakodynamiczną w porównaniu do biologicznego okresu półtrwania.

Badania dotyczące szczepień

W kontrolowanym badaniu klinicznym pacjentów z RZS, którzy rozpoczęli przyjmowanie tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę lub placebo, liczba pacjentów reagujących na szczepienie przeciw grypie była podobna w obu grupach: tofacytynib (57%) i placebo (62%). W

przypadku szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom liczba pacjentów reagujących na szczepienie była następująca: 32% w grupie pacjentów otrzymujących tofacytynib w skojarzeniu z MTX, 62% w grupie pacjentów otrzymujących tofacytynib w monoterapii, 62% w grupie pacjentów otrzymujących MTX w monoterapii i 77% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane, jednak podobne uzyskano w odrębnym badaniu dotyczącym szczepionki przeciw grypie oraz polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom z udziałem pacjentów długotrwale leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

Przeprowadzono badanie kontrolowane z udziałem pacjentów z RZS stosujących MTX w ramach leczenia podstawowego, którzy 2 do 3 tygodni przed rozpoczęciem 12-tygodniowego stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub placebo zostali zaszczepieni szczepionką zawierającą żywe, atenuowane wirusy (Zostavax®). Po 6 tygodniach odnotowano potwierdzoną odpowiedź humoralną i komórkową na szczepienie przeciw wirusowi VZV zarówno w grupie pacjentów przyjmujących tofacytynib, jak i w grupie otrzymującej placebo. Odpowiedzi były podobne do zaobserwowanych u zdrowych ochotników w wieku 50 lat i starszych. U pacjenta, który nie chorował wcześniej na ospę wietrzną i u którego nie stwierdzono przeciwciał przeciw ospie wietrznej na początku badania, po 16 dniach od szczepienia nastąpiło rozsiewanie się szczepów wirusa ze szczepionki przeciw ospie wietrznej. Przerwano u niego stosowanie tofacytynibu i po standardowym leczeniu lekami przeciwwirusowymi pacjent powrócił do zdrowia. U tego samego pacjenta odnotowano później silną, chociaż opóźnioną, odpowiedź humoralną i komórkową na szczepionkę (patrz punkt 4.4).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tofacytynibu oceniano w 6 randomizowanych, kontrolowanych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów w wieku powyżej 18 lat z aktywnym RZS rozpoznany na podstawie kryteriów American College of Rheumatology (ACR). W Tabeli 7 podano informacje dotyczące istotnych aspektów schematu badania oraz charakterystyki populacji.

Tabela 7: Badania kliniczne III fazy tofacytynibu w dawkach 5 i 10 mg dwa razy na dobę u pacjentów z RZS

Badania	Badanie I (ORAL Solo)	Badanie II (ORAL Sync)	Badanie III (ORAL Standard)	Badanie IV (ORAL Scan)	Badanie V (ORAL Step)	Badanie VI (ORAL Start)	Badanie VII (ORAL Strategy)
Populacja	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	Pacjenci nieleczeni wcześniej MTX ^a	MTX-IR
Kontrola	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Leczenie podstawowe	Brak ^b	ksDMARD	MTX	MTX	MTX	Brak ^b	3 grupy równoległe: • Tofacytynib w monoterapii • Tofacytynib+MTX • ADA+MTX
Kluczowe cechy	Monoterapia	Różne leki z grupy ksDMARD	Czynny lek porównawczy (ADA)	RTG	TNFi-IR	Monoterapia, czynny lek porównawczy (MTX), RTG	Tofacytynib z MTX i bez MTX w porównaniu z ADA+MTX
Liczba leczonych pacjentów	610	792	717	797	399	956	1146
Całkowity czas badania	6 miesięcy	1 rok	1 rok	2 lata	6 miesięcy	2 lata	1 rok

Badania	Badanie I (ORAL Solo)	Badanie II (ORAL Sync)	Badanie III (ORAL Standard)	Badanie IV (ORAL Scan)	Badanie V (ORAL Step)	Badanie VI (ORAL Start)	Badanie VII (ORAL Strategy)
Skojarzone pierwotne punkty końcowe dotyczące skuteczności ^c	Miesiąc 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(OB) <2,6	Miesiąc 6: ACR20 DAS28-4(OB) <2,6 Miesiąc 3: HAQ-DI	Miesiąc 6: ACR20 DAS28-4(OB) <2,6 Miesiąc 3: HAQ-DI	Miesiąc 6: ACR20 mTSS DAS28-4(OB) <2,6 Miesiąc 3: HAQ-DI	Miesiąc 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(OB) <2,6	Miesiąc 6: mTSS ACR70	Miesiąc 6: ACR50
Punkt czasowy wymaganego przejścia z placebo na tofacytynib 5 lub 10 mg dwa razy na dobę	Miesiąc 3	Miesiąc 6 (pacjenci otrzymujący placebo, u których poprawa pod względem liczby bolesnych i opuchniętych stawów wyniosła <20%, zostali przestawieni na tofacytynib w 3. miesiącu)			Miesiąc 3	Nie dotyczy	Nie dotyczy

^a ≤3 dawki tygodniowo (pacjenci nieleczeni wcześniej MTX).

^b Dozwolone było stosowanie leków przeciwmalarycznych.

^c Skojarzone pierwotne punkty końcowe: średnia zmiana mTSS w stosunku do wartości wyjściowej; odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź ACR20 lub ACR70; średnia zmiana wskaźnika HAQ-DI w stosunku do wartości wyjściowej; odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik DAS28-4(OB) <2,6 (remisja).

mTSS = zmodyfikowana całkowita skala Sharpa (ang. modified Total Sharp Score), ACR20(70) = poprawa ≥20% (≥70%) według kryteriów American College of Rheumatology, DAS28 = wskaźnik aktywności choroby z uwzględnieniem 28 stawów (ang. Disease Activity Score), OB = odczyn Biernackiego (wskaźnik opadania erytrocytów), HAQ-DI = wskaźnik niepełnosprawności kwestionariusza oceny jakości życia (ang. Health Assessment Questionnaire Disability Index), DMARD = lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby, IR = pacjent z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie, ksDMARD = konwencjonalny syntetyczny lek z grupy DMARD, TNFi = inhibitor czynnika martwicy nowotworu, ADA = adalimumab, MTX = metotreksat

Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź ACR

Odsetki pacjentów leczonych tofacytynibem, którzy uzyskali odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 w badaniach ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start i ORAL Strategy podano w Tabeli 8. We wszystkich badaniach u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawkach 5 lub 10 mg dwa razy na dobę uzyskano istotny statystycznie odsetek odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 w 3. miesiącu i w 6. miesiącu w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (lub MTX w badaniu ORAL Start).

W badaniu ORAL Strategy odpowiedzi na tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę + MTX były podobne liczbowo do odpowiedzi na adalimumab w dawce 40 mg + MTX i obie były liczbowo wyższe od odpowiedzi na tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

Wyniki leczenia były podobne niezależnie od obecności lub braku czynnika reumatoidalnego, wieku, płci, rasy i zaawansowania choroby. Rezultaty pojawiały się szybko (w badaniach ORAL Solo, ORAL Sync i ORAL Step już w 2. tygodniu), a wraz z kontynuacją leczenia wielkość uzyskanych odpowiedzi na leczenie zwiększała się. Podobnie jak w przypadku ogólnej odpowiedzi ACR u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawkach 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę, następowała konsekwentna poprawa każdego z parametrów odpowiedzi w skali ACR w porównaniu do punktu wyjściowego, w tym w liczbie bolesnych i opuchniętych stawów, ogólnej ocenie dokonanej przez pacjenta i przez lekarza, wskaźniku niepełnosprawności, ocenie dolegliwości bólowych oraz wartości CRP, w porównaniu do grup pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z MTX lub innymi lekami z grupy DMARD we wszystkich badaniach.

Tabela 8: Odsetek (%) pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów ACR

ORAL Solo: Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leki DMARD				
Punkt końcowy	Punkt czasowy	Placebo N = 122	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę w monoterapii N = 241	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę w monoterapii N = 243
ACR20	Miesiąc 3	26	60***	65***
	Miesiąc 6	Nie dotyczy	69	71
ACR50	Miesiąc 3	12	31***	37***
	Miesiąc 6	Nie dotyczy	42	47
ACR70	Miesiąc 3	6	15*	20***
	Miesiąc 6	Nie dotyczy	22	29
ORAL Sync: Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leki DMARD				
Punkt końcowy	Punkt czasowy	Placebo + DMARD N = 158	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę + DMARD N = 312	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę + DMARD N = 315
ACR20	Miesiąc 3	27	56***	63***
	Miesiąc 6	31	53***	57***
	Miesiąc 12	Nie dotyczy	51	56
ACR50	Miesiąc 3	9	27***	33***
	Miesiąc 6	13	34***	36***
	Miesiąc 12	Nie dotyczy	33	42
ACR70	Miesiąc 3	2	8**	14***
	Miesiąc 6	3	13***	16***
	Miesiąc 12	Nie dotyczy	19	25

ORAL Standard: Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX					
Punkt końcowy	Punkt czasowy	Placebo	Tofacytynib dwa razy na dobę + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX
		N = 105	5 mg N = 198	10 mg N = 197	N = 199
ACR20	Miesiąc 3	26	59***	57***	56***
	Miesiąc 6	28	51***	51***	46**
	Miesiąc 12	Nie dotyczy	48	49	48
ACR50	Miesiąc 3	7	33***	27***	24***
	Miesiąc 6	12	36***	34***	27**
	Miesiąc 12	Nie dotyczy	36	36	33
ACR70	Miesiąc 3	2	12**	15***	9*
	Miesiąc 6	2	19***	21***	9*
	Miesiąc 12	Nie dotyczy	22	23	17
ORAL Scan: Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX					
Punkt końcowy	Punkt czasowy	Placebo + MTX N = 156	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę + MTX N = 316	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę + MTX N = 309	
ACR20	Miesiąc 3	27	55***	66***	
	Miesiąc 6	25	50***	62***	
	Miesiąc 12	Nie dotyczy	47	55	
	Miesiąc 24	Nie dotyczy	40	50	
ACR50	Miesiąc 3	8	28***	36***	
	Miesiąc 6	8	32***	44***	
	Miesiąc 12	Nie dotyczy	32	39	
	Miesiąc 24	Nie dotyczy	28	40	
ACR70	Miesiąc 3	3	10**	17***	
	Miesiąc 6	1	14***	22***	
	Miesiąc 12	Nie dotyczy	18	27	
	Miesiąc 24	Nie dotyczy	17	26	
ORAL Step: Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF					
Punkt końcowy	Punkt czasowy	Placebo + MTX N = 132	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę + MTX N = 133	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę + MTX N = 134	
ACR20	Miesiąc 3	24	41*	48***	
	Miesiąc 6	Nie dotyczy	51	54	
ACR50	Miesiąc 3	8	26***	28***	
	Miesiąc 6	Nie dotyczy	37	30	
ACR70	Miesiąc 3	2	14***	10*	
	Miesiąc 6	Nie dotyczy	16	16	

ORAL Start: Pacjenci nieleczeni wcześniej MTX				
Punkt końcowy	Punkt czasowy	MTX N = 184	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę w monoterapii N = 370	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę w monoterapii N = 394
ACR20	Miesiąc 3	52	69***	77***
	Miesiąc 6	51	71***	75***
	Miesiąc 12	51	67**	71***
	Miesiąc 24	42	63***	64***
ACR50	Miesiąc 3	20	40***	49***
	Miesiąc 6	27	46***	56***
	Miesiąc 12	33	49**	55***
	Miesiąc 24	28	48***	49***
ACR70	Miesiąc 3	5	20***	26***
	Miesiąc 6	12	25***	37***
	Miesiąc 12	15	28**	38***
	Miesiąc 24	15	34***	37***
ORAL Strategy: pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na MTX				
Punkt końcowy	Punkt czasowy	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę N = 384	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę + MTX N = 376	Adalimumab + MTX N = 386
ACR20	Miesiąc 3	62,50	70,48†	69,17
	Miesiąc 6	62,84	73,14†	70,98
	Miesiąc 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Miesiąc 3	31,51	40,96†	37,31
	Miesiąc 6	38,28	46,01†	43,78
	Miesiąc 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Miesiąc 3	13,54	19,41†	14,51
	Miesiąc 6	18,23	25,00†	20,73
	Miesiąc 12	21,09	28,99†	25,91

*p <0,05, **p <0,001, ***p <0,0001 w porównaniu do placebo (w porównaniu do MTX w badaniu ORAL Start)

†p <0,05 – tofacytynib 5 mg + MTX w porównaniu z tofacytynibem 5 mg w badaniu ORAL Strategy (normalne wartości p bez poprawki na porównania wielokrotne)

QOW = co drugi tydzień, N = liczba analizowanych pacjentów, ACR20/50/70 = poprawa ≥20%, 50%, 70% wg kryteriów American College of Rheumatology; MTX = metotreksat

Odpowiedź DAS28-4(OB)

U pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych III fazy średnia wartość wskaźnika aktywności choroby (DAS28-4[OB]) w punkcie wyjściowym wyniosła 6,1–6,7. U pacjentów leczonych dawkami 5 mg i 10 mg dwa razy na dobę w 3. miesiącu zaobserwowano znaczne zmniejszenie wskaźnika aktywności choroby DAS28-4(OB) w stosunku do punktu wyjściowego (średnia poprawa), odpowiednio o wartości 1,8–2,0 i 1,9–2,2 w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (0,7–1,1). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła remisja kliniczna (DAS28-4[OB] < 2,6) w badaniach ORAL Step, ORAL Sync i ORAL Standard przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9: Liczba (%) uczestników, u których wystąpiła remisja (DAS28-4[OB] < 2,6) w 3. i 6. miesiącu

	Punkt czasowy	N	%
ORAL Step: Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF			
Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę + MTX	Miesiąc 3	133	6
Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę + MTX	Miesiąc 3	134	8*
Placebo + MTX	Miesiąc 3	132	2
ORAL Sync: Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie lekami DMARD			
Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę	Miesiąc 6	312	8*
Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę	Miesiąc 6	315	11***
Placebo	Miesiąc 6	158	3
ORAL Standard: Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX			
Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę + MTX	Miesiąc 6	198	6*
Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę + MTX	Miesiąc 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC QOW + MTX	Miesiąc 6	199	6*
Placebo + MTX	Miesiąc 6	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 w porównaniu z placebo, SC = podskórnym, QOW = co drugi tydzień, N = liczba analizowanych pacjentów, DAS28 = skala (wskaźnik) aktywności choroby z uwzględnieniem 28 stawów (ang. Disease Activity Scale), OB = odczyn Biernackiego (wskaźnik opadania erytrocytów)

Odpowiedź radiologiczna

W badaniach klinicznych ORAL Scan i ORAL Start zahamowanie postępującego uszkodzenia struktury stawów oceniano za pomocą badania radiologicznego, a wyniki wyrażono jako średnią zmianę wartości względem wartości wyjściowej w skali mTSS i jej składowych: skali oceny nadzerek i skali oceny zwiężenia szpary stawowej (JSN) w 6. i 12. miesiącu.

