

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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 tabletka powlekana zawiera cytrynian tofacytynibu odpowiadający 5 mg tofacytynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 59,44 mg laktozy.

XELJANZ 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera cytrynian tofacytynibu odpowiadający 10 mg tofacytynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 118,88 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

XELJANZ 5 mg tabletki powlekane

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

XELJANZ 10 mg tabletki powlekane

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

4. SZCZEGÓŁOWE 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 (ang. DMARD, disease-modifying antirheumatic drug) (patrz punkt 5.1). 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 (DMARD) (patrz punkt 5.1).

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Tofacytynib jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Tofacytynib jest wskazany w leczeniu aktywnej 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).

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Tofacytynib jest wskazany do stosowania w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-) i rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego] oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie DMARD.

Tofacytynib można stosować w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie.

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 tabletki powlekane 5 mg, podawane dwa razy na dobę. Dawki tej nie należy przekraczać.

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

Informacje dotyczące zmiany z tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych na tofacytynib w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub odwrotnie znajdują się w tabeli 1.

Tabela 1: Zmiana z tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych na tofacytynib w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub odwrotnie

Zmiana z tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych 5 mg na tofacytynib w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg lub odwrotnie ^a	Zmiany leczenia z tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych 5 mg dwa razy na dobę na tofacytynib w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę lub odwrotnie można dokonać następnego dnia po przyjęciu ostatniej dawki którejkolwiek z tabletek.
--	--

^a Patrz punkt 5.2 w celu porównania farmakokinetyki tabletek o przedłużonym uwalnianiu i tabletek powlekanych.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka tofacytynibu to 5 mg podawane dwa razy na dobę.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Leczenie indukujące

Zalecana dawka to 10 mg podawane doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni w leczeniu indukującym.

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.

Leczenie podtrzymujące

Zalecana dawka w leczeniu podtrzymującym to 5 mg tofacytynibu podawane doustnie dwa razy na dobę.

Nie zaleca się stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z WZJG, u których występują czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major adverse cardiovascular events*) i nowotworów złośliwych, chyba że nie ma dostępnych odpowiednich alternatywnych metod leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8).

U pacjentów z WZJG, którzy nie są narażeni na zwiększone ryzyko ŻChZZ, MACE ani nowotworu złośliwego (patrz punkt 4.4), można rozważyć stosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg doustnie dwa razy na dobę, jeżeli wystąpi u nich zmniejszenie odpowiedzi na leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę i nie zareagują na alternatywne opcje leczenia WZJG, na przykład na leczenie inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (inhibitorami TNF). Tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym należy stosować przez możliwie najkrótszy okres. Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do utrzymania odpowiedzi na leczenie.

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).

Wielostawowe MIZS i młodzieńcze ŁZS (dzieci w wieku od 2 do 18 lat)

Tofacytynib można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX).

Zalecana dawka u pacjentów w wieku 2 lat i starszych ustalana jest na podstawie następujących kategorii masy ciała:

Tabela 2: Dawka tofacytynibu u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i młodzieńczym ŁZS w wieku 2 lat i starszych

Masa ciała (kg)	Schemat dawkowania
10 – < 20	3,2 mg (3,2 ml roztworu doustnego) dwa razy na dobę
20 – < 40	4 mg (4 ml roztworu doustnego) dwa razy na dobę
≥ 40	5 mg (5 ml roztworu doustnego lub tabletki powlekane 5 mg) dwa razy na dobę

U pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg, leczonych tofacytynibem w postaci roztworu doustnego podawanego w dawce 5 ml dwa razy na dobę, można zmienić schemat leczenia na tofacytynib w postaci tabletek powlekanych podawanych w dawce 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów o masie ciała < 40 kg nie można zmienić schematu leczenia z tofacytynibu w postaci roztworu doustnego.

Przerwanie i zaprzestanie leczenia u dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży

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 3, 4 i 5 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 3: 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	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. U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę dawkowanie należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę podawanie produktu należy przerwać. Gdy ALC będzie większa niż 750, leczenie należy wznowić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
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 dorosłych pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) wynosi mniej niż 1000 komórek/mm³. Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u pacjentów pediatrycznych, u których bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) wynosi mniej niż 1200 komórek/mm³.

Tabela 4: 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	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. U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę dawkowanie należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę podawanie leku należy przerwać. Gdy ANC będzie większa niż 1000, leczenie należy wznowić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
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 dorosłych pacjentów, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 9 g/dl. Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u pacjentów pediatrycznych, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 10 g/dl.

Tabela 5: Zmniejszone stężenie hemoglobiny

Zmniejszone stężenie hemoglobiny (patrz 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

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 punkt 4.5):

- dawkę tofacytynibu należy zmniejszyć do 5 mg raz na dobę u pacjentów przyjmujących 5 mg dwa razy na dobę (dotyczy zarówno dorosłych pacjentów, jak i dzieci i młodzieży),
- dawkę tofacytynibu należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę u pacjentów przyjmujących 10 mg dwa razy na dobę (dotyczy dorosłych pacjentów).

Dotyczy stosowania wyłącznie u dzieci i młodzieży: dostępne dane sugerują, że poprawę kliniczną uzyskuje się w ciągu 18 tygodni od rozpoczęcia leczenia tofacytynibem. U pacjentów, u których w tym okresie nie zaobserwowano poprawy klinicznej, należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.

Przerwanie dawkowania u pacjentów z ZZSK

Dostępne dane sugerują, że poprawę kliniczną u pacjentów z ZZSK obserwuje się w ciągu 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia tofacytynibem. U pacjentów, u których w tym okresie nie zaobserwowano poprawy klinicznej, należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone. Stosowanie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, patrz punkt 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

Tabela 6: Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Kategoria nasilenia zaburzeń czynności wątroby	Klasyfikacja	Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dla tabletek o różnej mocy
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 ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Tabela 7: Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Kategoria nasilenia zaburzeń czynności nerek	Klirens kreatyniny	Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dla tabletek o różnej mocy
Łagodne	50–80 ml/min	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Umiarkowane	30–49 ml/min	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Ciężkie (w tym pacjenci poddawani hemodializie)	< 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 poniżej 2 lat z wielostawowym MIZS i młodzieńczym ŁZS. Dane nie są dostępne.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tofacytynibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z innymi wskazaniami (np. wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). 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).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia u pacjentów:

- w wieku 65 lat i starszych
- z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie (takimi jak palenie tytoniu obecnie lub długotrwale w przeszłości)
- z czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego (np. nowotwór złośliwy obecnie lub w wywiadzie).

Stosowanie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych

Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń, zawału mięśnia sercowego, nowotworów złośliwych oraz zgonu z dowolnej przyczyny, związanych ze stosowaniem tofacytynibu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, tofacytynib należy stosować u tych pacjentów tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (szczegółowe informacje przedstawiono poniżej w punktach 4.4 i 5.1).

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.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

U pacjentów leczonych tofacytynibem zgłaszano przypadki ŻChZZ o ciężkim przebiegu, w tym zatorowości płucnej (ZP) (niektóre z nich zakończone zgonem), zakrzepicy zatoki żyłnej mózgu (ZZŻM) oraz zakrzepicy żył głębokich (ZZG) (patrz tabela 8 w punkcie 4.8). W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po dopuszczeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat lub starszych, u których stwierdzono co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, w grupie, w której stosowano tofacytynib, obserwowano zależne od dawki zwiększone ryzyko ŻChZZ w porównaniu ze stosowaniem inhibitorów TNF (patrz punkty 4.8 i 5.1).

W eksploracyjnej analizie danych *post hoc*, prowadzonej w ramach tego badania, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ kolejne przypadki ŻChZZ obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących tofacytynib, u których po 12 miesiącach leczenia stężenie D-dimerów wynosiło $\geq 2 \times$ GGN, niż u pacjentów, u których stężenie D-dimerów wynosiło $< 2 \times$ GGN; obserwacji tej nie odnotowano u pacjentów leczonych inhibitorem TNF. Interpretacja danych jest ograniczona ze względu na niewielką liczbę zdarzeń ŻChZZ oraz ograniczoną dostępność testów na oznaczanie stężenia D-dimerów (testy te wykonano wyłącznie na początku badania, w 12. miesiącu i po zakończeniu badania). U pacjentów, u których w trakcie badania nie wystąpiła ŻChZZ, średnie stężenia D-dimerów były w znacznym stopniu zmniejszone w 12. miesiącu względem wartości wyjściowej we wszystkich leczonych grupach. Jednakże stężenia D-dimerów wynoszące $\geq 2 \times$ GGN w 12. miesiącu zaobserwowano u około 30% pacjentów, u których nie wystąpiły kolejne zdarzenia ŻChZZ, co wskazuje na ograniczoną swoistość testów do oznaczania stężenia D-dimerów w tym badaniu.

Nie zaleca się stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z WZJG, u których występują czynniki ryzyka ŻChZZ, MACE i nowotworu złośliwego, chyba że nie ma dostępnych odpowiednich alternatywnych metod leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub nowotworu złośliwego [patrz również punkt 4.4 „Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zawał mięśnia sercowego)” i „Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne”] tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

U pacjentów z czynnikami ryzyka ŻChZZ innymi niż czynniki ryzyka MACE lub nowotworu złośliwego tofacytynib należy stosować z ostrożnością. Do czynników ryzyka ŻChZZ innych niż czynniki ryzyka MACE lub nowotworu złośliwego zalicza się: ŻChZZ w wywiadzie, duży zabieg chirurgiczny, unieruchomienie, stosowanie złożonych hormonalnych leków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej, dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi. Podczas leczenia tofacytynibem pacjentów należy poddawać okresowym badaniom kontrolnym w celu oceny zmian pod kątem ryzyka ŻChZZ.

U pacjentów z RZS ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ należy rozważyć wykonanie oznaczenia stężenia D-dimerów po około 12 miesiącach leczenia. Jeżeli wynik tego testu będzie wynosił $\geq 2 \times$ GGN, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia tofacytynibem należy potwierdzić, że korzyści kliniczne przewyższają istniejące ryzyko.

Pacjentów, u których wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe ŻChZZ, należy poddać niezwłocznej ocenie, a u pacjentów z podejrzeniem ŻChZZ stosowanie tofacytynibu należy przerwać, niezależnie od dawki czy wskazania.

Zakrzep naczyń żylnych siatkówki

U pacjentów leczonych tofacytynibem zgłaszano przypadki zakrzepu naczyń żylnych siatkówki (RVT, ang. *retinal venous thrombosis*) (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia objawów sugerujących RVT niezwłocznie zwrócili się do lekarza.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów przyjmujących tofacytynib zgłaszano ciężkie, a niekiedy zakończone zgonem zakażenia wywołane patogenami bakteryjnymi, mykobakteryjnymi, inwazyjnymi grzybiczymi, wirusowymi oraz innymi patogenami oportunistycznymi (patrz punkt 4.8). 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 w tych grupach pacjentów (patrz punkt 4.8). U pacjentów w wieku 65 lat i starszych tofacytynib należy stosować wyłącznie w przypadkach, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (patrz punkt 5.1).

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

U pacjentów otrzymujących tofacytynib obserwowano reaktywację wirusa oraz przypadki reaktywacji wirusa z grupy *herpes* (np. półpasiec) (patrz punkt 4.8).

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.

U pacjentów z RZS otrzymujących tofacytynib zgłoszono po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu co najmniej jeden potwierdzony przypadek postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*). PML może prowadzić do zgonu i należy ją rozważyć przy rozpoznaniu różnicowym u pacjentów z upośledzeniem odporności w przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia istniejących objawów neurologicznych.

Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zawał mięśnia sercowego)

U pacjentów przyjmujących tofacytynib obserwowano poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe.

W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po dopuszczeniu do obrotu z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych, u których stwierdzono co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, podczas stosowania tofacytynibu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zawałów mięśnia sercowego w porównaniu do stosowania z inhibitorami TNF (patrz punkty 4.8 i 5.1). U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów palących tytoń obecnie lub długotrwale w przeszłości oraz pacjentów z miażdżycą sercowo-naczyniową w wywiadzie albo z innymi czynnikami ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (patrz punkt 5.1).

Nowotwory złośliwe oraz zaburzenia limfoproliferacyjne

Tofacytynib może wpływać na mechanizmy obronne organizmu przeciw nowotworom złośliwym.

W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych i z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, podczas stosowania tofacytynibu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów złośliwych, zwłaszcza niemelanocytowego nowotworu skóry (NMSC), raka płuca i chłoniaka, w porównaniu do stosowania z inhibitorami TNF (patrz punkty 4.8 i 5.1).

NMSC, nowotwory płuc i chłoniak u pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano również w innych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano inne nowotwory, w tym między innymi raka piersi, czerniaka, raka gruczołu krokowego i raka trzustki.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów palących tytoń obecnie lub długotrwale w przeszłości oraz pacjentów z innymi czynnikami ryzyka nowotworów (np. z obecnym lub przebyłym nowotworem złośliwym innym niż skutecznie leczony niemelanocytowy nowotwór skóry) tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (patrz punkt 5.1). U wszystkich pacjentów, zwłaszcza tych znajdujących się w grupie zwiększonego ryzyka raka skóry, zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry (patrz tabela 8 w punkcie 4.8).

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.

Złamania

U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano przypadki złamań.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tofacytynibu u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka złamań, w tym u pacjentów w podeszłym wieku, kobiet oraz u pacjentów stosujących kortykosteroidy, niezależnie od wskazania i dawkowania.

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/mm³ była związana ze zwiększoną częstością ciężkich zakażeń. U pacjentów, u których potwierdzona liczba limfocytów wynosi mniej niż 750 komórek/mm³, 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 komórek/mm³) w porównaniu z placebo. U dorosłych pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) jest mniejsza niż 1000 komórek/mm³, ani u pacjentów pediatrycznych, u których bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) jest mniejsza niż 1200 komórek/mm³, 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 dorosłych pacjentów, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 9 g/dl, ani u pacjentów pediatrycznych, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 10 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.

Hipoglikemia u pacjentów leczonych z powodu cukrzycy

Po rozpoczęciu leczenia tofacytynibem u pacjentów otrzymujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki hipoglikemii. W przypadku wystąpienia hipoglikemii może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.

Szczepienia

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem stosowania tofacytynibu u wszystkich pacjentów, a w szczególności u pacjentów z wielostawowym MIZS i pacjentów z młodzieńczym ŁZS, 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 przebycie

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.