W badaniu klinicznym ORAL Scan stosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z MTX podawanym w ramach leczenia podstawowego przyczyniło się do znacznie większego zahamowania progresji strukturalnych uszkodzeń stawów w 6. i 12. miesiącu w porównaniu do stosowania placebo w skojarzeniu z MTX. Tofacytynib stosowany w dawce 5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z MTX wykazywał podobny wpływ na średnią progresji uszkodzeń strukturalnych (nie było to istotne statystycznie). Wyniki analizy nadzerek oraz zwiężenia szpary stawowej były zgodne z ogólnymi wynikami.

W grupie pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z MTX u 78% pacjentów nie stwierdzono progresji radiologicznej (zmiana w skali mTSS mniejsza niż lub równa 0,5) w 6. miesiącu, w porównaniu do 89% i 87% pacjentów z grup leczonych tofacytynibem w dawkach odpowiednio 5 lub 10 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z MTX (w obu przypadkach wartości te były istotne statystycznie w porównaniu do placebo w skojarzeniu z MTX).

W badaniu klinicznym ORAL Start stosowanie tofacytynibu w monoterapii hamowało progresję strukturalnych uszkodzeń stawów w znacząco większym stopniu niż MTX w 6. i 12. miesiącu, jak zostało to przedstawione w Tabeli 10. Zahamowanie postępów choroby utrzymywało się również w 24. miesiącu. Wyniki analizy nadzerek oraz zwiężenia szpary stawowej były zgodne z ogólnymi wynikami.

W grupie pacjentów otrzymujących MTX u 70% pacjentów nie stwierdzono radiologicznej progresji w 6. miesiącu, w porównaniu do 83% i 90% pacjentów z grup leczonych tofacytynibem w dawkach odpowiednio 5 lub 10 mg dwa razy na dobę (w obu przypadkach wartości te były istotne statystycznie w porównaniu do MTX).

Tabela 10: Zmiany radiologiczne w 6. i 12. miesiącu

ORAL Scan: Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX					
	Placebo + MTX N = 139 Średnia (SD) ^a	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę + MTX N = 277 Średnia (SD) ^a	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę + MTX Średnia różnica w porównaniu z placebo ^b (CI)	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę + MTX N = 290 Średnia (SD) ^a	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę + MTX Średnia różnica w porównaniu z placebo ^b (CI)
mTSS ^c Punkt wyjściowy	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Miesiąc 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8; 0,0)
Miesiąc 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
ORAL Start: pacjenci nieleczeni wcześniej MTX					
	MTX N = 168 Średnia (SD) ^a	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę N = 344 Średnia (SD) ^a	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę Średnia różnica w porównaniu z MTX ^d (CI)	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę N = 368 Średnia (SD) ^a	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę Średnia różnica w porównaniu z MTX ^d (CI)
mTSS ^c Punkt wyjściowy	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Miesiąc 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Miesiąc 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

^aSD = odchylenie standardowe

^bRóżnica pomiędzy średnimi najmniejszych kwadratów dla tofacytynibu minus placebo (95% CI = 95% przedział ufności).

^cDane z 6. i 12. miesiąca wskazują wartość średnią zmian w stosunku do wartości wyjściowej.

^dRóżnica pomiędzy średnimi najmniejszych kwadratów dla tofacytynibu minus MTX (95% CI = 95% przedział ufności).

Ocena sprawności fizycznej oraz wyniki dotyczące stanu zdrowia

Wykazano, że tofacytynib stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX poprawia sprawność fizyczną ocenianą za pomocą wskaźnika HAQ-DI. U pacjentów, którzy otrzymywali tofacytynib w dawce 5 lub 10 mg dwa razy na dobę odnotowano w 3. miesiącu (badania: ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard i ORAL Step) oraz w 6. miesiącu (badania: ORAL Sync i ORAL Standard) znacząco większą poprawę sprawności fizycznej w porównaniu do oceny wyjściowej niż u pacjentów, którzy otrzymywali placebo. U pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 lub 10 mg dwa razy na dobę odnotowano znacząco większą poprawę sprawności fizycznej w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo już w 2. tygodniu w badaniach ORAL Solo i ORAL Sync. Średnie zmiany wyjściowej wartości HAQ-DI w badaniach ORAL Standard, ORAL Step and ORAL Sync przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11: Zmiana średniej LS w porównaniu do wyjściowej wartości wskaźnika HAQ-DI w 3. miesiącu

Placebo + MTX	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę + MTX	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX			
N = 96	N = 185	N = 183	N = 188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF			
N = 118	N = 117	N = 125	Nie dotyczy
-0,18	-0,43***	-0,46***	Nie dotyczy
Placebo + DMARD	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę + DMARD	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę + DMARD	
ORAL Sync: Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leki DMARD			
N = 147	N = 292	N = 292	Nie dotyczy
-0,21	-0,46***	-0,56***	Nie dotyczy

*** p < 0,0001, tofacytynib w porównaniu z placebo + MTX, LS = metoda najmniejszych kwadratów, N = liczba pacjentów, QOW = co drugi tydzień, HAQ-DI = wskaźnik niepełnosprawności kwestionariusza oceny zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire Disability Index)

Oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia pacjenta dokonano za pomocą krótkiego kwestionariusza Short Form Health Survey (SF-36). W 3. miesiącu w badaniach ORAL Solo, ORAL Scan i ORAL Step u pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 5 lub 10 mg dwa razy na dobę uzyskano znacząco większą poprawę we wszystkich 8 ocenianych domenach oraz w zakresie zdrowia fizycznego (Physical Component Summary) i psychicznego (Mental Component Summary) w porównaniu do oceny wyjściowej niż u pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu ORAL Scan średnia poprawa SF-36 u pacjentów leczonych tofacytynibem utrzymywała się do 12 miesięcy.

We wszystkich badaniach poprawę w zakresie zmęczenia oceniano za pomocą skali zmęczenia kwestionariusza funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) w 3. miesiącu. We wszystkich 5 badaniach u pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 5 lub 10 mg dwa razy na dobę wykazano znacząco większą poprawę w zakresie zmęczenia w porównaniu do oceny początkowej niż w przypadku pacjentów stosujących placebo. W badaniach ORAL Standard i ORAL Scan średnia poprawa FACIT-F u pacjentów leczonych tofacytynibem utrzymywała się do 12 miesięcy.

We wszystkich badaniach poprawę jakości snu oceniano za pomocą skal sumarycznych Sleep Problems Index I i II narzędzia Medical Outcomes Study Sleep (MOS-Sleep) w 3. miesiącu. W badaniach ORAL Sync, ORAL Standard i ORAL Scan u pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 5 lub 10 mg dwa razy na dobę wykazano znacząco większą poprawę na obu skalach w porównaniu do wartości początkowych niż w przypadku pacjentów stosujących placebo. W badaniach ORAL Standard i ORAL Scan u pacjentów leczonych tofacytynibem średnia poprawa oceniana za pomocą obu skal utrzymywała się do 12 miesięcy.

Trwanie odpowiedzi klinicznych

Czas utrzymywania się skutków leczenia oceniano za pomocą odsetków odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 w badaniach klinicznych trwających do dwóch lat. Zmiany średnich wartości HAQ-DI oraz DAS28-4(OB) utrzymywały się w obu grupach pacjentów leczonych tofacytynibem aż do zakończenia badań.

Dowody na utrzymywanie się skuteczności leczenia tofacytynibem przez okres do 7 lat uzyskano również na podstawie danych z dwóch (jednego nadal trwającego oraz jednego już zakończonego)

otwartych długoterminowych badań obserwacyjnych.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo tofacytynibu oceniano w 2 badaniach klinicznych III fazy z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem dorosłych pacjentów z aktywnym ŁZS (≥ 3 obrzęknięte i ≥ 3 bolesne stawy). Jednym z kryteriów kwalifikacji było rozpoznanie łuszczycy plackowatej podczas wizyty przesiewowej. W przypadku obu badań pierwszorzędownymi punktami końcowymi były odsetek pacjentów z uzyskaną odpowiedzią ACR20 i zmiana wartości wskaźnika HAQ-DI w stosunku do wartości wyjściowej w 3. miesiącu.

W badaniu PsA-I (OPAL BROADEN) oceniano 422 pacjentów, u których wcześniej występowała niewystarczająca odpowiedź (z powodu braku skuteczności lub nietolerancji) na jeden z leków z grupy ksDMARD (MTX w przypadku 92,7% pacjentów); u 32,7% pacjentów w tym badaniu wystąpiła w przeszłości niewystarczająca odpowiedź na > 1 lek z grupy ksDMARD lub 1 lek z grupy ksDMARD i ukierunkowany molekularnie syntetyczny DMARD (ang. tsDMARD – targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug). Kryteria włączenia do badania OPAL BROADEN nie zezwalały na udział pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami TNF. Wszyscy pacjenci musieli otrzymywać jednocześnie 1 lek z grupy ksDMARD; 83,9% pacjentów otrzymywało jednocześnie MTX, 9,5% pacjentów otrzymywało jednocześnie sulfasalazynę, 5,7% pacjentów otrzymywało jednocześnie leflunomid. Mediana czasu od rozpoznania ŁZS wyniosła 3,8 roku. Na początku badania u 79,9% pacjentów stwierdzono zapalenie przyczepów ścięgien i więzadeł, a u 56,2% pacjentów zapalenie palców. Pacjenci zrandomizowani do grup leczonych tofacytynibem otrzymywali przez 12 miesięcy tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub 10 mg dwa razy na dobę. Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo zostali w 3. miesiącu badania przydzieleni w warunkach zaślepienia do grupy otrzymującej do 12. miesiąca tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub grupy otrzymującej do 12. miesiąca tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę. Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej adalimumab (grupy kontrolnej otrzymującej substancję czynną) otrzymywali ten produkt w dawce 40 mg podskórnym raz na 2 tygodnie przez 12 miesięcy.