Zawartość substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

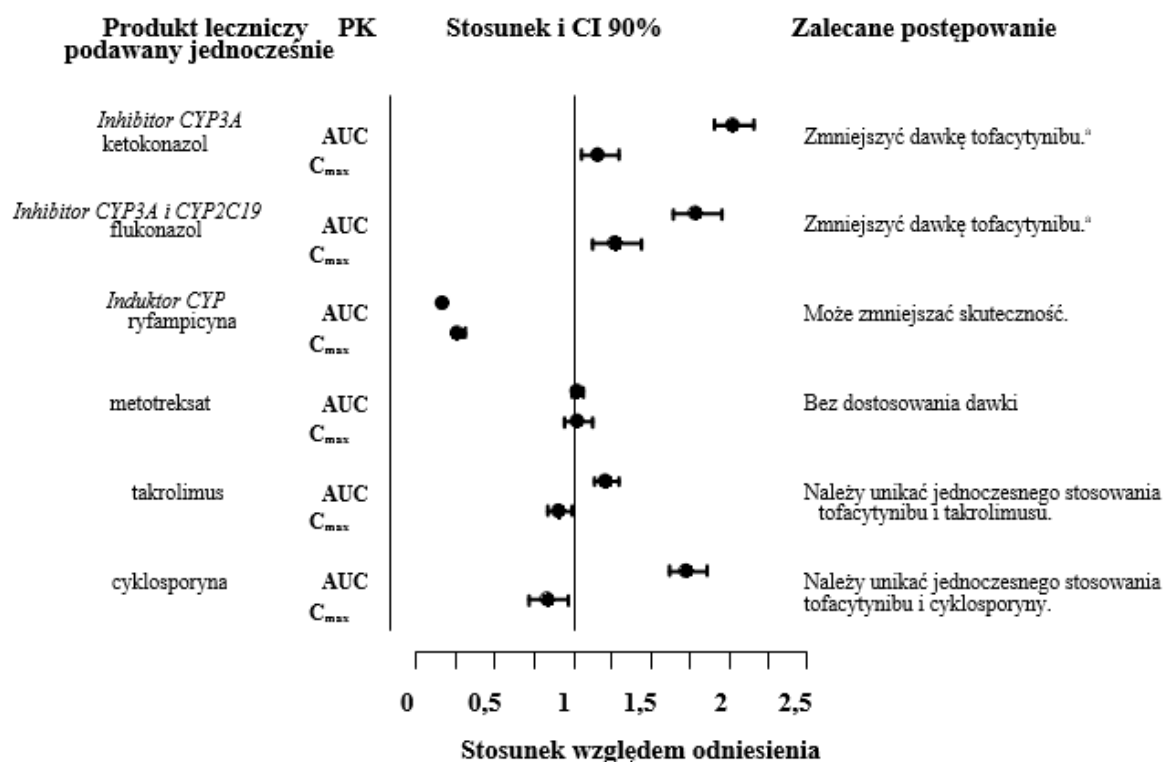
Możliwość oddziaływania innych produktów leczniczych na farmakokinetykę (PK) tofacytynibu

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 etynyloestradolu 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.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

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

Na podstawie opublikowanych danych wiadomo, że tofacytynib przenika do mleka ludzkiego. W opublikowanej literaturze i danych po dopuszczeniu do obrotu wpływ tofacytynibu na niemowlę karmione piersią jest nieznany i ograniczony do niewielkiej liczby przypadków, w których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane przyczynowo. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. W celu zachowania ostrożności tofacytynib jest przeciwwskazany do stosowania w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Tofacytynib zaburzał płodność samiec 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). W badaniu długotrwałego bezpieczeństwa stosowania uwzględniającym wszystkie populacje pacjentów narażonych na ten produkt leczniczy najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami związanymi ze stosowaniem tofacytynibu były: zapalenie płuc, (1,7%), półpasiec (0,6%), zakażenie układu moczowego (0,4%), zapalenie tkanki łącznej (0,4%), zapalenie uchyłków (0,3%) oraz zapalenie wyrostka robaczkowego (0,2%). 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 badań klinicznych kontrolowanych metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem placebo lub MTX były: ból głowy (3,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (3,8%), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (3,3%), biegunka (2,9%), nudności (2,7%) i nadciśnienie tętnicze (2,2%).

Odsetek pacjentów, którzy przerwali 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 w ciągu pierwszych 3 miesięcy w kontrolowanych badaniach klinicznych były półpasiec (0,19%) i zapalenie płuc (0,15%).

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.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Ogólnie profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z czynnym ZZSK leczonych tofacytynibem pokrywał się z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z RZS leczonych tofacytynibem.

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, ZZSK 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 8: Działania niepożądane

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 < 1/10000	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 Bakteriemia Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumokokowe zapalenie płuc Bakteryjne zapalenie płuc Zakażenie wirusem cytomegalii Bakteryjne zapalenie stawów	Gruźlica ośrodkowego układu nerwowego Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych Martwicze zapalenie powięzi Zapalenie mózgu Bakteriemia gronkowcowa Zakażenie wywołane przez <i>Mycobacterium avium complex</i> Mycobakterioza atypowa	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Rak płuca Niemelanocytowe nowotwory skóry	Chłoniak		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia Niedokrwistość	Leukopenia Neutropenia			
Zaburzenia układu immunologicznego					Nadwrażliwość* Obrzęk naczynioruchowy* Pokrzywka*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Dyslipidemia Hiperlipidemia Odwodnienie			
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Parestezje			
Zaburzenia serca		Zawał mięśnia sercowego			
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa**			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Duszność Niedrożność zatok			

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 < 1/10000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha Wymioty Biegunka Nudności Nieżyt błony śluzowej żołądka Niestrawność				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Stłuszczenie wątroby Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Trądzik	Rumień Świąd			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Obrzęk stawów Zapalenie ścięgien	Ból mięśniowo-szkieletowy		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Gorączka Zmęczenie			
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	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 Nadwyrżenie mięśni			

* Dane pochodzące ze spontanicznego raportowania

** Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje ZP, ZZG, zakrzep naczyń żylnych siatkówki i zakrzepicę zatoki żyłnej mózgu

Opis wybranych działań niepożądanych

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Reumatoidalne zapalenie stawów

W dużym (N = 4362), randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania ŻChZZ była większa i zależna od dawki u pacjentów leczonych tofacytynibem niż u pacjentów leczonych inhibitorami TNF (patrz punkt 5.1). Większość tych zdarzeń miała ciężki przebieg, a niektóre z nich zakończyły się zgonem. Częstość występowania (95% CI) ZP u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorami TNF wyniosła odpowiednio 0,17 (0,08–0,33), 0,50 (0,32–0,74) i 0,06 (0,01–0,17) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat. W porównaniu z grupą leczoną inhibitorami TNF współczynnik ryzyka (HR) dla ZP wyniósł odpowiednio 2,93 (0,79–

10,83) i 8,26 (2,49–27,43) dla tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). Wśród pacjentów leczonych tofacytynibem, u których zaobserwowano ZP, większość (97%) miała czynniki ryzyka ŻChZZ.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

W połączonych kontrolowanych badaniach klinicznych II i III fazy z randomizacją nie zaobserwowano epizodów ŻChZZ u 420 pacjentów (233 pacjentolat obserwacji) otrzymujących tofacytynib przez okres do 48 tygodni.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

W trwającym przedłużeniu badania klinicznego dotyczącego WZJG u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz u pacjentów, u których występował(y) czynnik(i) ryzyka ŻChZZ, zgłaszano przypadki ZP i ŻŻG.

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.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

W połączonych badaniach klinicznych II i III fazy, w okresie prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo trwającym do 16 tygodni, częstość zakażeń w grupie leczonej tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę (185 pacjentów) wyniosła 27,6%, natomiast w grupie otrzymującej placebo (187 pacjentów) 23,0%. W połączonych badaniach klinicznych II i III fazy wśród 316 pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę przez okres do 48 tygodni częstość zakażeń wyniosła 35,1%.

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).

W dużym (N = 4362), randomizowanym badaniu klinicznym, oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów leczonych tofacytynibem zaobserwowano zwiększoną, zależną od dawki, częstość występowania ciężkich zakażeń, w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorami TNF (patrz punkt 4.4).

Częstość (95% CI) ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitorami TNF wyniosła odpowiednio 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) i 2,44 (2,02; 2,92) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat. W porównaniu z grupą leczoną inhibitorami TNF współczynnik ryzyka (HR) dla ciężkich zakażeń wyniósł odpowiednio 1,17 (0,92; 1,50) i 1,48 (1,17; 1,87) dla tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i dla tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

W połączonych badaniach klinicznych II i III fazy wśród 316 pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę przez okres do 48 tygodni wystąpił jeden przypadek ciężkiego zakażenia (aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych), co daje wskaźnik 0,43 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat.

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).

W dużym (N = 4362), randomizowanym badaniu klinicznym, oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, częstość ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę niż u pacjentów leczonych inhibitorami TNF oraz u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4). Częstość (95% CI) ciężkich zakażeń u pacjentów w wieku ≥ 65 lat wyniosła odpowiednio 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) i 3,73 (2,81; 4,85) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat w grupie leczonej tofacytynibem 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibem 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitorami TNF.