W badaniu PsA II (OPAL BEYOND) oceniano 394 pacjentów, u których przerwano stosowanie inhibitora TNF z powodu braku skuteczności lub nietolerancji; u 36,0% pacjentów wystąpiła w przeszłości niewystarczająca odpowiedź na > 1 biologiczny DMARD. Wszyscy pacjenci musieli otrzymywać jednocześnie 1 lek z grupy ksDMARD; 71,6% pacjentów otrzymywało jednocześnie MTX, 15,7% pacjentów otrzymywało jednocześnie sulfasalazynę, 8,6% pacjentów otrzymywało jednocześnie leflunomid. Mediana czasu od rozpoznania ŁZS wyniosła 7,5 roku. Na początku badania u 80,7% pacjentów stwierdzono zapalenie przyczepów ścięgien i więzadeł, a u 49,2% pacjentów zapalenie palców. Pacjenci zrandomizowani do grup leczonych tofacytynibem otrzymywali przez 6 miesięcy tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub 10 mg dwa razy na dobę. Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo zostali w 3. miesiącu badania przydzieleni w warunkach zaślepienia do grupy otrzymującej do 6. miesiąca tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub grupy otrzymującej do 6. miesiąca tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Leczenie tofacytynibem spowodowało w 3. miesiącu badania znaczne złagodzenie niektórych objawów ŁZS, co oceniono na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR20 w porównaniu z placebo. Wyniki oceny skuteczności dla istotnych ocenianych punktów końcowych przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12: Odsetek pacjentów z ŁZS, u których uzyskano odpowiedź kliniczną i średnią zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w badaniach OPAL BROADEN i OPAL BEYOND

	Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalnymi syntetycznymi DMARD ^a (nieleczeni wcześniej TNFi)			Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Badana grupa	Placebo	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę	Adalimumab 40 mg sc. dwa razy na tydzień	Placebo	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Miesiąc 3	33%	50% ^{d,*}	52%*	24%	50% ^{d,***}
Miesiąc 6	nd.	59%	64%	nd.	60%
Miesiąc 12	nd.	68%	60%	–	–
ACR50					
Miesiąc 3	10%	28% ^{e,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
Miesiąc 6	nd.	38%	42%	nd.	38%
Miesiąc 12	nd.	45%	41%	–	–
ACR70					
Miesiąc 3	5%	17% ^{e,*}	19%*	10%	17%
Miesiąc 6	nd.	18%	30%	nd.	21%
Miesiąc 12	nd.	23%	29%	–	–
ΔLEI ^f					
Miesiąc 3	-0,4	-0,8	-1,1*	-0,5	-1,3*
Miesiąc 6	nd.	-1,3	-1,3	nd.	-1,5
Miesiąc 12	nd.	-1,7	-1,6	–	–
ΔDSS ^f					
Miesiąc 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2*
Miesiąc 6	nd.	-5,2	-5,4	nd.	-6,0
Miesiąc 12	nd.	-7,4	-6,1	–	–
PASI75 ^g					
Miesiąc 3	15%	43% ^{d,***}	39% ^{**}	14%	21%
Miesiąc 6	nd.	46%	55%	nd.	34%
Miesiąc 12	nd.	56%	56%	–	–

* nominalna wartość $p \leq 0,05$; ** nominalna wartość $p < 0,001$; *** nominalna wartość $p < 0,0001$ dla aktywnej badanej grupy w porównaniu z placebo w 3. miesiącu

Skróty: BSA = powierzchnia ciała (ang. body surface area); ΔLEI = zmiana wartości wskaźnika stopnia nasilenia zapalenia przyczepów ścięgien i więzadeł Leeds (ang. Leeds Enthesitis Index) w porównaniu z wartością wyjściową; ΔDSS = zmiana nasilenia zapalenia palców w porównaniu z wartością wyjściową;

ACR20/50/70 = poprawa $\geq 20\%$, 50%, 70% wg kryteriów Amerykańskiego Kolegium Reumatologii (ang. ACR - American College of Rheumatology); ksDMARD = konwencjonalny syntetyczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby; N = liczba zrandomizowanych i leczonych pacjentów; nd. = nie dotyczy z powodu braku dostępnych danych w grupie otrzymującej placebo po upływie 3. miesiąca, ponieważ w 3. miesiącu badania pacjenci z tej grupy zostali przydzieleni do grupy otrzymującej tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub grupy otrzymującej tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę; sc. = podskórnice; TNFi = inhibitor czynnika martwicy nowotworu; PASI = indeks PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) oceniający stopień nasilenia zmian łuszcycowych; PASI75 = zmniejszenie o $\geq 75\%$ stopnia nasilenia zmian łuszcycowych wg wskaźnika PASI

^a Niewystarczająca odpowiedź na co najmniej 1 ksDMARD z powodu braku skuteczności leczenia i (lub) jego nietolerancji.

^b Niewystarczająca odpowiedź na co najmniej 1 TNFi z powodu braku skuteczności leczenia i (lub) jego nietolerancji.

^c Badanie OPAL BEYOND trwało 6 miesięcy.

^d Uzyskano istotność statystyczną na poziomie globalnym przy $p \leq 0,05$ zgodnie z ustaloną wcześniej określoną procedurą testową.

^e Uzyskano istotność statystyczną w ramach kryteriów ACR (ACR50 i ACR70) przy $p \leq 0,05$ zgodnie z ustaloną wcześniej procedurą testową.

^f Dotyczy pacjentów, u których wartość wyjściowa wynosiła > 0.

^g Dotyczy pacjentów, u których wartość wyjściowa BSA wynosiła $\geq 3\%$, a wartość wskaźnika PASI > 0.

Zarówno u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF, jak i tych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie tymi inhibitorami, którzy otrzymywali tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, uzyskano istotnie wyższe odsetki odpowiedzi ACR20 w 3. miesiącu badania niż w grupie otrzymującej placebo. Analiza wieku, płci, rasy, oceny aktywności choroby na początku badania i podtypu ŁZS nie wykazała różnic w odpowiedzi na leczenie tofacytynibem. Liczba pacjentów z okaleczającym zapaleniem stawów lub z zapaleniem stawów z zajęciem szkieletu osiowego była zbyt mała, aby można było przeprowadzić wiarygodną statystycznie ocenę. Istotnie statystycznie odsetki odpowiedzi ACR20 zaobserwowano u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę w obu badaniach już w drugim tygodniu (pierwsza ocena po rozpoczęciu badania) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

W badaniu OPAL BROADEN minimalną aktywność choroby (ang. MDA, minimal disease activity) w 3. miesiącu badania uzyskano u 26,2%, 25,5% i 6,7% pacjentów leczonych, odpowiednio, tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, adalimumabem i placebo [różnica w uzyskanym wyniku pomiędzy tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę a placebo wyniosła 19,5% (95% CI: 9,9; 29,1)]. W badaniu OPAL BEYOND MDA uzyskano u 22,9 % i 14,5% pacjentów leczonych, odpowiednio, tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę i placebo. Jednakże wynik uzyskany w grupie leczonej tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę nie był w tym przypadku nominalnie istotny statystycznie [różnica w uzyskanym wyniku w porównaniu z placebo wyniosła 8,5% (95% CI: -1,0; 17,8) w 3. miesiącu badania].

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu klinicznym OPAL BROADEN progresję strukturalnych uszkodzeń stawów oceniano radiologicznie, korzystając ze skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde (ang. mTSS - modified Total Sharp Score), a odsetek pacjentów z progresją radiologiczną (zwiększenie wartości mTSS względem wartości wyjściowej większe niż 0,5) oceniano w 12. miesiącu. W 12. miesiącu u 96% i 98% pacjentów otrzymujących, odpowiednio, tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę i adalimumab w dawce 40 mg podskórnie raz na 2 tygodnie nie stwierdzono progresji radiologicznej (zwiększenia wartości mTSS względem wartości wyjściowej o 0,5 lub mniej).

Ocena sprawności fizycznej i jakości życia związana ze stanem zdrowia

Poprawę sprawności fizycznej mierzono za pomocą wskaźnika HAQ-DI. U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę w 3. miesiącu badania wykazano większą poprawę sprawności fizycznej ($p \leq 0,05$) względem wartości wyjściowych niż u pacjentów otrzymujących placebo (patrz Tabela 13).

Tabela 13: Zmiana wartości wskaźnika HAQ-DI w porównaniu z wartością wyjściową w badaniach OPAL BROADEN i OPAL BEYOND dotyczących PsA

Badana grupa	Zmiana wyliczonej metodą najmniejszych kwadratów średniej wartości wskaźnika HAQ-DI w porównaniu z wartością wyjściową				
	Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalnymi syntetycznymi DMARD ^a (nieleczeni wcześniej TNFi)			Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę	Adalimumab 40 mg sc. dwa razy na tydzień	Placebo	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę
N	104	107	106	131	129
Miesiąc 3	-0.18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
Miesiąc 6	nd.	-0,45	-0,43	nd.	-0,44
Miesiąc 12	nd.	-0,54	-0,45	nd.	nd.

* nominalna wartość $p \leq 0,05$; *** nominalna wartość $p < 0,0001$ dla aktywnej badanej grupy w porównaniu z placebo w 3. miesiącu

Skróty: DMARD = lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby; HAQ-DI = wskaźnik niepełnosprawności kwestionariusza oceny stanu zdrowia (Health Assessment Questionnaire Disability Index); N = łączna liczba pacjentów w analizie statystycznej; sc. = podskórnice; TNFi = inhibitor czynnika martwicy nowotworu

^a Niewystarczająca odpowiedź na co najmniej 1 konwencjonalny, syntetyczny lek z grupy DMARD (ksDMARD) z powodu braku skuteczności leczenia i/lub jego nietolerancji.

^b Niewystarczająca odpowiedź na co najmniej 1 inhibitor TNF (TNFi) z powodu braku skuteczności leczenia i/lub jego nietolerancji.

^c Uzyskano istotność statystyczną na poziomie globalnym przy $p \leq 0,05$ zgodnie z ustaloną wcześniej określoną procedurą testową.

Odsetek odpowiedzi HAQ-DI (zdefiniowanej jako spadek uzyskanej wartości o $\geq 0,35$ względem wartości wyjściowej) w 3. miesiącu w badaniach OPAL BROADEN i OPAL BEYOND wyniósł, odpowiednio, 53% i 50% u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, 31% i 28%, odpowiednio, u pacjentów otrzymujących placebo i 53% u pacjentów otrzymujących adalimumab w dawce 40 mg podskórnice raz na 2 tygodnie (tylko badanie OPAL BROADEN). Jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano za pomocą kwestionariusza SF-36v2, natomiast zmniejszenie nasilenia zmęczenia oceniano za pomocą kwestionariusza FACIT-F. Pacjenci otrzymujący tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę w 3. miesiącu badania wykazywali większą poprawę względem wartości wyjściowych w zakresie domeny sprawności fizycznej (ang. physical functioning domain) ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36v2, stanu zdrowia fizycznego (ang. physical component summary) ocenianego za pomocą kwestionariusza SF-36v2 oraz zmęczenia ocenianego za pomocą kwestionariusza FACIT-F w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w badaniach OPAL BROADEN i OPAL BEYOND (nominalna $p \leq 0,05$). Poprawa względem wartości wyjściowych w zakresie SF-36v2 i FACIT-F utrzymywała się do 6. miesiąca (badania OPAL BROADEN i OPAL BEYOND) oraz do 12. miesiąca (badanie OPAL BROADEN).

Pacjenci otrzymujący tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę wykazywali większe złagodzenie dolegliwości bólowych związanych z zapaleniem stawów (nasilenie bólu oceniano za pomocą wizualnej skali analogowej w zakresie wartości 0–100) w porównaniu z wartościami wyjściowymi w 2. tygodniu (pierwsza ocena przeprowadzona po rozpoczęciu badania) do 3. miesiąca w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniach OPAL BROADEN i OPAL BEYOND (nominalna wartość $p \leq 0,05$).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tofacytynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (z wynikiem w skali Mayo mieszczącym się w zakresie od 6 do 12 punktów, wynikiem w podskali badania endoskopowego ≥ 2 punktów oraz wynikiem w podskali krwawienia z odbytnicy ≥ 1 punktu) oceniano w 3 wieloośrodkowych,

kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z randomizacją prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby: 2 identycznych badaniach dotyczących leczenia indukującego (OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2), a następnie w 1 badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego (OCTAVE Sustain). Pacjenci zakwalifikowani do badania byli wcześniej poddawani leczeniu co najmniej 1 lekiem konwencjonalnym (w tym kortykosteroidami, immunomodulatorami i (lub) inhibitorem TNF), które zakończyło się niepowodzeniem. Pacjenci mogli jednocześnie przyjmować ustalone dawki aminosalicylanów i kortykosteroidów (prednizonu w dawce dobowej nieprzekraczającej 25 mg lub równoważną dawkę innego kortykosteroidu) pod warunkiem stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu do całkowitego zaprzestania jego stosowania w ciągu 15 tygodni od włączenia do badania dotyczącego leczenia podtrzymującego. Pacjenci z WZJG przyjmowali tofacytynib w monoterapii (to znaczy bez jednoczesnego stosowania leków biologicznych i immunosupresyjnych).

Tabela 14 zawiera dodatkowe informacje dotyczące istotnych aspektów konstrukcji badania oraz charakterystyki badanej populacji.

Tabela 14: Badania kliniczne III fazy tofacytynibu w dawkach 5 i 10 mg przyjmowanych dwa razy na dobę u pacjentów z WZJG

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Badane grupy (stosunek randomizacji)	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę Placebo (4:1)	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę Placebo (4:1)	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę Placebo (1 : 1 : 1)
Liczba pacjentów włączonych do badania	598	541	593
Czas trwania badania	8 tygodni	8 tygodni	52 tygodnie
Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności	Remisja	Remisja	Remisja
Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności	Poprawa wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym	Poprawa wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym	Poprawa wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym Utrzymująca się wolna od kortykosteroidów remisja u pacjentów z remisją choroby na początku badania

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Niepowodzenie wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF	51,3%	52,1%	44,7%
Niepowodzenie wcześniejszego leczenia kortykosteroidami	74,9%	71,3%	75,0%
Niepowodzenie wcześniejszego leczenia lekami immunosupresyjnymi	74,1%	69,5%	69,6%
Stosowanie kortykosteroidów na początku badania	45,5%	46,8%	50,3%

Skróty: TNFi = inhibitor czynnika martwicy nowotworu; WZJG = wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Ponadto skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tofacytynibu oceniano w otwartym długoterminowym badaniu kontynuacyjnym (OCTAVE Open). Do udziału w badaniu OCTAVE Open kwalifikowali się pacjenci, którzy ukończyli jedno z badań dotyczących leczenia indukującego (OCTAVE Induction 1 lub OCTAVE Induction 2), ale u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej, oraz pacjenci, którzy ukończyli badanie dotyczące leczenia podtrzymującego (OCTAVE Sustain) lub byli zmuszeni wycofać się z niego z powodu niepowodzenia leczenia. Pacjenci z badania OCTAVE Induction 1 lub OCTAVE Induction 2, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej po upływie 8 tygodni w badaniu OCTAVE Open, byli z niego wyłączani. Jednym z wymogów przystąpienia do badania OCTAVE Open było stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów przed rozpoczęciem badania.