W porównaniu z inhibitorami TNF współczynnik ryzyka (HR) dla ciężkich zakażeń u pacjentów w wieku ≥ 65 lat wyniósł odpowiednio 1,08 (0,74; 1,58) i 1,55 (1,10; 2,19) dla tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę i dla tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

Ciężkie zakażenia zgłoszone w nieinterwencyjnym, porejestracyjnym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa

Na podstawie danych pochodzących z nieinterwencyjnego, porejestracyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa, w którym oceniano stosowanie tofacytynibu u pacjentów z RZS, ujętych w rejestrze klinicznym (US Corrona), wykazano, że częstość występowania ciężkiego zakażenia u pacjentów, którym podawano lek w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę był liczbowo większy niż u pacjentów, którym podawano lek w postaci tabletek powlekanych 5 mg dwa razy na dobę. Surowe (tj. nieskorygowane ze względu na wiek lub płeć) współczynniki występowania ciężkiego zakażenia (95% CI), wyliczane od momentu dostępności obu postaci tego produktu leczniczego, po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wynosiły 3,45 (1,93; 5,69) i 2,78 (1,74; 4,21), a po 36 miesiącach 4,71 (3,08; 6,91) i 2,79 (2,01; 3,77) pacjenta na 100 pacjentolat, odpowiednio w grupie otrzymującej tabletki o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę i w grupie otrzymującej tabletki powlekane 5 mg dwa razy na dobę. Nieskorygowany hazard względny wyniósł 1,30 (95% CI: 0,67; 2,50) po 12 miesiącach i 1,93 (95% CI: 1,15; 3,24) po 36 miesiącach w przypadku tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę, w porównaniu z tabletkami powlekаныmi 5 mg dwa razy na dobę. Dane te oparte są na niewielkiej liczbie pacjentów, przy czym zdarzenia niepożądane obserwowano ze stosunkowo dużymi przedziałami ufności i w ograniczonym czasie obserwacji.

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).

W dużym (N=4362), randomizowanym badaniu klinicznym, oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat i starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania półpaśca była większa u pacjentów leczonych tofacytynibem niż u pacjentów leczonych inhibitorami TNF. Częstość występowania (95% CI) półpaśca u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitory TNF wynosiła odpowiednio 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) i 1,18 (0,90; 1,52) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat.

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.

Płytki krwi

Jednym z warunków kwalifikacji do udziału w kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy (RZS, ŁZS, ZZSK i WZJG) była liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³, dlatego nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów, u których liczba płytek krwi wynosiła $< 100\ 000$ komórek/mm³ przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem.

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 $3 \times$ 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 $3 \times$ 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 $3 \times$ 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 $3 \times$ 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 $3 \times$ 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 $3 \times$ GGN obserwowano u $< 1,0\%$ pacjentów w obu grupach otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę.

W dużym ($N=4362$), randomizowanym badaniu klinicznym, oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat i starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwiększenie aktywności AlAT o wartość większą lub równą $3 \times$ GGN obserwowano u 6,01%, 6,54% oraz 3,77% pacjentów, którzy otrzymywali odpowiednio tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitory TNF. Zwiększenie aktywności AspAT o wartość większą lub równą $3 \times$ GGN obserwowano odpowiednio u 3,21%, 4,57% i 2,38% pacjentów, którzy otrzymywali odpowiednio tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitory TNF.

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 dużym (N=4362), randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zmiany w parametrach lipidowych zaobserwowane od początku badania do 24. miesiąca podsumowano poniżej:

- Średnia wartość cholesterolu LDL w 12. miesiącu zwiększyła się odpowiednio o 13,80%, 17,04% i 5,50% u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitor TNF. W 24. miesiącu wartość ta zwiększyła się odpowiednio o 12,71%, 18,14% i 3,64%,
- Średnia wartość cholesterolu HDL w 12. miesiącu zwiększyła się odpowiednio o 11,71%, 13,63% i 2,82% u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitor TNF. W 24. miesiącu wartość ta zwiększyła się odpowiednio o 11,58%, 13,54% i 1,42%.

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

Zawał mięśnia sercowego

Reumatoidalne zapalenie stawów

W szeroko zakrojonym (N=4362) randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania (95% CI) zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego podczas stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorów TNF wynosiła odpowiednio 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) i 0,16 (0,07; 0,31) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat. U pacjentów leczonych tofacytynibem wystąpiło kilka przypadków zawału mięśnia sercowego zakończonych zgonem, podobnie jak u pacjentów leczonych inhibitorami TNF (patrz punkty 4.4 i 5.1). Podczas badania konieczna była obserwacja co najmniej 1500 pacjentów przez 3 lata.

Nowotwory złośliwe z wyjątkiem NMSC

Reumatoidalne zapalenie stawów

W szeroko zakrojonym (N=4362) randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania (95% CI) raka płuca podczas stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorów TNF wynosiła odpowiednio 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) i 0,13 (0,05; 0,26) pacjenta na 100 pacjentolat (patrz punkty 4.4 i 5.1). Podczas badania konieczna była obserwacja co najmniej 1500 pacjentów przez 3 lata.

Częstość występowania (95% CI) chłoniaka podczas stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorów TNF wynosiła odpowiednio

0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) i 0,02 (0,00; 0,10) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i młodzieńcze ŁZS

Działania niepożądane u pacjentów z MIZS w programie badań klinicznych pokrywały się pod względem rodzaju i częstości występowania z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u dorosłych pacjentów z RZS, z wyjątkiem niektórych zakażeń (grypa, zapalenie gardła, zapalenie zatok, zakażenie wirusowe) oraz zaburzeń żołądka i jelit lub zaburzeń ogólnych (ból brzucha, nudności, wymioty, gorączka, ból głowy, kaszel), które występowały częściej u dzieci i młodzieży z MIZS. Najczęstszym lekiem stosowanym w skojarzeniu z csDMARD był MTX (w 1. dniu 156 ze 157 pacjentów stosujących csDMARD przyjęło MTX). Brak wystarczających danych dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w skojarzeniu z innymi csDMARD.

Zakażenia

W podwójnie zaślepionej części głównego badania III fazy (badanie JIA-I) zakażenia były najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (44,3%). Zakażenia miały na ogół nasilenie łagodne do umiarkowanego.

W zintegrowanej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, u 7 pacjentów w trakcie leczenia tofacytynibem w okresie sprawozdawczym (do 28 dni po podaniu ostatniej dawki badanego produktu leczniczego) wystąpiły ciężkie zakażenia, co odpowiada współczynnikowi zapadalności na ciężkie zakażenia wynoszącemu 1,92 pacjenta na 100 pacjentolat: zapalenie płuc, ropień zewnątrzoponowy (z towarzyszącym zapaleniem zatok i ropniem podokostnowym), torbiel włosowa, zapalenie wyrostka robaczkowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek, ropień zlokalizowany w okolicy kończyn i zakażenie dróg moczowych.

W zintegrowanej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, u 3 pacjentów w okresie sprawozdawczym wystąpił półpasiec o przebiegu nieciężkim, co odpowiada współczynnikowi zapadalności wynoszącemu 0,82 pacjenta na 100 pacjentolat. U jednego (1) dodatkowego pacjenta poza okresem sprawozdawczym wystąpił półpasiec o przebiegu ciężkim.

Zaburzenia wątroby

Jednym z kryteriów kwalifikacji do badania głównego dotyczącego MIZS był wynik aktywności AspAT i AlAT mieszczący się poniżej 1,5-krotności górnej granicy normy. W zintegrowanej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, u 2 pacjentów wynik aktywności AlAT podczas 2 kolejnych wizyt był ≥ 3 -krotność GGN. Żadne z tych zdarzeń nie spełniało kryteriów zgodnych z regułą Hy'a. Obaj pacjenci byli poddawani jednocześnie podstawowemu leczeniu MTX, a każde z tych zdarzeń ustąpiło po przerwaniu stosowania MTX i zaprzestaniu leczenia tofacytynibem.

Badania laboratoryjne

Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z MIZS w programie badań klinicznych pokrywały się ze zmianami obserwowanymi u dorosłych pacjentów z RZS. Jednym z kryteriów kwalifikacji do badania głównego dotyczącego MIZS był wynik liczby płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³. W związku z tym nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z MIZS, u których przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem liczba płytek krwi wynosiła $< 100\ 000$ komórek/mm³.

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, inhibitory kinazy janusowej (JAK), kod ATC: L04AF01.

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 przerywania 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+ zmniejszała 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 przerywaniu 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 przerwania 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 herpeswirusy. 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 standardowych dawkach produktu przeciwwirusowego 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 w postaci tabletek powlekanych 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 9 podano informacje dotyczące istotnych aspektów schematu badania oraz charakterystyki populacji.

Tabela 9: Badania kliniczne III fazy tofacytynibu w dawkach 5 mg 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	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Brak ^b	3 grupy równoległe: • Tofacytynib w monoterapii • Tofacytynib+MTX • ADA+MTX

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)
Kluczowe cechy	Monoterapia	Różne leki z grupy csDMARD	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
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 mg 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, csDMARD = 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 10. We wszystkich badaniach u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawkach 5 mg 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 10: 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 N = 105	Tofacytynib dwa razy na dobę + MTX 5 mg N = 198 10 mg N = 197		Adalimumab 40 mg QOW + MTX 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 + MT X 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 11.

Tabela 11: 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 nadżerek i skali oceny zwężenia 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 progresję uszkodzeń strukturalnych (nie było to istotne statystycznie). Wyniki analizy nadżerek oraz zwężenia 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 mg 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 12. Zahamowanie postępów choroby utrzymywało się również w 24. miesiącu. Wyniki analizy nadżerek oraz zwężenia 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 mg lub 10 mg dwa razy na dobę (w obu przypadkach wartości te były istotne statystycznie w porównaniu do MTX).

Tabela 12: 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)

^a SD = odchylenie standardowe

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

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

^d Różnica 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 mg 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 mg 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 13.

Tabela 13: 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 mg 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 mg 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 mg 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 5 lat uzyskano również na podstawie danych z badania klinicznego z randomizacją, oceniającego bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, a także trwających do 8 lat, już zakończonych otwartych długoterminowych badań obserwacyjnych.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Badanie ORAL Surveillance (A3921133) było szeroko zakrojonym (N = 4362), badaniem klinicznym z randomizacją i aktywną grupą kontrolną prowadzonym w celu oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (do czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych zalicza się: aktualne palenie tytoniu, rozpoznane nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przedwczesna choroba niedokrwienna serca w wywiadzie rodzinnym, choroba wieńcowa w wywiadzie, w tym przebyty zabieg rewaskularyzacji, pomostowanie tętnic wieńcowych, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, niestabilna dławica piersiowa, ostry zespół wieńcowy i występowanie zmian pozastawowych związanych z RZS, np. guzków reumatoidalnych, zespołu Sjögrena, niedokrwistości chorób przewlekłych, objawów ze strony płuc). U większości (ponad 90%) pacjentów leczonych tofacytynibem, którzy wówczas lub w przeszłości palili tytoń, okres palenia wynosił ponad 10 lat, a jego mediana odpowiednio 35,0 i 39,0 lat. Pacjenci musieli przyjmować stałą dawkę metotreksatu na początku badania; w trakcie badania dozwolone było dostosowanie dawki.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do grupy otwartej otrzymującej tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub inhibitor TNF (inhibitorem TNF był albo etanercept podawany w dawce 50 mg raz na tydzień, albo adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień). Pierwszorzędowe punkty końcowe to: stwierdzone nowotwory złośliwe [z wyłączeniem niemelanocytowych nowotworów skóry (NMSC)] i stwierdzone poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE); łączna częstość występowania i statystyczna ocena punktów końcowych były zaślepiene. Było to badanie oparte na zdarzeniach. Jednym z wymogów prowadzenia tego badania była obserwacja co najmniej 1500 pacjentów przez okres 3 lat. Leczenie tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę w ramach badania przerwano z powodu zaleźnego od dawki zwiększonego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), a pacjentom z tej grupy badania zmieniono dawkę na 5 mg dwa razy na dobę. W przypadku pacjentów z grupy leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę dane zebrane przed zmianą i po zmianie dawki zostały przeanalizowane w ich pierwotnie randomizowanej grupie leczenia.

Badanie nie spełniło kryterium „non-inferiority” dla głównego porównania skojarzonych dawek tofacytynibu z inhibitorem TNF, ponieważ górna granica 95% CI dla HR przekroczyła wcześniej określone kryterium „non-inferiority” o wartości 1,8 dla ocenianych MACE i ocenianych nowotworów złośliwych z wyjątkiem NMSC.

Wyniki dla rozpoznanych przypadków MACE, rozpoznanych nowotworów złośliwych z wyjątkiem NMSC i wybranych innych zdarzeń przedstawiono poniżej.

MACE (w tym zawał mięśnia sercowego) oraz żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano zwiększenie, w porównaniu z leczeniem inhibitorem TNF, częstości występowania niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego. U pacjentów leczonych tofacytynibem zaobserwowano zwiększoną, zależną od dawki, częstość ŻChZZ w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorem TNF (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 14: Częstość występowania i współczynnik ryzyka dla MACE, zawału mięśnia sercowego i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

	Tofacytynib, 5 mg dwa razy na dobę	Tofacytynib, 10 mg dwa razy na dobę^a	Wszystkie dawki tofacytynibu^b	Inhibitor TNF (TNFi)
MACE^c				
IR (95% CI) na 100 PY	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (95% CI) vs TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
MI ze skutkiem śmiertelnym^c				
IR (95% CI) na 100PY	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
MI bez skutku śmiertelnego^c				
IR (95% CI) na 100 PY	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (95% CI) vs TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
ŻChZZ^d				
IR (95% CI) na 100 PY	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95% CI) vs TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
ZP^d				
IR (95% CI) na 100 PY	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
ZŻG^d				
IR (95% CI) na 100 PY	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (95% CI) vs TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

^a Grupa leczona tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę obejmuje dane od pacjentów, u których w wyniku modyfikacji badania zmieniono leczenie tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę na tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

^b Łącznie tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

^c Na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni od przerywania leczenia.

^d Na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub w ciągu 28 dni od przerywania leczenia.

Skróty: MACE = poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, MI = zawał mięśnia sercowego, ŻChZZ = żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, ZP = zatorowość płucna, ZŻG = zakrzepica żył głębokich, TNF = czynnik martwicy nowotworu, IR = częstość występowania, HR = współczynnik ryzyka, CI = przedział ufności, PY = pacjentolata, Inf = nieskończoność

Następujące czynniki predykcyjne rozwoju zawału mięśnia sercowego (ze skutkiem śmiertelnym i bez skutku śmiertelnego) zidentyfikowano z zastosowaniem modelu wielozmiennego Coxa z selekcją wsteczną: wiek ≥ 65 lat, płeć męska, palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości, cukrzyca w wywiadzie oraz choroba wieńcowa w wywiadzie (która obejmuje zawał mięśnia sercowego, chorobę wieńcową, stabilną dusznicę bolesną lub zabiegi w obszarze tętnic wieńcowych) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych tofacytynibem zaobserwowano zwiększenie, w porównaniu do leczenia inhibitorem TNF, występowania nowotworów złośliwych z wyjątkiem NMSC, zwłaszcza raka płuca i chłoniaka, oraz zwiększenie częstości występowania NMSC.