Dane dotyczące skuteczności leczenia indukującego (OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2)

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 był odsetek pacjentów, u których wystąpiła remisja w 8. tygodniu, a kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z poprawą wyglądu błony śluzowej w 8. tygodniu w badaniu endoskopowym. Remisję zdefiniowano jako remisję kliniczną (całkowity wynik uzyskany w skali Mayo ≤ 2 punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku > 1 punktu) oraz wynik uzyskany w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0. Poprawę wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym zdefiniowano jako wynik w podskali badania endoskopowego równy 0 lub 1.

W obu badaniach remisję, poprawę wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym oraz odpowiedź kliniczną w 8. tygodniu badania uzyskano u znacznie większego odsetka pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę niż u pacjentów otrzymujących placebo, co przedstawia Tabela 15.

Wyniki oceny skuteczności oparte na interpretacji wyników badań endoskopowych w poszczególnych ośrodkach badawczych pokrywały się z wynikami oceny skuteczności opartymi na interpretacji wyników badań endoskopowych na poziomie centralnym.

Tabela 15. Odsetek pacjentów, u których osiągnięto punkty końcowe dotyczące skuteczności w 8. tygodniu (badanie OCTAVE Induction 1 i badanie OCTAVE Induction 2)

	Badanie OCTAVE Induction 1			
	Centralna interpretacja wyników badań endoskopowych		Lokalna interpretacja wyników badań endoskopowych	
	Placebo	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę	Placebo	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę
	N = 122	N = 476	N = 122	N = 476
Remisja ^a	8,2%	18,5% [‡]	11,5%	24,8% [‡]
Poprawa wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym ^b	15,6%	31,3% [†]	23,0%	42,4%*
Normalizacja wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym ^c	1,6%	6,7% [‡]	2,5%	10,9% [‡]
Odpowiedź kliniczna ^d	32,8%	59,9%*	34,4%	60,7%*
	Badanie OCTAVE Induction 2			
	Centralna interpretacja wyników badań endoskopowych		Lokalna interpretacja wyników badań endoskopowych	
	Placebo	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę	Placebo	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę
	N = 112	N = 429	N = 112	N = 429
Remisja ^a	3,6%	16,6% [†]	5,4%	20,7% [†]
Poprawa wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym ^b	11,6%	28,4% [†]	15,2%	36,4%*
Normalizacja wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym ^c	1,8%	7,0% [‡]	0,0%	9,1% [‡]
Odpowiedź kliniczna ^d	28,6%	55,0%*	29,5%	58,0%*

* p < 0,0001; † p < 0,001; ‡ p < 0,05

N = liczba pacjentów poddanych analizie

a. Pierwszorzędowy punkt końcowy: Remisję zdefiniowano jako remisję kliniczną (wynik uzyskany w skali Mayo ≤ 2 punktów oraz brak w którejkolwiek z podskali wyniku > 1 punktu) oraz wynik uzyskany w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.

b. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy: Poprawę wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym zdefiniowano jako wynik w podskali Mayo badania endoskopowego równy 0 (prawidłowa błona śluzowa lub nieczynna postać choroby) lub 1 (przekrwienie błony śluzowej, słabo widoczna siatka nacyniowa).

c. Normalizację wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym zdefiniowano jako wynik w podskali Mayo badania endoskopowego równy 0.

d. Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako obniżenie wartości wyniku w skali Mayo o ≥ 3 punkty i o ≥ 30% w stosunku do wartości wyjściowej przy jednoczesnym obniżeniu wartości w podskali krwawienia z odbytnicy o ≥ 1 punkt lub uzyskanie całkowitego wyniku 0 lub 1 w podskali krwawienia z odbytnicy.

W obu podgrupach pacjentów, niezależnie od niepowodzenia wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF, poprawę w wyglądzie błony śluzowej w badaniu endoskopowym w 8. tygodniu uzyskano u większego odsetka pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę niż u pacjentów otrzymujących placebo. Ta różnica w wynikach oceny skuteczności leczenia pokrywała się w obu podgrupach (Tabela 16).

Tabela 16. Odsetek pacjentów, u których osiągnięto pierwszorzędowy oraz kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w 8. tygodniu w podziale na podgrupy leczenia inhibitorami TNF (badanie OCTAVE Induction 1 oraz OCTAVE Induction 2, centralna interpretacja wyników badań endoskopowych)

Badanie OCTAVE Induction 1		
Punkt końcowy	Placebo N = 122	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę N = 476
Remisja ^a		
Z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)
Bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF ^b	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
Poprawa wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym ^c		
Z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)
Bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF ^b	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)
Badanie OCTAVE Induction 2		
Punkt końcowy	Placebo N = 112	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę N = 429
Remisja ^a		
Z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)
Bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF ^b	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
Poprawa wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym ^c		
Z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)
Bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF ^b	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)

TNF = czynnik martwicy nowotworów (ang. tumour necrosis factor); N = liczba pacjentów poddanych analizie

a. Remisję zdefiniowano jako remisję kliniczną (wynik uzyskany w skali Mayo ≤ 2 punktów oraz brak w którejkolwiek z podskali wyniku > 1 punktu) oraz wynik uzyskany w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.

b. w tym pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF

c. Poprawę wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym zdefiniowano jako wynik w podskali Mayo badania endoskopowego równy 0 (prawidłowa błona śluzowa lub nieczynna postać choroby) lub 1 (przekrwienie błony śluzowej, słabo widoczna siatka naczyńowa).

Już w 2. tygodniu, czyli podczas najwcześniejszej wizyty planowej w ramach badania, i podczas każdej kolejnej wizyty obserwowano istotne różnice w zakresie zmian dotyczących krwawienia z odbytnicy, częstości oddawania stolca oraz częściowych wyników w skali Mayo w stosunku do wartości wyjściowych między pacjentami leczonymi tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę a pacjentami otrzymującymi placebo.

Badanie dotyczące leczenia podtrzymującego (OCTAVE Sustain)

Pacjenci, którzy ukończyli 8-tygodniowe badanie dotyczące leczenia indukującego i u których uzyskano odpowiedź kliniczną, zostali ponownie zrandomizowani w ramach badania OCTAVE Sustain; na początku badania OCTAVE Sustain choroba utrzymywała się w stanie remisji u 179 z 593 (30,2%) pacjentów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu OCTAVE Sustain był odsetek pacjentów z remisją choroby w 52. tygodniu. Dwoma kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym w 52. tygodniu, oraz odsetek pacjentów z utrzymującą się remisją bez stosowania kortykosteroidów

zarówno w 24., jak i w 52. tygodniu spośród pacjentów z remisją choroby na początku badania OCTAVE Sustain.

Punkty końcowe, w tym remisję, poprawę wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym, normalizację wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym, utrzymywanie się odpowiedzi klinicznej, remisję u pacjentów z remisją choroby na początku badania oraz utrzymującą się remisję bez stosowania kortykosteroidów w 24. i 52. tygodniu badania u pacjentów z remisją choroby na początku badania, osiągnięto u znacznie większego odsetka pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę niż u pacjentów otrzymujących placebo, co przedstawia Tabela 17.

Tabela 17. Odsetek pacjentów, u których osiągnięto punkty końcowe dotyczące skuteczności w 52. tygodniu (OCTAVE Sustain)

Punkt końcowy	Centralna interpretacja wyników badań endoskopowych			Lokalna interpretacja wyników badań endoskopowych		
	Placebo N = 198	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę N = 198	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę N = 197	Placebo N = 198	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę N = 198	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę N = 197
Remisja ^a	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Poprawa wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym ^b	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
Normalizacja wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym ^c	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
Utrzymywanie się odpowiedzi klinicznej ^d	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Remisja u pacjentów z remisją choroby na początku badania ^{a,f}	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Utrzymująca się remisja bez stosowania kortykosteroidów w 24. i 52. tygodniu badania u pacjentów z remisją choroby na początku badania ^{e,f}	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Remisja bez stosowania kortykosteroidów u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy na początku badania ^{a,g}	10,9%	27,7% [†]	27,6% [†]	13,9%	32,7% [†]	31,0% [†]

* p < 0,0001; **p < 0,001; †p < 0,05 dla tofacytynibu w porównaniu z placebo

N = liczba pacjentów poddanych analizie

^a Remisję zdefiniowano jako remisję kliniczną (wynik uzyskany w skali Mayo ≤ 2 punktów oraz brak w

którejkoľwiek z podskali wyniku > 1 punktu) oraz wynik uzyskany w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.

- b. Poprawę wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym zdefiniowano jako wynik w podskali Mayo badania endoskopowego równy 0 (prawidłowa błona śluzowa lub nieaktywna postać choroby) lub 1 (przekrwienie błony śluzowej, słabo widoczna siatka naczyniowa).
- c. Normalizację wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym zdefiniowano jako wynik w podskali Mayo badania endoskopowego równy 0.
- d. Utrzymywanie się odpowiedzi klinicznej zdefiniowano jako zmniejszenie wartości wyniku w skali Mayo w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu dotyczącym leczenia indukującego (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) o ≥ 3 punkty i o $\geq 30\%$ przy jednoczesnym zmniejszeniu wartości wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy o ≥ 1 punkt lub uzyskanie wyniku 0 lub 1 w podskali krwawienia z odbytnicy. Na początku badania dotyczącego leczenia podtrzymującego OCTAVE Sustain u wszystkich pacjentów musiała występować odpowiedź kliniczna.
- e. Utrzymująca się remisja bez stosowania kortykosteroidów została zdefiniowana jako choroba w stanie remisji i nieprzyjmowanie kortykosteroidów przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą zarówno w 24., jak i 52. tygodniu.
- f. N = 59 w grupie otrzymującej placebo, N = 65 w grupie otrzymującej tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę, N = 55 w grupie otrzymującej tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę
- g. N = 101 w grupie otrzymującej placebo, N = 101 w grupie otrzymującej tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę, N = 87 w grupie otrzymującej tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę

W obu podgrupach pacjentów, niezależnie od niepowodzenia uprzedniego leczenia inhibitorami TNF, punkty końcowe, w tym remisja, poprawa w wyglądzie błony śluzowej w badaniu endoskopowym lub utrzymująca się remisja bez stosowania kortykosteroidów zarówno w 24., jak i w 52. tygodniu u pacjentów z remisją choroby na początku badania, zostały osiągnięte w 52. tygodniu badania OCTAVE Sustain u większego odsetka pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub 10 mg dwa razy na dobę niż u pacjentów otrzymujących placebo (Tabela 18).

W podgrupie pacjentów bez wcześniejszego niepowodzenia terapii inhibitorami TNF ta różnica w wynikach oceny skuteczności leczenia w porównaniu z placebo była podobna zarówno u pacjentów przyjmujących tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę, jak i tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę. W podgrupie pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF zaobserwowana różnica w wynikach oceny skuteczności leczenia w porównaniu z placebo była liczebnie większa u pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę niż tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę o 9,7–16,7 punktu procentowego w obrębie pierwszorzędnego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych.

Tabela 18. Odsetek pacjentów, u których osiągnięto pierwszorzędowy oraz kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności w 52. tygodniu w podziale na podgrupy leczenia inhibitorami TNF (badanie OCTAVE Sustain, centralna interpretacja wyników badań endoskopowych)

Punkt końcowy	Placebo N = 198	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę N = 198	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę N = 197
Remisja^a			
Z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF ^b	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
Poprawa wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym^c			
Z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
Bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF ^b	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)
Utrzymująca się remisja bez stosowania kortykosteroidów w 24. i 52. tygodniu badania u pacjentów z remisją choroby na początku badania^d			
Z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)
Bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF ^b	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)

TNF = czynnik martwicy nowotworów (ang. tumour necrosis factor); N = liczba pacjentów poddanych analizie

^a. Remisję zdefiniowano jako remisję kliniczną (wynik uzyskany w skali Mayo \leq 2 punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku $>$ 1 punktu) oraz wynik uzyskany w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.

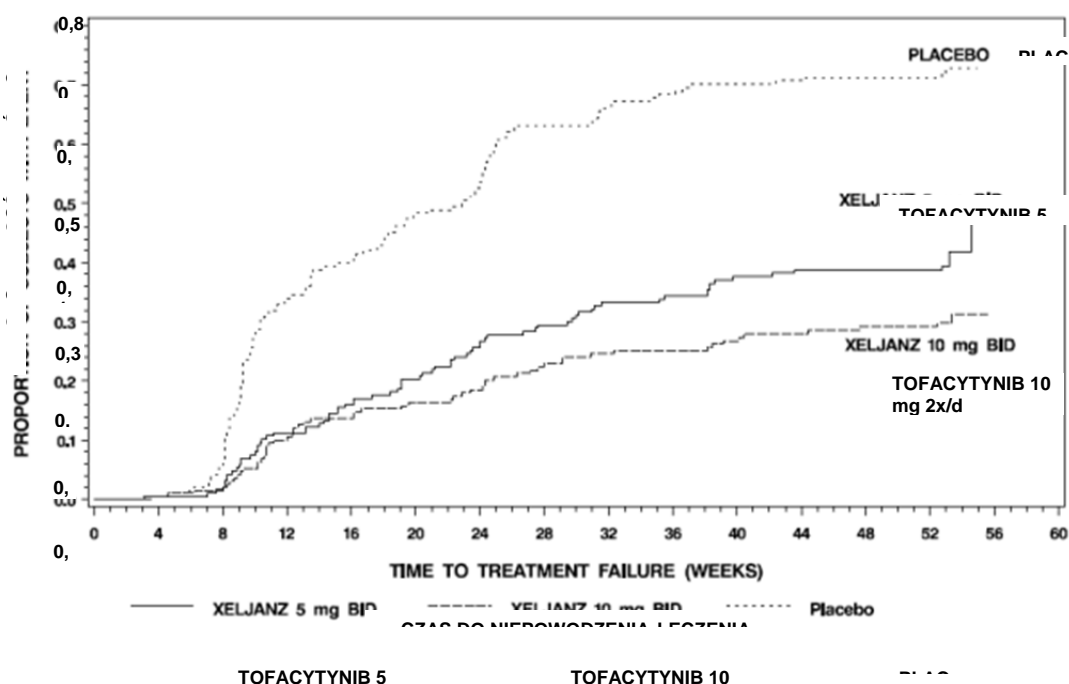
^b. w tym pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF

^c. Poprawę wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym zdefiniowano jako wynik w podskali Mayo badania endoskopowego równy 0 (prawidłowa błona śluzowa lub nieczynna postać choroby) lub 1 (przekrwienie błony śluzowej, słabo widoczna siatka naczyniowa).

^d. Utrzymująca się remisja bez stosowania kortykosteroidów została zdefiniowana jako choroba w stanie remisji i nieprzyjmowanie kortykosteroidów przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą zarówno w 24., jak i 52. tygodniu.

W obu grupach przyjmujących tofacytynib odsetek pacjentów, u których leczenie nie powiodło się, był niższy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w każdym punkcie czasowym, począwszy od 8. tygodnia – pierwszego punktu czasowego, w którym oceniano niepowodzenie leczenia, co ilustruje rysunek 2.

Rysunek 2. Czas do niepowodzenia leczenia w badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego OCTAVE Sustain (krzywe Kaplana-Meiera)



$p < 0,0001$ dla tofacytynibu 5 mg dwa razy na dobę w porównaniu z placebo
 $p < 0,0001$ dla tofacytynibu 10 mg dwa razy na dobę w porównaniu z placebo
 2×/d = dwa razy na dobę

Niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako zwiększenie wyniku w skali Mayo o ≥ 3 punkty w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego przy jednoczesnym zwiększeniu wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy o ≥ 1 punkt oraz zwiększenie wyniku w podskali badania endoskopowego o ≥ 1 punkt, co daje całkowity wynik w podskali badania endoskopowego ≥ 2 punkty po co najmniej 8-tygodniowym okresie leczenia w badaniu.

Wyniki związane ze stanem zdrowia i jakością życia

W badaniach dotyczących leczenia indukującego (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) stosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę prowadziło, w porównaniu z placebo, do uzyskania większej poprawy w stosunku do wyjściowej sumarycznej punktacji komponenty fizycznej (PCS, ang. physical component summary) oraz sumarycznej punktacji komponenty psychicznej (MCS, ang. mental component summary), a także we wszystkich 8 domenach kwestionariusza SF-36. W badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego (OCTAVE Sustain) stosowanie tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub w dawce 10 mg dwa razy na dobę prowadziło, w porównaniu z placebo, do dłuższego utrzymywania się poprawy w zakresie PCS i MCS oraz we wszystkich 8 domenach SF-36 w 24. tygodniu i w 52. tygodniu.

W badaniach dotyczących leczenia indukującego (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) stosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę prowadziło, w porównaniu z placebo, do uzyskania w 8. tygodniu badania większej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie łącznej liczby punktów oraz punktów w poszczególnych 4 domenach kwestionariusza IBDQ (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) (dolegliwości jelitowe, ogólnoustrojowe funkcjonowanie organizmu, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne). W badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego (OCTAVE Sustain) stosowanie tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub w dawce 10 mg dwa razy na dobę prowadziło, w porównaniu z placebo, do dłuższego utrzymywania się poprawy w zakresie łącznej liczby punktów oraz punktów w poszczególnych 4 domenach kwestionariusza IBDQ w 24. tygodniu i w 52. tygodniu.

Zarówno w badaniach dotyczących leczenia indukującego, jak i badaniach dotyczących leczenia podtrzymującego również obserwowano poprawę, w porównaniu z placebo, w liczbie punktów uzyskiwanych w 5-wymiarowym kwestionariuszu EuroQoL (EQ-5D) oraz w różnych domenach kwestionariusza WPAI-UC (ang. Work Productivity and Activity Impairment), badającego wydajność pracy oraz pogorszenie aktywności.

Otwarte badanie kontynuacyjne (OCTAVE Open)

Pacjenci, u których w jednym z badań dotyczących leczenia indukującego (OCTAVE Induction 1 lub OCTAVE Induction 2) nie uzyskano odpowiedzi klinicznej po upływie 8 tygodni tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę, zostali dopuszczeni do udziału w otwartym badaniu kontynuacyjnym (OCTAVE Open). Po upływie dodatkowych 8 tygodni leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę w badaniu OCTAVE Open u 53% (154/293) pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną, a u 14% (42/293) pacjentów remisję.

U pacjentów, u których w jednym z badań dotyczących leczenia indukującego (OCTAVE Induction 1 lub OCTAVE Induction 2) uzyskano odpowiedź kliniczną w wyniku leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę, lecz po zmniejszeniu dawki tofacytynibu do 5 mg dwa razy na dobę lub przerwaniu leczenia w badaniu OCTAVE Sustain (to znaczy randomizacji do grupy otrzymującej placebo) nastąpiło niepowodzenie leczenia, dawkę tofacytynibu w badaniu OCTAVE Open zwiększono do 10 mg dwa razy na dobę. Po upływie 8 tygodni leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę w badaniu OCTAVE Open remisję uzyskano u 35% (20/58) pacjentów przyjmujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę w badaniu OCTAVE Sustain oraz u 40% (40/99) pacjentów, którym przestano podawać ten produkt w badaniu OCTAVE Sustain. W 12. miesiącu badania OCTAVE Open remisję uzyskano u odpowiednio 52% (25/48) oraz 45% (37/83) wspomnianych pacjentów.

Ponadto w 12. miesiącu badania OCTAVE Open u 74% (48/65) pacjentów, u których uzyskano remisję pod koniec badania OCTAVE Sustain w wyniku leczenia tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub 10 mg dwa razy na dobę, choroba pozostawała w stanie remisji podczas stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań tofacytynibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów oraz we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profil PK tofacytynibu charakteryzuje się szybkim wchłanianiem (maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 0,5–1 godziny), szybką eliminacją (okres półtrwania wynosi około 3 godzin) i proporcjonalnym do dawki zwiększeniem ekspozycji ogólnoustrojowej. Stężenia w stanie stacjonarnym są osiągnięte w czasie 24–48 godzin, przy czym akumulacja po podaniu dwa razy na dobę jest znikoma.

Wchłanianie i dystrybucja

Tofacytynib jest dobrze wchłaniany, a biodostępność drogą doustną wynosi 74%. Jednoczesne podawanie tofacytynibu z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu nie powodowało zmian wartości AUC, natomiast wartość C_{max} zmniejszała się o 32%. W badaniach klinicznych tofacytynib był podawany niezależnie od posiłku.

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji wynosi 87 l. Około 40% krążącego tofacytynibu wiąże się z białkami osocza. Tofacytynib wiąże się głównie z albuminami i nie wydaje się, aby wiązał się z kwaśną α 1-glikoproteiną. Tofacytynib rozprowadza się równomiernie pomiędzy krwinkami czerwonymi a osoczem.

Metabolizm i eliminacja

Biorąc pod uwagę mechanizmy klirensu, tofacytynib jest w około 70% metabolizowany w wątrobie i w 30% wydalany przez nerki w formie leku macierzystego. Tofacytynib jest głównie metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 z niewielkim udziałem izoenzymu CYP2C19. W badaniu z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie produktu leczniczego u ludzi ponad 65% całkowitej ilości krążących izotopów promieniotwórczych przypadło na niezmienną substancję czynną, natomiast pozostałe 35% pochodziło od 8 metabolitów, z których każdy stanowił mniej niż 8% całkowitej radioaktywności. Wszystkie metabolity wykrywano u zwierząt i przewidyuje się, że są one 10-krotnie słabszymi inhibitorami kinaz JAK1/3 niż tofacytynib. Nie stwierdzono konwersji stereochemicznej w próbkach ludzkich. Aktywność farmakologiczną wykazuje cząsteczka macierzysta tofacytynibu. Tofacytynib nie jest inhibitorem ani induktorem izoenzymów CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4) oraz nie jest inhibitorem izoenzymów UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7). Badania *in vitro* wskazują, że tofacytynib w klinicznie istotnych stężeniach jest substratem MDR1, natomiast nie jest substratem białka oporności raka piersi (BCRP), OATP1B1/1B3 i OCT1/2 oraz nie jest inhibitorem MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ani MRP.

Farmakokinetyka u pacjentów

Aktywność enzymatyczna enzymów CYP u pacjentów z RZS jest zmniejszona z powodu występowania przewlekłego zapalenia. U pacjentów z RZS klirens tofacytynibu po podaniu doustnym nie zmienia się wraz z czasem, co oznacza, że leczenie tofacytynibem nie normalizuje aktywności enzymów CYP.

Populacyjna analiza farmakokinetyczna przeprowadzona u pacjentów z RZS wykazała, że ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) na tofacytynib u pacjentów o skrajnych masach ciała (40 kg, 140 kg) była podobna (w granicach 5%) do ekspozycji odnotowanej u pacjentów o wadze 70 kg. Oszacowano, że u pacjentów w wieku 80 lat wartość AUC zwiększyła się o mniej niż 5% w porównaniu do wartości odnotowanej u pacjentów o średniej wieku 55 lat. Oszacowano, że wartość AUC u kobiet była o 7% mniejsza w porównaniu do wartości występującej u mężczyzn. Dostępne dane wykazały również, że nie występują znaczące różnice w wartości AUC tofacytynibu pomiędzy pacjentami rasy białej, czarnej i pochodzenia azjatyckiego. Zaobserwowano w przybliżeniu liniową zależność między masą ciała a objętością dystrybucji, co objawiało się większymi wartościami C_{max} i niższymi wartościami C_{min} u pacjentów o mniejszej masie. Nie uważa się jednak, aby ta różnica była istotna klinicznie. Szacuje się, że zmienność pomiędzy pacjentami (procentowy współczynnik zmienności) w wartościach AUC tofacytynibu wynosi około 27%.

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z aktywnym ŁZS oraz u pacjentów z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego pokrywały się z wynikami u pacjentów z RZS.

Zaburzenia czynności nerek

U osób z łagodnymi (klirens kreatyniny 50–80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny <30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek występowały większe o odpowiednio 37%, 43% i 123% wartości AUC w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2). U osób ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wpływ dializy na całkowity klirens tofacytynibu był stosunkowo niewielki. Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg średnie wartości AUC u osób z ESRD uzyskane na podstawie stężeń mierzonych w dzień bez dializy były o około 40% (90% przedział ufności: 1,5%–95%) większe w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania tofacytynibu u pacjentów z wyjściowymi wartościami klirensu kreatyniny (oszacowanymi za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta) mniejszymi niż 40 ml/min (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) i umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby występowały większe o odpowiednio 3% i 65% wartości AUC w porównaniu do wartości występujących u osób z prawidłową czynnością wątroby. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania tofacytynibu u osób z ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4), ani u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych obserwowano wpływ na układ odpornościowy i krwiotwórczy, który przypisywany był właściwościom farmakologicznym (hamowaniem aktywności JAK) tofacytynibu. Wtórne skutki leczenia immunosupresyjnego, takie jak zakażenia bakteryjne i wirusowe oraz występowanie chłoniaków zostały zaobserwowane po stosowaniu klinicznie istotnych dawek. Chłoniaka zaobserwowano u 3 z 8 dorosłych małp przy 6- lub 3-krotnym poziomie ekspozycji klinicznej na tofacytynib (AUC niezwiązanej frakcji u ludzi po dawce 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę) i u żadnej z 14 młodych małp przy 5- lub 2,5-krotnym poziomie ekspozycji klinicznej na dawkę 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę. Ekspozycję u małp na poziomie dawkowania, po którym nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL) w postaci chłoniaków, stwierdzono w przybliżeniu przy 1- lub 0,5-krotnym poziomie ekspozycji na dawkę 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę. Inne ustalenia dotyczące dawek przekraczających poziom ekspozycji u ludzi odnosiły się między innymi do wpływu leczenia na wątrobę i przewód pokarmowy.

Na podstawie wyników szeregu badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących mutacji genetycznych i aberracji chromosomalnych stwierdzono, że tofacytynib nie ma działania mutagennego ani genotoksycznego.

Potencjalne działanie rakotwórcze tofacytynibu oceniano w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym rakotwórczości u myszy transgenicznych rasH2 i w 2-letnim badaniu dotyczącym rakotwórczości u szczurów. Nie odnotowano działania rakotwórczego tofacytynibu u myszy przy ekspozycji 38 lub 19 razy przekraczającej poziom ekspozycji klinicznej na dawki 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę. U szczurów obserwowano występowanie guzów z komórek śródmiąższowych jądra (komórek Leydiga). Niezłośliwe guzy z komórek Leydiga u szczurów nie są powiązane z ryzykiem występowania guzów z komórek Leydiga u ludzi. U samic szczurów obserwowano występowanie zimowiaka (nowotworu powstającego z brunatnej tkanki tłuszczowej) przy ekspozycji co najmniej 83 lub 41 razy przekraczającej kliniczny poziom ekspozycji na dawki 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę. Przy ekspozycji 187 lub 94 razy przekraczającej kliniczny poziom ekspozycji na dawki 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę u samic szczurów obserwowano występowanie łagodnych grasiczaków.