Tabela 15: Częstość występowania i współczynnik ryzyka dla nowotworów złośliwych^a

	Tofacytynib, 5 mg dwa razy na dobę	Tofacytynib, 10 mg dwa razy na dobę^b	Wszystkie dawki tofacytynibu^c	Inhibitor TNF (TNFi)
Nowotwory złośliwe z wyjątkiem NMSC				
IR (95% CI) na 100 PY	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (95% CI) vs TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Rak płuca				

IR (95% CI) na 100 PY	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (95% CI) vs TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Chłoniak				
IR (95% CI) na 100 PY	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (95% CI) vs TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
NMSC				
IR (95% CI) na 100 PY	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (95% CI) vs TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

^a Dla nowotworów złośliwych, z wyjątkiem NMSC, raka płuc i chłoniaka, na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub po jego przerwaniu aż do końca badania. Dla NMSC na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub w ciągu 28 dni od przerwania leczenia.

^b Grupa leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę obejmuje dane od pacjentów, u których w wyniku modyfikacji badania zmieniono leczenie tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę na tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

^c Skojarzone leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

Skróty: NMSC = niemelanocytowy nowotwór skóry, TNF = czynnik martwicy nowotworu, IR = częstość występowania, HR = współczynnik ryzyka, CI = przedział ufności, PY = pacjentolata

Zidentyfikowano następujące czynniki predykcyjne rozwoju nowotworów złośliwych z wyjątkiem NMSC z zastosowaniem modelu wielozmiennego Coxa z selekcją wsteczną: wiek ≥ 65 lat oraz palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Śmiertelność

U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano większą śmiertelność niż u pacjentów leczonych inhibitorami TNF. Śmiertelność była głównie spowodowana zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, zakażeniami i nowotworami złośliwymi.

Tabela 16: Częstość występowania i współczynnik ryzyka dla śmiertelności^a

	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę ^b	Tofacytynib w dowolnej dawce ^c	Inhibitor TNF (TNFi)
Zgon (z dowolnej przyczyny)				
IR (95% CI) na 100 PY	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95% CI) vs TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Zakażenia zakończone zgonem				
IR (95% CI) na 100 PY	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Zdarzenia sercowo- naczyniowe zakończone zgonem				
IR (95% CI) na 100 PY	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95% CI) vs TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Nowotwory złośliwe zakończony zgonem				
IR (95% CI) na 100 PY	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95% CI) vs TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub w ciągu 28 dni od przerwania leczenia

^b Grupa leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę obejmuje dane od pacjentów, którzy w wyniku modyfikacji badania przeszli z tofacytynibu 10 mg dwa razy na dobę na tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę.

^c Łącznie tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę

Skróty: TNF = czynnik martwicy nowotworu, IR = częstość występowania, HR = współczynnik ryzyka, CI = przedział ufności, PY = pacjentolata, Inf = nieskończoność

Łuszczycowe zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych oceniano w 2 randomizowanych badaniach klinicznych fazy III, 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 aktywnej łuszczycy plackowatej podczas wizyty przesiewowej. W przypadku obu badań pierwszorzędowymi 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 wystąpiła niewystarczająca odpowiedź (z powodu braku skuteczności lub nietolerancji) na jeden z leków z grupy csDMARD (MTX w przypadku 92,7% pacjentów); u 32,7% pacjentów w tym badaniu wystąpiła w przeszłości niewystarczająca odpowiedź na > 1 lek z grupy csDMARD lub 1 lek z grupy csDMARD 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 csDMARD; 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 podskórnie 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 csDMARD; 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 17.

Tabela 17: 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. co drugi 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 grupy otrzymującej aktywny lek w porównaniu z grupą otrzymującą 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); csDMARD = konwencjonalny syntetyczny lek przeciwrheumatyczny 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 łuszczycowych; PASI75 = zmniejszenie o $\geq 75\%$ stopnia nasilenia zmian łuszczycowych wg wskaźnika PASI

^a Niewystarczająca odpowiedź na co najmniej 1 csDMARD 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 mniejsze niż lub równe 0,5).

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 18).

Tabela 18: Zmiana wartości wskaźnika HAQ-DI w porównaniu z wartością wyjściową w badaniach OPAL BROADEN i OPAL BEYOND dotyczących ŁZS

	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	
Badana grupa	Placebo	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę	Adalimumab 40 mg sc. co drugi 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 grupy otrzymującej aktywny lek w porównaniu z grupą otrzymującą 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 (csDMARD) 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 $p \leq 0,05$).

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Program badań klinicznych nad tofacytynibem mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obejmował jedno badanie potwierdzające prowadzone z grupą kontrolną otrzymującą placebo (badanie AS-I). Badanie AS-I było trwającym 48 tygodni badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym wzięło udział 269 dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią (niewystarczającą odpowiedzią kliniczną lub nietolerancją) na co najmniej 2 niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub do grupy otrzymującej placebo przez 16 tygodni leczenia prowadzonego w warunkach ślepej próby, po którym to okresie przez dodatkowe 32 tygodnie wszystkich pacjentów leczono tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów biorących udział w badaniu występowała czynna postać choroby określona na podstawie wskaźnika aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) i uzyskanego wyniku oceny bólu pleców (pytanie 2 formularza BASDAI) o wartości równej lub większej niż 4 pomimo leczenia NLPZ, kortykosteroidami lub DMARD.

U około, odpowiednio, 7% i 21% pacjentów stosowano jednocześnie metotreksat lub sulfasalazynę od początku badania do 16. tygodnia. Pacjenci mogli otrzymywać stałą małą dawkę kortykosteroidów podawanych doustnie (otrzymywało je 8,6% pacjentów) i (lub) NLPZ (otrzymywało je 81,8% pacjentów) od początku badania do 48. tygodnia. U 22% pacjentów nie uzyskano wystarczającej

odpowiedzi na leczenie 1 lub 2 inhibitorami TNF. Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedź ASAS20 w 16. tygodniu.

Odpowiedź kliniczna

W 16. tygodniu u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę uzyskano większą poprawę w zakresie odpowiedzi ASAS20 i ASAS40 niż u pacjentów otrzymujących placebo (tabela 19). U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę odpowiedzi te utrzymywały się od 16. tygodnia do 48. tygodnia.

Tabela 19: Odpowiedzi ASAS20 i ASAS40 w 16. tygodniu, badanie AS-I

	Placebo (N=136)	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę (N=133)	Różnica w stosunku do placebo (95% CI)
Odpowiedź ASAS20*, %	29	56	27 (16, 38)**
Odpowiedź ASAS40*, %	13	41	28 (18, 38)**

* monitorowana pod kątem błędu pierwszego rodzaju

** $p < 0,0001$

Skuteczność tofacytynibu wykazano u pacjentów wcześniej nieleczonych bDMARD oraz u pacjentów leczonych wcześniej TNF z niewystarczającą odpowiedzią lub bDMARD (przy braku niewystarczającej odpowiedzi) (tabela 20).

Tabela 20. Odpowiedzi ASAS20 i ASAS40 (%) według historii leczenia w 16. tygodniu, badanie AS-I

Wcześniejsze leczenie	Punkt końcowy dotyczący oceny skuteczności					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	Tofacytyni b 5 mg dwa razy na dobę N	Różnica w stosunku do placebo (95% CI)	Placebo N	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę N	Różnica w stosunku do placebo (95% CI)
Pacjenci nieleczeni wcześniej bDMARD	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
Pacjenci z TNFi-IR lub leczeni bDMARD (non-IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = poprawa w stosunku do wartości wyjściowej $\geq 20\%$ i wzrost o ≥ 1 jednostkę w co najmniej 3 domenach w skali od 0 do 10 oraz brak pogorszenia o $\geq 20\%$ i ≥ 1 jednostkę w pozostałej domenie; ASAS40 = poprawa w stosunku do wartości wyjściowej o $\geq 40\%$ i ≥ 2 jednostki w co najmniej 3 domenach w skali od 0 do 10 i brak pogorszenia w pozostałej domenie; bDMARD = biologiczny lek przeciwrheumatyczny modyfikujący przebieg choroby (ang. *biologic disease-modifying anti-rheumatic drug*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); non-IR = brak niewystarczającej odpowiedzi (ang. *non-inadequate response*); TNFi-IR = niewystarczająca odpowiedź na inhibitor czynnika martwicy nowotworu (ang. *tumour necrosis factor inhibitor inadequate response*).