Tofacytynib wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików, jak również miał wpływ na płodność samic szczurów (zmniejszenie odsetka ciąży; zmniejszenie liczby ciałek żółtych, miejsc zagnieżdżenia zarodków i żywych płodów oraz zwiększenie liczby wczesnych resorpcji), przebieg porodu oraz rozwój okołoporodowy i pourodzeniowy potomstwa. Tofacytynib nie wykazywał wpływu na płodność samców, ani na ruchliwość i stężenie plemników. Tofacytynib przenikał do mleka karmiących samic szczurów w stężeniach około 2-krotnie większych niż stężenie tego produktu leczniczego w surowicy występujące po 1 do 8 godzinach od podania dawki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna
laktoza jednowodna
kroskarmeloza sodowa

magnezu stearynian

Otoczka tabletki

hypromeloza 6cP (E 464)
tytanu dwutlenek (E 171)
laktoza jednowodna
makrogol 3350
triacetyna (E 1518)
indygokarmin (E 132) (wyłącznie dawka 10 mg)
błękit brylantowy (E 133) (wyłącznie dawka 10 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnej butelce i (lub) blistrach w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

XELJANZ 5 mg tabletki powlekane

Butelki z HDPE ze środkiem osuszającym w postaci żelu krzemionkowego i z zakrętką z zabezpieczeniem przed dziećmi zawierające 60 lub 180 tabletek powlekanych.

Blistry Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 14 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 56, 112 lub 182 tabletek powlekanych.

XELJANZ 10 mg tabletki powlekane

Butelki z HDPE ze środkiem osuszającym w postaci żelu krzemionkowego i z zakrętką z zabezpieczeniem przed dziećmi zawierające 60 lub 180 tabletek powlekanych.

Blistry Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 14 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 56, 112 lub 182 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczególne informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Xeljanz do obrotu w każdym Państwie Członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z Organem Kompetentnym Państwa Członkowskiego zawartość i format programu edukacyjnego, w tym środek komunikacji, sposób dystrybucji oraz inne aspekty programu.

Głównym celem programu jest zwiększenie świadomości dotyczącej ryzyka stosowania produktu, szczególnie w odniesieniu do ciężkich infekcji, półpaśca, gruźlicy i innych zakażeń oportunistycznych, nowotworów złośliwych, perforacji żołądka i jelit, śródmiąższowej choroby płuc i nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, aby w każdym Państwie Członkowskim, w którym Xeljanz został wprowadzony do obrotu, wszyscy lekarze oraz pacjenci lub ich opiekunowie, którzy mogą przepisywać lub stosować lek Xeljanz mieli dostęp lub dostarczono im następujący program edukacyjny:

- materiały edukacyjne dla lekarza
- materiały edukacyjne dla pacjenta

- **Materiały edukacyjne dla lekarza** powinny zawierać:
 - Charakterystykę Produktu Leczniczego
 - Przewodnik dla lekarza
 - Listę kontrolną dla lekarza
 - Kartę ostrzeżeń dla pacjenta
 - Odniesienie do strony internetowej z materiałami edukacyjnymi i kartą ostrzeżeń dla pacjenta

- **Przewodnik dla lekarza** powinien zawierać następujące kluczowe elementy:
 - Istotne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania omówione w dodatkowych działaniach w celu minimalizacji ryzyka (aRMM) (np. nasilenie, ciężkość, częstość, czas do wystąpienia, odwracalność działań niepożądanych jeżeli dotyczy)
 - Szczegółowe informacje dotyczące populacji będącej w grupie zwiększonego ryzyka bezpieczeństwa stosowania omówione w aRMM (np. przeciwwskazania, czynniki ryzyka, zwiększone ryzyko interakcji z niektórymi produktami leczniczymi)
 - Szczegółowe informacje o tym jak minimalizować ryzyko stosowania omówione w aRMM poprzez odpowiednie monitorowanie i leczenie (np. co robić, czego nie robić, kogo najprawdopodobniej będzie dotyczyć zgodnie z różnymi scenariuszami, kiedy ograniczyć lub przerwać stosowanie, jak podawać lek, kiedy zwiększyć/zmniejszyć dawkowanie zgodnie z wynikami badań laboratoryjnych, objawy przedmiotowe i podmiotowe)
 - Kluczowe informacje do przekazania pacjentom podczas wizyty
 - Instrukcje jak postępować w przypadku wystąpienia działań niepożądanych
 - Informacje dotyczące rejestrów BSRBR, ARTIS, RABBIT i BIODABASER i rejestrów dotyczących WZJG oraz ważności uczestnictwa

- **Lista kontrolna dla lekarza** powinna zawierać następujące kluczowe elementy:
 - Listę badań, które należy przeprowadzić na początku leczenia
 - Szczepienia, które należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia
 - Współistniejące choroby wymagające szczególnej ostrożności w trakcie podawania leku Xeljanz oraz choroby, w których nie należy stosować leku Xeljanz
 - Wykaz produktów leczniczych, których nie należy jednocześnie stosować z lekiem Xeljanz
 - Konieczność omówienia z pacjentem ryzyka związanego ze stosowaniem leku Xeljanz, szczególnie w odniesieniu do infekcji, półpaśca, gruźlicy i innych zakażeń oportunistycznych, nowotworów złośliwych, perforacji żołądka i jelit, śródmiąższowej choroby płuc i nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych
 - Konieczność monitorowania objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz wyników testów laboratoryjnych w celu wczesnego wykrycia ww. zagrożeń

- **Karta ostrzeżeń dla pacjenta** powinna zawierać następujące kluczowe elementy:
 - Ostrzeżenie dla lekarzy leczących pacjenta, że pacjent stosuje lek Xeljanz, w tym sytuacji wymagające nagłej pomocy medycznej
 - Leczenie produktem Xeljanz może zwiększać ryzyko zakażeń i nieczerniakowego raka skóry
 - Informację, że pacjenci powinni poinformować lekarza, jeżeli planują szczepienie lub zajście w ciążę
 - Objawy następujących zagrożeń oraz informacje kiedy należy szukać pomocy lekarza: infekcje, reaktywacja półpaśca, nieczerniakowy rak skóry, zwiększenie aktywności aminotransferaz i możliwe wywołane przez lek uszkodzenie wątroby, perforacja żołądka i

jelit, śródmiąższowa choroba płuc, zwiększona immunosupresja podczas skojarzonego stosowania z lekami biologicznymi i immunosupresantami, w tym lekami powodującymi eliminację limfocytów B, zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych gdy XELJANZ podawany jest w skojarzeniu z MTX, zwiększone narażenie na XELJANZ podczas jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4 i CYP2C19, wpływ na ciążę i płód, stosowanie podczas karmienia piersią, wpływ na skuteczność szczepień i stosowanie żywych/atenuowanych szczepionek

- Dane kontaktowe lekarza przepisującego lek
- **Strona internetowa** powinna zawierać:
 - Materiały edukacyjne w postaci elektronicznej
 - Kartę ostrzeżeń dla pacjenta w postaci elektronicznej
- **Materiały edukacyjne dla pacjenta** powinny zawierać:
 - Ulotkę dla pacjenta
 - Kartę ostrzeżeń dla pacjenta

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XELJANZ 5 mg tabletki powlekane
tofacytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 5 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych
112 tabletek powlekanych
182 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1178/003 56 tabletek powlekanych
EU/1/17/1178/004 182 tabletek powlekanych
EU/1/17/1178/014 112 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

XELJANZ 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER Z TABLETKAMI 5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XELJANZ 5 mg tabletki
tofacytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (logo podmiotu odpowiedzialnego)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Pn., Wt., Śr., Czw., Pt., Sob., Ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM — BUTELKA Z TABLETKAMI 5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XELJANZ 5 mg tabletki powlekane
tofacytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 5 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1178/001 60 tabletek powlekanych
EU/1/17/1178/002 180 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

XELJANZ 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 10 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XELJANZ 10 mg tabletki powlekane
tofacytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 10 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych
112 tabletek powlekanych
182 tabletkę powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1178/007 56 tabletek powlekanych
EU/1/17/1178/008 112 tabletek powlekanych
EU/1/17/1178/009 182 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

XELJANZ 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER Z TABLETKAMI 10 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XELJANZ 10 mg tabletki
tofacytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (logo podmiotu odpowiedzialnego)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Pn., Wt., Śr., Czw., Pt., Sob., Ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM — BUTELKA Z TABLETKAMI 10 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XELJANZ 10 mg tabletki powlekane
tofacytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 10 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1178/005 60 tabletek powlekanych
EU/1/17/1178/006 180 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

XELJANZ 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
XELJANZ 5 mg tabletki powlekane
XELJANZ 10 mg tabletki powlekane
tofacytytib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Oprócz niniejszej ulotki lekarz przekaze pacjentowi kartę ostrzeżeń dla pacjenta, zawierającą ważne informacje, o których pacjent powinien wiedzieć przed rozpoczęciem stosowania leku XELJANZ oraz podczas leczenia. Kartę ostrzeżeń dla pacjenta należy zawsze nosić przy sobie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek XELJANZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku XELJANZ
3. Jak przyjmować lek XELJANZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek XELJANZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek XELJANZ i w jakim celu się go stosuje

XELJANZ jest lekiem, który zawiera substancję czynną tofacytytib.

XELJANZ stosowany jest w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- reumatoidalnego zapalenia stawów
- łuszczycowego zapalenia stawów
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Reumatoidalne zapalenie stawów

XELJANZ stosowany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, długotrwałą chorobą objawiającą się głównie bólem i obrzękiem stawów.

Lek XELJANZ jest stosowany razem z metotreksatem, gdy poprzednie leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów było niewystarczające lub nie było dobrze tolerowane. XELJANZ może być również przyjmowany jako jedyny lek w przypadkach, w których leczenie metotreksatem nie jest tolerowane lub gdy leczenie metotreksatem nie jest zalecane.

Wykazano, że lek XELJANZ stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem zmniejsza ból i obrzęk stawów oraz poprawia zdolność do wykonywania codziennych czynności.

Łuszczycowe zapalenie stawów

XELJANZ stosowany jest w leczeniu choroby zwanej łuszczycowym zapaleniem stawów. Jest to choroba zapalna stawów, której często towarzyszy łuszczyca. Jeśli u pacjenta występuje aktywne łuszczycowe zapalenie stawów, to pacjent najpierw otrzyma inny lek stosowany w leczeniu tej choroby. Jeśli organizm pacjenta nie zareaguje wystarczająco dobrze na ten lek lub nie będzie go tolerował, lekarz może przepisać lek XELJANZ w celu zmniejszenia objawów aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów i poprawy zdolności wykonywania codziennych czynności.

XELJANZ stosowany jest w połączeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego. XELJANZ stosowany jest w celu złagodzenia objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jeśli u pacjenta nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub organizm pacjenta wykazywał nietolerancję wcześniejszego leczenia.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku XELJANZ

Kiedy nie przyjmować leku XELJANZ:

- jeśli pacjent ma uczulenie na tofacytynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, takie jak zakażenie krwi lub czynna gruźlica;
- jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że występują u niego ciężkie choroby wątroby, w tym marskość wątroby;
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Nie przyjmować leku XELJANZ w dawce 10 mg dwa razy na dobę jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z następujących czynników:

- stosowanie złożonych hormonalnych leków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej
- niewydolność serca (gdy serce nie pracuje tak dobrze jak powinno)
- zakrzepy krwi w żyłach
- nowotwór złośliwy
- duży zabieg chirurgiczny, który zostanie wykonany wkrótce lub pacjent przeżył go niedawno.

W razie wątpliwości związanych z którąkolwiek informacją podaną powyżej, należy skontaktować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku XELJANZ należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent uważa, że występuje u niego zakażenie lub ma objawy zakażenia, takie jak gorączka, pocenie się, dreszcze, bóle mięśni, kaszel, duszność, wydzielanie się flegmy lub zmiana w wydzielaniu się flegmy, zmniejszenie masy ciała, uczucie gorąca lub zaczerwienienie albo bolesność skóry lub wrzody na ciele, trudności lub ból podczas przełykania, biegunka lub ból brzucha, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu lub częstsze niż normalnie oddawanie moczu, uczucie nadmiernego zmęczenia;
- jeśli u pacjenta występuje choroba, która zwiększa ryzyko zakażenia (np. cukrzyca, HIV/AIDS lub osłabiony układ odpornościowy);
- jeśli u pacjenta występuje jakiegokolwiek zakażenie, pacjent jest poddawany leczeniu ze względu na występujące zakażenie lub jeśli u pacjenta występują nawracające zakażenia. Jeśli u pacjenta wystąpi złe samopoczucie, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Lek XELJANZ może zmniejszać zdolność organizmu do reakcji na zakażenia, powodować nasilenie istniejącego już zakażenia lub zwiększać ryzyko nowego zakażenia;

- jeśli pacjent choruje lub chorował w przeszłości na gruźlicę albo był w bliskim kontakcie z osobą na nią chorą. Przed rozpoczęciem stosowania leku XELJANZ lekarz przeprowadzi u pacjenta badanie w kierunku gruźlicy. Badanie może być powtórzone w trakcie leczenia;
- jeśli u pacjenta występuje przewlekła choroba płuc;
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby;
- jeśli u pacjenta występuje lub występowało zapalenie wątroby typu B lub C (wirusy atakujące wątrobę). Podczas przyjmowania leku XELJANZ wirus może się uaktywnić. Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia lekiem XELJANZ lekarz może wykonać u pacjenta badania krwi w kierunku zapalenia wątroby;
- jeśli u pacjenta występował jakikolwiek nowotwór. Lek XELJANZ może zwiększać ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory. U pacjentów leczonych lekiem XELJANZ zgłaszano występowanie chłoniaka i innych nowotworów (takich jak rak płuca, rak piersi, czerniak, rak prostaty i rak trzustki). Jeśli u pacjenta pojawi się nowotwór podczas przyjmowania leku XELJANZ, lekarz podejmie decyzję, czy należy zaprzestać terapii lekiem XELJANZ;
- jeśli u pacjenta istnieje duże ryzyko zachorowania na raka skóry. Lekarz może zalecić przeprowadzanie regularnych badań skóry w trakcie leczenia lekiem XELJANZ;
- jeśli u pacjenta występowało zapalenie uchyłków (rodzaj zapalenia jelita grubego) albo wrzody żołądka lub jelit (patrz punkt 4);
- jeśli u pacjenta występują choroby nerek;
- jeśli pacjent planuje szczepienie, powinien powiedzieć o tym lekarzowi. Podczas stosowania leku XELJANZ nie należy podawać niektórych szczepionek. Pacjent powinien zostać poddany wszelkim zalecanym szczepieniom przed rozpoczęciem przyjmowania leku XELJANZ. Lekarz zadecyduje, czy pacjenta należy zaszczepić przeciw półpaścowi;
- jeśli u pacjenta występują choroby serca, duże ciśnienie krwi lub duże stężenie cholesterolu.

Zgłaszano przypadki pacjentów leczonych lekiem XELJANZ, u których powstały zakrzepy krwi. Jeśli pacjent pali tytoń, powinien powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz oceni również czy masa ciała pacjenta, wiek lub problemy z poruszaniem się wpływają na ryzyko powstania zakrzepów krwi.

Dodatkowe badania kontrolne

Lekarz powinien zlecić pacjentowi wykonanie badań krwi przed rozpoczęciem przyjmowania leku XELJANZ, po 4–8 tygodniach leczenia, a następnie co 3 miesiące w celu sprawdzenia, czy u pacjenta nie występuje zmniejszenie liczby krwinek białych (neutrofilów lub limfocytów) lub krwinek czerwonych (niedokrwistość).

Jeśli liczba krwinek białych (neutrofilów lub limfocytów) lub krwinek czerwonych jest zbyt mała, pacjent nie powinien otrzymywać leku XELJANZ. W razie konieczności lekarz może przerwać leczenie lekiem XELJANZ, żeby zmniejszyć ryzyko zakażenia (liczba krwinek białych) lub niedokrwistości (liczba krwinek czerwonych).

Lekarz może również zlecić wykonanie innych badań, np. badania stężenia cholesterolu we krwi lub prób wątrobowych. Lekarz powinien sprawdzić stężenie cholesterolu we krwi pacjenta po 8 tygodniach od rozpoczęcia przyjmowania leku XELJANZ. Lekarz powinien zlecać okresowe wykonywanie testów wątrobowych.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych częściej występują zakażenia. Jeśli pacjent zauważy u siebie jakiegokolwiek objawy zakażenia, należy natychmiast poinformować o nich lekarza.

Pacjenci pochodzenia azjatyckiego

U pacjentów pochodzenia japońskiego i koreańskiego częściej występuje półpasiec. Jeżeli pacjent zauważy pojawienie się bolesnych pęcherzy na skórze, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Pacjenci mogą być także narażeni na większe ryzyko niektórych chorób płuc. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek problemy z oddychaniem, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku XELJANZ u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Bezpieczeństwo i korzyści ze stosowania leku XELJANZ u dzieci i młodzieży nie zostały jeszcze ustalone.

Lek XELJANZ a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek XELJANZ można stosować w połączeniu z metotreksatem lub niekiedy osobno w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Na ogół obserwowano mniej działań niepożądanych, gdy w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów XELJANZ był stosowany osobno.

Leku XELJANZ nie należy stosować z niektórymi innymi lekami. Niektóre leki przyjmowane wraz z lekiem XELJANZ mogą zmieniać stężenie leku XELJANZ w organizmie, co może wymagać dostosowania jego dawki. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje (doustnie) leki zawierające którąkolwiek z następujących substancji czynnych:

- antybiotyki, takie jak klarytromycyna i ryfampicyna, stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- flukonazol, ketokonazol, klotrimazol, itrakonazol i worykonazol, stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych

Nie zaleca się stosowania leku XELJANZ z lekami osłabiającymi układ odpornościowy, w tym celowanymi lekami biologicznymi (przeciwciałami), takimi jak leki hamujące czynnik martwicy nowotworu, interleukina-17, interleukina-12/interleukina-23, antyintegryny oraz silnymi chemicznymi lekami immunosupresyjnymi, w tym azatiopryną, merkaptopuryną, cyklosporyną i takrolimusem. Przyjmowanie leku XELJANZ z tymi lekami może zwiększać ryzyko działań niepożądanych, w tym zakażeń.

Ciężkie zakażenia mogą występować częściej u osób przyjmujących również kortykosteroidy (np. prednizon).

Ciąża i karmienie piersią

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie stosowania leku XELJANZ i co najmniej przez 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie wolno stosować leku XELJANZ w okresie ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku XELJANZ, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Jeśli pacjentka przyjmuje lek XELJANZ w okresie karmienia piersią, to musi przerwać karmienie piersią do momentu zasięgnięcia porady lekarza dotyczącej zaprzestania leczenia tym lekiem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek XELJANZ nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek XELJANZ zawiera laktozę

Każda tabletkowa powlekana leku XELJANZ o mocy 5 mg zawiera około 59 mg laktozy, a każda tabletkowa powlekana leku XELJANZ o mocy 10 mg zawiera około 119 mg laktozy. Jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że występuje u niego nietolerancja niektórych cukrów, przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku powinien skontaktować się z lekarzem.

3. Jak przyjmować lek XELJANZ

Lek został przepisany i jego stosowanie jest nadzorowane przez lekarza specjalizującego się w leczeniu danej choroby.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Reumatoidalne zapalenie stawów

- Zalecana dawka to 5 mg przyjmowana dwa razy na dobę.

Łuszczycowe zapalenie stawów

- Zalecana dawka to 5 mg przyjmowana dwa razy na dobę.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- Zalecana dawka to 10 mg dwa razy na dobę przez 8 tygodni, a następnie 5 mg dwa razy na dobę.
- Lekarz może przedłużyć stosowanie dawki początkowej 10 mg dwa razy na dobę o dodatkowe 8 tygodni (do 16 tygodni łącznie), a następnie zmniejszyć dawkę do 5 mg dwa razy na dobę.
- Lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia lekiem XELJANZ, jeśli jego skuteczność nie zostanie potwierdzona u pacjenta w ciągu 16 tygodni.
- U pacjentów wcześniej przyjmujących leki biologiczne w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (na przykład leki blokujące aktywność czynnika martwicy nowotworu w organizmie), które były nieskuteczne, lekarz może przedłużyć podawanie dawki 10 mg dwa razy na dobę. Lekarz poinformuje pacjenta, czy ma to zastosowanie w jego przypadku.
- Jeśli leczenie podtrzymujące lekiem XELJANZ w dawce 5 mg dwa razy na dobę będzie nieskuteczne, lekarz może zwiększyć dawkę do 10 mg dwa razy na dobę.
- Jeśli leczenie zostanie przerwane, lekarz może podjąć decyzję o jego wznowieniu.

Tabletkę należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia (jedna tabletka rano i jedna wieczorem).

Lekarz może zmniejszyć dawkę, jeśli u pacjenta występują choroby wątroby lub nerek albo jeśli pacjentowi przepisano niektóre inne leki. Lekarz może również zaprzestać leczenia czasowo lub na stałe, jeśli wyniki badania krwi wykażą małą liczbę krwinek białych lub czerwonych.

Lek XELJANZ stosuje się doustnie. Lek XELJANZ można przyjmować niezależnie od posiłku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku XELJANZ

W przypadku przyjęcia większej liczby tabletek niż zalecana, należy **natychmiast** powiadomić o tym lekarza lub farmaceutę.

Pominięcie przyjęcia leku XELJANZ

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki. Kolejną tabletkę należy przyjąć o zwykłej porze i kontynuować przyjmowanie zgodnie z zaleceniami.

Przerwanie przyjmowania leku XELJANZ

Nie należy przerywać stosowania leku XELJANZ bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre z nich mogą być ciężkie i wymagać pomocy medycznej.

Możliwe ciężkie działania niepożądane

W rzadkich przypadkach zakażenia mogą zagrażać życiu.

Jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Objawy ciężkich zakażeń (często):

- gorączka i dreszcze
- kaszel
- pęcherze na skórze
- ból brzucha
- utrzymujące się bóle głowy

Objawy reakcji alergicznych (rzadko):

- ucisk w klatce piersiowej
- świszczący oddech
- silne lub lekkie zawroty głowy
- obrzęk warg, języka lub gardła
- pokrzywka (świąd lub wysypka skórna)

Objawy zaburzeń żołądkowo-jelitowych (niezbyt często: wrzody albo perforacja żołądka lub jelit):

- gorączka
- ból żołądka lub brzucha
- krew w stolcu
- niewyjaśnione zmiany w funkcjonowaniu jelit

Perforacja żołądka lub jelit występuje najczęściej u osób przyjmujących również niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy (np. prednizon).

Inne działania niepożądane, które zostały odnotowane podczas stosowania leku XELJANZ wymieniono poniżej.

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób): zakażenie płuc (zapalenie płuc i zapalenie oskrzeli), półpasiec, zakażenia nosa, gardła lub tchawicy (zapalenie jamy nosowo-gardłowej), grypa, zapalenie zatok, zakażenie pęcherza moczowego (zapalenie pęcherza), ból gardła (zapalenie gardła), zwiększenie aktywności enzymów mięśniowych we krwi (objawy choroby mięśni), ból brzucha (który może być wywoływany przez zapalenie błony śluzowej żołądka), wymioty, biegunka, nudności (mdłości), niestrawność, zwicnięcie stawu, mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęk stóp i dłoni, ból głowy, duże ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze), kaszel, wysypka.

Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób): gruźlica, zapalenie nerek, zapalenie skóry, opryszczka pospolita lub opryszczka jamy ustnej, mała liczba krwinek białych, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi (objaw choroby wątroby), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (możliwy objaw choroby nerek), zwiększenie stężenia cholesterolu, zwiększenie masy ciała, odwodnienie, nadwyręzenie mięśni, ból mięśni i stawów, zapalenie ścięgien, obrzęk stawów, zaburzenia wrażeń zmysłowych, zaburzenia snu, niedrożność zatok, duszność lub trudności w oddychaniu, zaczerwienienie skóry, świąd, stłuszczenie wątroby, bolesne zapalenie niewielkich kieszonek w błonie wyścielającej jelita (zapalenie uchyłków jelita), zakażenia wirusowe, zakażenie wirusowe jelit, niektóre rodzaje raka skóry (nieczerniakowy rak skóry).

Rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1 000 osób): zakażenie krwi (posocznica), gruźlica rozsiana obejmująca kości i inne narządy, inne nietypowe zakażenia, zakażenie stawów.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 osób): gruźlica obejmująca mózg i rdzeń kręgowy, zapalenie opon mózgowych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek XELJANZ

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że tabletki wyraźnie nie nadają się do spożycia (na przykład są połamane lub mają przebarwienia).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek XELJANZ

Tabletki powlekane XELJANZ 5 mg

- Substancją czynną leku jest tofacytynib.
- Każda tabletkę powlekana o mocy 5 mg zawiera 5 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna (patrz punkt 2), kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, hypromeloza 6cP (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 3350 i triacetyna (E 1518).

Tabletki powlekane XELJANZ 10 mg

- Substancją czynną leku jest tofacytynib.
- Każda tabletkę powlekana o mocy 10 mg zawiera 10 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna (patrz punkt 2), kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, hypromeloza 6cP (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 3350, triacetyna (E 1518), indygo karmin (E 132), błękit brylantowy FCF (E 133).

Jak wygląda lek XELJANZ i co zawiera opakowanie

Tabletkę powlekana leku XELJANZ 5 mg jest biała i okrągła.

Tabletka powlekana leku XELJANZ 10 mg jest niebieska i okrągła.

Tabletki powlekane XELJANZ 5 mg

Tabletki znajdują się w blisterach zawierających 14 tabletek. Każde opakowanie zawiera 56, 112 lub 182 tabletek. Każda butelka zawiera 60 lub 180 tabletek.

Tabletki powlekane XELJANZ 10 mg

Tabletki znajdują się w blisterach zawierających 14 tabletek. Każde opakowanie zawiera 56, 112 lub 182 tabletki. Każda butelka zawiera 60 lub 180 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Aneks IV
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Badanie A3921 133 jest to badanie z otwartą próbą dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu podawanego w dawce 5 mg dwa razy na dobę (2xdz.) i tofacytynibu podawanego w dawce 10 mg 2xdz. w porównaniu z inhibitorem czynnika martwicy nowotworów (TNFi) u pacjentów z RZS. Jest to badanie prowadzone w ramach zobowiązania podjętego po wprowadzeniu leku do obrotu mające na celu ocenę ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych na skutek stosowania tofacytynibu u pacjentów w wieku 50 lat lub starszych, u których stwierdza się co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, np. palenie tytoniu, wysokie ciśnienie krwi, wysokie stężenie cholesterolu, cukrzycę, zawał serca w wywiadzie, występowanie choroby niedokrwiennej serca w rodzinie, RZS z objawami pozastawowymi. W momencie przystąpienia do badania wszyscy pacjenci stosowali terapię podstawową metotreksatem w stałych dawkach.