Większą poprawę w zakresie poszczególnych komponentów odpowiedzi ASAS i innych parametrów aktywności choroby w 16. tygodniu zaobserwowano u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę niż u pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki przedstawiono w tabeli 21. U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę poprawa utrzymywała się od 16. tygodnia do 48. tygodnia.

Tabela 21: Komponenty odpowiedzi ASAS i inne parametry aktywności choroby w 16. tygodniu, badanie AS-I

	Placebo (N=136)		Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę (N=133)		
	Wartość wyjściowa (średnia)	Tydzień 16. (zmiana wartości LSM w stosunku do wartości wyjściowej)	Wartość wyjściowa (średnia)	Tydzień 16. (zmiana wartości LSM w stosunku do wartości wyjściowej)	Różnica w stosunku do placebo (95% CI)
Komponenty odpowiedzi ASAS					
– Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez pacjenta (0– 10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**
– Ogólny ból kręgosłupa (0– 10) ^{a,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10; -1,14)**
– BASFI (0–10) ^{b,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66; -0,80)**
– Stan zapalny (0– 10) ^{c,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
Wynik w skali BASDAI ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88; -1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67; -0,37)**
hsCRP ^{f,*} (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20; -0,72)**
ASDAScrp ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16; -0,79)**

* monitorowana pod kątem błędu pierwszego rodzaju

** $p < 0,0001$

^a mierzona w skali numerycznej, przy czym 0 = nieaktywny przebieg choroby lub brak bólu a 10 = bardzo aktywny przebieg choroby lub najsilniejszy ból

^b Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (wskaźnik funkcjonalny ZZSK) określany za pomocą skali numerycznej, gdzie 0 = łatwo a 10 = niemożliwe

^c Stan zapalny określany jest jako średnia z dwóch samoocen sztywności zgłaszanych przez pacjenta w skali BASDAI.

^d ogólny wynik uzyskany w skali BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^e wskaźnik BASMI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

^f białko C-reaktywne wysokiej czułości

^g wskaźnik ASDAS (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) uwzględniający stężenie białka C-reaktywnego
LSM = średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean)

Inne wyniki dotyczące stanu zdrowia

U pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę uzyskano większą poprawę w 16. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie wyniku uzyskanego w kwestionariuszu jakości życia pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa ASQoL (ang. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) (-4,0 wobec -2,0) oraz całkowitego wyniku uzyskanego w skali zmęczenia kwestionariusza funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) (6,5 wobec 3,1) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo ($p < 0,001$). U pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę w 16. tygodniu uzyskiwano konsekwentnie lepsze wyniki w porównaniu z wartościami wyjściowymi w zakresie poziomu aktywności fizycznej (PCS, ang. *Physical Component Summary*) kwestionariusza oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia SF-36v2 (ang. *Short Form Health Survey version 2*) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych 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 22 zawiera dodatkowe informacje dotyczące istotnych aspektów konstrukcji badania oraz charakterystyki badanej populacji.

Tabela 22: Badania kliniczne III fazy tofacytynibu w dawkach 5 mg 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
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%

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
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 podskali 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 23.

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 23. 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	
Punkt końcowy	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	
Punkt końcowy	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 naczyńowa).
- ^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 $\geq 30\%$ 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 24).

Tabela 24. 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 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).

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.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu OCTAVE Sustain był odsetek pacjentów z remisją choroby w 52. tygodniu. Dwoma kluczowymi drugorzędnymi 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 25.

Tabela 25. 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 którejkolwiek 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 26). 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 licznie 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 pierwszorzędowego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych.

Tabela 26. 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)

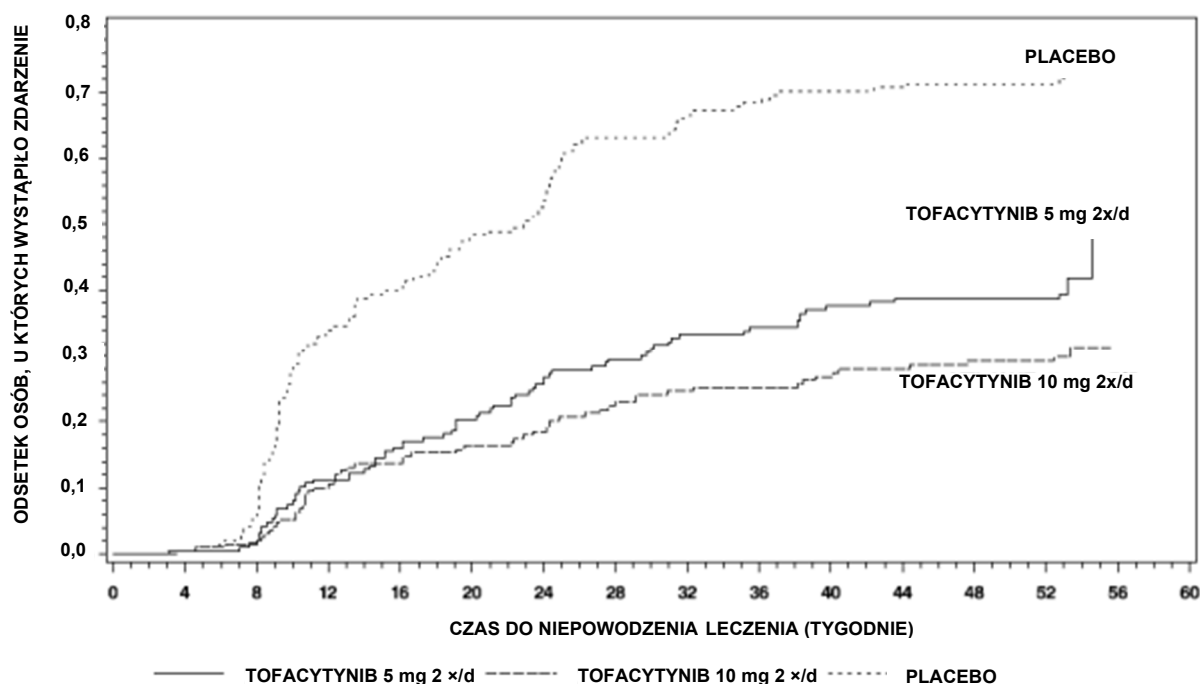
Punkt końcowy	Placebo N = 198	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę N = 198	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę N = 197
Remisja^a			
Z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF ^b	12/109 (11,0%)	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 ≤ 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 naczyńowa).
- ^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 Kaplan-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 innych rzadszych typach młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i młodzieńcze ŁZS

Program badań klinicznych III fazy dotyczących stosowania tofacytynibu w leczeniu MIZS składał się z jednego zakończonego badania III fazy [badanie JIA-I (A3921104)] i jednego trwającego długoterminowego badania przedłużonego (LTE, ang. long-term extension) (A3921145). Do badań tych włączono następujące podgrupy pacjentów z MIZS: pacjentów z zapaleniem wielostawowym z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-), pacjentów z rozszerzającym zapaleniem nielicznostawowym oraz pacjentów z ogólnoustrojowym MIZS z czynną postacią zapalenia stawów, ale bez aktualnych objawów ogólnoustrojowych (dane uzyskane w tych podgrupach określono jako zbiór danych dotyczących wielostawowego MIZS), a także dwie oddzielne podgrupy: pacjentów z młodzieńczym ŁZS oraz pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. enthesitis-related arthritis). Jednakże do populacji, w której oceniano skuteczność w leczeniu wielostawowego MIZS, włączono wyłącznie pacjentów z zapaleniem wielostawowym z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-), albo pacjentów z rozszerzającym zapaleniem nielicznostawowym; w podgrupie pacjentów z ogólnoustrojowym MIZS z czynną postacią zapalenia stawów, ale bez aktualnych objawów ogólnoustrojowych uzyskano niejednoznaczne wyniki. Pacjenci z młodzieńczym ŁZS zostali uwzględnieni jako oddzielna podgrupa, w której oceniano skuteczność, natomiast pacjentów z ERA nie uwzględniono w analizie skuteczności.