W dniu 12 lutego 2019 r. podmiot odpowiedzialny poinformował Agencję, że w badaniu A3921133 zgłoszono zwiększenie ryzyka wystąpienia zatoru płucnego i całkowitej śmiertelności. W tym badaniu klinicznym całkowita zachorowalność na zatorowość płucną była 5,96-krotnie większa w grupie leczenia tofacytynibem podawanym w dawce 10 mg dwa razy na dobę niż w grupie leczenia inhibitorem TNF oraz około 3-krotnie większa niż w przypadku stosowania tofacytynibu w innych badaniach prowadzonych w ramach programu badań dotyczących tofacytynibu.

W odpowiedzi na informacje otrzymane od podmiotu odpowiedzialnego Agencja rozpoczęła ocenę dotyczącą zwiększenia ryzyka zatoru płucnego i całkowitej śmiertelności u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów tofacytynibem podawanym w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz jego potencjalnego wpływu na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Xeljanz. Pod koniec marca 2019 r. rozesłano bezpośredni komunikat skierowany do pracowników służby zdrowia w celu poinformowania lekarzy przepisujących lek o danych, jakie ujawniono w badaniu A3921133 w związku z opisanym ryzykiem.

Ze względu na wagę ujawnionych danych i zważywszy na możliwe trombogenne działanie tofacytynibu, należy dokładniej zbadać wspomniane wyżej wyniki. Należy ocenić ich wpływ, jak również wpływ ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowych, a zwłaszcza zakrzepicy żył głębokich, na stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego w zatwierdzonych wskazaniach do stosowania i dawkach.

W dniu 15 maja 2019 r., na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Komisja Europejska zwróciła się do Agencji z wnioskiem o wydanie opinii, czy należy utrzymać, zmienić, zawiesić czy też wycofać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Xeljanz.

Ponadto Komisja Europejska zwróciła się do Agencji z wnioskiem o jak najszybsze wydanie opinii, czy niezbędne są środki tymczasowe do zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania tego produktu leczniczego.

Aktualne zalecenie odnosi się jedynie do środków tymczasowych zaleconych dla leku Xeljanz przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) na podstawie wstępnych danych dostępnych w tym czasie. Wspomniane środki tymczasowe pozostają bez uszczerbku dla wyników trwającego przeglądu informacji na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Xeljanz zawiera tofacytynib, który jest selektywnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). Tofacytynib jest inhibitorem kinazy janusowej (JAK) 1, 2 i 3. Jest to doustny lek przeciwrheumatyczny modyfikujący przebieg choroby (LMPCh). Zahamowanie aktywności JAK1 i JAK3 powoduje osłabienie transmisji na szlakach sygnałowych związanych z interleukinami (IL2, 4, 7, 9, 15, 21) i interferonami typu I/II, co prowadzi do modulacji odpowiedzi immunologicznej i zapalnej. 21 marca 2017 r. przyznano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Xeljanz w UE z przeznaczeniem do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). W czerwcu 2018 r. lek ten został zatwierdzony do stosowania w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS), a w lipcu 2018 r. został również zatwierdzony do stosowania w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W UE tofacytynib jest zarejestrowany w postaci tabletek powlekanych po 5 i 10 mg. Zalecana dawka w RZS i ŁZS to 5 mg dwa razy na dobę, a w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zalecana dawka to 10 mg dwa razy na dobę przez pierwszych 8 tygodni, a następnie 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów, u których przed upływem 8 tygodni nie uda się uzyskać dostatecznej korzyści terapeutycznej, można wydłużyć podawanie dawki indukcyjnej 10 mg dwa razy na dobę przez 8 dodatkowych tygodni (łącznie 16 tygodni), a następnie podawać lek w dawce podtrzymującej wynoszącej 5 mg dwa razy na dobę. Leczenie indukujące tofacytynibem należy przerwać u każdego pacjenta, u którego przed upływem 16 tygodni nie można będzie wykazać żadnych korzyści terapeutycznych. W przypadku niektórych pacjentów, np. u osób, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie antagonistą czynnika martwicy nowotworów, należy rozważyć dalszą terapię podtrzymującą dawką 10 mg dwa razy na dobę w celu utrzymania korzyści terapeutycznych. U pacjentów, u których dojdzie do osłabienia odpowiedzi na leczenie podtrzymujące tofacytynibem podawanym w dawce 5 mg dwa razy na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki tofacytynibu do 10 mg dwa razy na dobę.

Na podstawie wstępnych wyników badania A3921133 prowadzonego z udziałem pacjentów z RZS i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego widać wyraźnie, że w przypadku stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg 2xdz. ryzyko wystąpienia zatoru płucnego jest zwiększone 6-krotnie w porównaniu z ryzykiem w grupie leczenia inhibitorem TNF (TNFi). Potwierdzają to krzywe Kaplana-Meiera, które wykazują konsekwentne zwiększenie z upływem czasu ryzyka wystąpienia zatoru płucnego w przypadku stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg 2xdz. w porównaniu ze stosowaniem TNFi. Stwierdzono także podobną, zależną od dawki tendencję dotyczącą ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, z najwyższym ryzykiem w przypadku stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg 2xdz., a także wyższe ryzyko wystąpienia tętnicznych incydentów zakrzepowych i zgonu (z przyczyn sercowo-naczyniowych i ze wszystkich przyczyn) w przypadku stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg 2xdz. w porównaniu ze stosowaniem TNFi. Ryzyko wystąpienia tętnicznych incydentów zakrzepowych i zgonu nie było zwiększone w grupie przyjmującej dawkę 5 mg 2xdz. w porównaniu z TNFi.

Wyniki te są spójne z wynikami innych badań klinicznych, w których ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowych (a w szczególności zatoru płucnego) wydaje się podwyższone i większe w przypadku stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg 2xdz. niż w przypadku stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg 2xdz. To podwyższenie ryzyka obserwowano u pacjentów z RZS i zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (analiza w podgrupach RA P123LTE). Wskazują na nie również incydenty w postaci zatoru płucnego, które występowały u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przyjmujących dawkę podtrzymującą wynoszącą 10 mg 2xdz. (po 8 tygodniach).

Fakt, że (zależny od dawki) związek między stosowaniem tofacytynibu a występowaniem incydentów zakrzepowych (w tym zatoru płucnego) staje się wyraźniej widoczny u pacjentów, u których już zwiększone jest ryzyko rozwoju chorób układu krążenia (poza podstawową chorobą autoimmunologiczną stanowiącą wskazanie do stosowania tofacytynibu), wydaje się uzasadniony. W przypadku braku jasnego wytłumaczenia mechanizmu leżącego u podłoża incydentów zakrzepowych nie można wykluczyć trombotycznego działania tofacytynibu.

Uważa się, że zwiększone jest również ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, a nie tylko zatoru płucnego. Taki wniosek wyciągnięto na podstawie wyników badania A3921133 prowadzonego z udziałem pacjentów z RZS i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, w którym zauważono zależny od dawki wzrost częstości występowania zatoru płucnego i zakrzepicy żył głębokich. Zakładano również, że zator płucny jest zazwyczaj następstwem zakrzepicy żył głębokich miednicy lub kończyn dolnych, chociaż, tak jak w badaniu, zator płucny na ogół może występować około trzykrotnie częściej niż zakrzepica żył głębokich (Heit 2015¹).

Ponadto dane z innych badań klinicznych wskazują na to, że współczynnik zachorowalności (ang. incidence rate, IR)² na zatorowość płucną wśród osób przyjmujących dawkę 10 mg 2xdz. był najwyższy w grupie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (0,25 [0,07 - 0,64]), następnie w grupie pacjentów leczonych z powodu RZS (0,13 [0,08 - 0,21]), pacjentów z łuszczycą (0,09 [0,04-0,19]) i pacjentów z ŁZS (0 [0,0 - 0,58]).

Większej zachorowalności na zator płucny wśród pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przyjmujących dawkę 10 mg 2xdz. nie można tłumaczyć wyłącznie wyższym podstawowym ryzykiem wystąpienia zatoru płucnego w tej populacji pacjentów, ponieważ zachorowalność wśród chorych leczonych dawką 5 mg 2xdz. jest mniejsza. Także w grupie chorych na RZS zachorowalność na zator płucny była mniejsza wśród osób leczonych dawką 5 mg niż wśród osób przyjmujących dawkę 10 mg 2xdz., chociaż różnica jest bardzo niewielka. Na zależność odpowiedzi od dawki w przypadku zatoru płucnego wskazuje także analiza zbiorczej bazy danych z badań wzbogaconej o dane dotyczące incydentów sercowo-naczyniowych. Nawet wśród pacjentów z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym wskaźnik zachorowalności na zator płucny jest wyższy u osób leczonych dawką 10 mg 2xdz. niż u osób przyjmujących dawkę 5 mg 2xdz. Ustalenia te wskazują na możliwą zależność odpowiedzi od dawki, która wymaga dalszej dogłębnej oceny.

Do oceny ryzyka w różnych wskazaniach i schematach dawkowania konieczne są dodatkowe informacje. Jednak wysokiego ryzyka wystąpienia zatoru płucnego obserwowanego w związku z przyjmowaniem tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę w badaniu dotyczącym RZS nie można wykluczyć u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego również leczonych dawką 10 mg 2xdz., u których ryzyko wystąpienia zatoru płucnego jest wysokie.

Na podstawie dostępnych obecnie informacji ustalono, że stosowanie tofacytynibu wiąże się z zależnym od dawki ryzykiem wystąpienia zatoru płucnego. Na podstawie tymczasowych wyników badania A3921133 można stwierdzić, że ryzyko to jest istotne w przypadku pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę. Zator płucny jest poważnym, zagrażającym życiu zdarzeniem i pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla leku Xeljanz zależy od możliwości skutecznego zapobiegania temu ryzyku. Obecnie nie wdrożono żadnych środków pozwalających dostatecznie zminimalizować ryzyko wystąpienia zatoru płucnego u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia zatoru płucnego. W związku z tym, z uwagi na to ryzyko i poważny charakter zdarzenia, PRAC zalecił tymczasowe środki mające na celu ograniczenie stosowania tofacytynibu u pacjentów kwalifikujących się do leczenia dawką 10 mg dwa razy na dobę, dopóki trwa pełna analiza

¹ John A. Heit Epidemiology of venous thromboembolism Nat Rev Cardiol. 2015 Aug; 12(8): 464–474. doi: 10.1038/nrcardio.2015.83

² The IR estimates were calculated by inclusion of events occurring up to 28 days beyond the last dose (or to the data cut-off date for ongoing studies). Exposure was defined as the total follow up time calculated up to the day of the first event within the event counting period for patients with the event or the last dose day plus a risk period of 28 days beyond the last dose (or to the data cut-off date for ongoing studies) for patients without events.

zgromadzonych danych. Pacjenci mogą otrzymywać tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę tylko wówczas, gdy nie stwierdza się u nich czynników ryzyka wystąpienia zatoru płucnego.

Podstawy zalecenia PRAC

Zważywszy, że:

- PRAC rozważył wszczęcie procedury na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 z powodu danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących leku Xeljanz, a zwłaszcza konieczność zastosowania środków tymczasowych zgodnie z art. 20 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 po uwzględnieniu podstaw określonych w art. 116 dyrektywy 2001/83/WE.
- PRAC dokonał przeglądu dostępnych danych z badania A3921133 dotyczących zwiększonego ryzyka wystąpienia zatoru płucnego i całkowitej śmiertelności u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego leczonych tofacytynibem podawanym w dawce 10 mg dwa razy na dobę (2xdz.) z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów.
- PRAC stwierdził, że istnieje statystycznie i klinicznie istotna różnica częstości występowania zatoru płucnego w grupie przyjmującej tofacytynib w dawce 10 mg 2xdz. w porównaniu z grupą kontrolną leczoną aktywnie inhibitorem TNF. Całkowita zachorowalność na zatorowość płucną była 6-krotnie większa w grupie leczenia tofacytynibem podawanym w dawce 10 mg dwa razy na dobę niż w grupie leczenia inhibitorem TNF oraz około 3-krotnie większa niż w przypadku stosowania tofacytynibu w innych badaniach prowadzonych w ramach programu badań dotyczących tofacytynibu. Odnotowano również wzrost śmiertelności ze wszystkich przyczyn w grupie leczenia dawką 10 mg 2xdz.
- Dlatego też, biorąc pod uwagę to poważne ryzyko, PRAC jest zdania, że do czasu ukończenia szczegółowej analizy danych należy ograniczyć liczbę pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zatoru płucnego przyjmujących tofacytynib w dawce 10 mg 2xdz. W związku z tym PRAC zalecił w ramach środków tymczasowych wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych z uwzględnieniem przeciwwskazania do stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg 2xdz. u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zatoru płucnego. PRAC wprowadził również w drukach informacyjnych ostrzeżenia dotyczące ryzyka wystąpienia zatoru płucnego.

W związku z powyższym Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla leku Xeljanz (tofacytynib) pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia uzgodnionych tymczasowych zmian w drukach informacyjnych. W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Xeljanz (tofacytynib).