Wszyscy pacjenci kwalifikujący się do badania JIA-I otrzymywali tofacytynib w postaci tabletek powlekanych, podawany w dawce 5 mg dwa razy na dobę metodą otwartej próby lub tofacytynib w postaci roztworu doustnego w dawce równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej dwa razy na dobę przez 18 tygodni (faza początkowa). Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź co najmniej ACR30 w leczeniu MIZS pod koniec fazy prowadzonej metodą otwartej próby, zostali zrandomizowani (w stosunku 1:1) do grupy aktywnie leczonej tofacytynibem w postaci tabletek powlekanych w dawce 5 mg lub tofacytynibem w postaci roztworu doustnego, albo do grupy otrzymującej placebo w 26-tygodniowej fazie badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi ACR30 w leczeniu MIZS pod koniec fazy początkowej prowadzonej metodą otwartej próby lub u których wystąpił pojedynczy epizod zaostrzenia choroby w dowolnym momencie badania, zostali wykluczeni z udziału w badaniu. Łącznie do fazy początkowej prowadzonej metodą otwartej próby włączono 225 pacjentów. Spośród tych pacjentów, 173 (76,9%) kwalifikowało się do randomizacji do fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, do grupy aktywnie leczonej tofacytynibem w postaci tabletek powlekanych w dawce 5 mg lub tofacytynibem w postaci roztworu doustnego w dawce równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej dwa razy na dobę (n=88), albo do grupy otrzymującej placebo (n=85). Pięćdziesięciu ośmiu (65,9%) pacjentów w grupie leczonej tofacytynibem i 58 (68,2%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo przyjmowało MTX podczas fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, co było dozwolone, ale nie było wymagane w protokole.

Stu trzydziestu trzech pacjentów z wielostawowym MIZS (z zapaleniem wielostawowym z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-), lub z rozszerzającym zapaleniem nielicznostawowym) oraz 15 pacjentów z młodzieńczym ŁZS zrandomizowano do fazy badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i uwzględniono w przedstawionych poniżej analizach skuteczności.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniu JIA-I zaostrzenie choroby w 44. tygodniu wystąpiło u znacznie mniejszego odsetka pacjentów z wielostawowym MIZS leczonych tofacytynibem w postaci tabletek powlekanych, podawanym w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub tofacytynibem w postaci roztworu doustnego w dawce równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej dwa razy na dobę, w porównaniu z pacjentami z wielostawowym MIZS, którym podawano placebo. U znacznie większego odsetka pacjentów z wielostawowym MIZS leczonych tofacytynibem w postaci tabletek powlekanych 5 mg lub tofacytynibem w postaci roztworu doustnego uzyskano odpowiedzi ACR 30, 50 i 70 w leczeniu MIZS w 44. tygodniu, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (tabela 27).

Wyniki dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby, oraz odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedzi ACR 30, 50 i 70 w leczeniu MIZS, były lepsze w grupie leczonej tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę niż w grupie otrzymującej placebo w następujących podtypach MIZS: zapalenia wielostawowego RF+, zapalenia wielostawowego RF-, rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego oraz młodzieńczego ŁZS i pokrywały się z wynikami uzyskanymi dla całej populacji badania.

Wyniki dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby, oraz odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedzi ACR 30, 50 i 70 w leczeniu MIZS, były lepsze w grupie pacjentów z wielostawowym MIZS leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z MTX w 1. dniu [n=101 (76%)] oraz tofacytynibem w monoterapii [n=32 (24%)] niż w grupie otrzymującej placebo. Ponadto wyniki dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby, oraz odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedzi ACR30, 50 i 70 w leczeniu MIZS, biorąc pod uwagę pacjentów z wielostawowym MIZS leczonych wcześniej bDMARD [n=39 (29%)] i nieleczonych wcześniej bDMARD [n=94 (71%)], były również lepsze w grupie pacjentów otrzymującej tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniu JIA-I, w 2. tygodniu fazy początkowej prowadzonej metodą otwartej próby, odsetek pacjentów z wielostawowym MIZS, u których uzyskano odpowiedź ACR30 w leczeniu MIZS, wyniósł 45,03%.

Tabela 27: Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności u pacjentów z wielostawowym MIZS w 44. tygodniu* w badaniu JIA-I (wszystkie wartości $p < 0,05$)

Pierwszorzędowy punkt końcowy (monitorowany pod kątem błędu pierwszego rodzaju)	Grupa poddawana leczeniu	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby	Różnica (%) względem placebo (95% CI)
Wystąpienie zaostrzenia choroby	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę (N=67)	28%	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Placebo (N=66)	53%	
Drugorzędowy punkt końcowy (monitorowany pod kątem błędu pierwszego rodzaju)	Grupa poddawana leczeniu	Odsetek odpowiedzi	Różnica (%) względem placebo (95% CI)
ACR30 w leczeniu MIZS	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę (N=67)	72%	24,7 (8,50; 40,8)
	Placebo (N=66)	47%	
ACR50 w leczeniu MIZS	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę (N=67)	67%	20,2 (3,72; 36,7)
	Placebo (N=66)	47%	
ACR70 w leczeniu MIZS	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę (N=67)	55%	17,4 (0,65; 34,0)
	Placebo (N=66)	38%	
Drugorzędowy punkt końcowy (monitorowany pod kątem błędu pierwszego rodzaju)	Grupa poddawana leczeniu	Średnia wyliczona metodą LS (SEM)	Różnica (%) względem placebo (95% CI)
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej we wskaźniku niepełnosprawności CHAQ w fazie badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę (N=67; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Placebo (N=66; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = American College of Rheumatology; CHAQ = Childhood Health Assessment Questionnaire; CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*); n = liczba pacjentów, u których występowały objawy podczas wizyty; N = całkowita liczba pacjentów; MIZS = młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; SEM = błąd standardowy średniej (ang. *standard error of the mean*)

* 26-tygodniowa faza prowadzona metodą podwójnie ślepej próby trwała od 18. tygodnia do 44. tygodnia włącznie, z uwzględnieniem dnia randomizacji i po nim.

Punkty końcowe monitorowane pod kątem błędu pierwszego rodzaju są testowane w następującej kolejności: zaostrzenie choroby, ACR50 w leczeniu MIZS, ACR30 w leczeniu MIZS, ACR70 w leczeniu MIZS, wskaźnik niepełnosprawności CHAQ.

W badaniu JIA-I, w fazie prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, każdy z elementów składowych odpowiedzi ACR w leczeniu MIZS wykazywał znaczącą poprawę w stosunku do wartości

wyjściowej w fazie badania prowadzonej metodą otwartej próby (dzień 1.) w 24. tygodniu i 44. tygodniu u pacjentów z wielostawowym MIZS leczonych tofacytynibem w postaci roztworu doustnego w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub w dawce równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej dwa razy na dobę, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia

Zmiany w poziomie sprawności fizycznej w badaniu JIA-I mierzono za pomocą wskaźnika niepełnosprawności CHAQ. Średnia zmiana w wynikach wskaźnika niepełnosprawności CHAQ w 44. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej w fazie prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z wielostawowym MIZS była znacząco mniejsza w grupie pacjentów leczonych tofacytynibem w postaci tabletek powlekanych w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub tofacytynibem w postaci roztworu doustnego w dawce równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej dwa razy na dobę, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (tabela 27). Średnią zmianę w wynikach wskaźnika niepełnosprawności CHAQ w stosunku do wartości wyjściowej w fazie prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby przypisano na korzyść tofacytynibu podawanego w dawce 5 mg dwa razy na dobę w porównaniu z placebo w leczeniu następujących podtypów MIZS: zapalenia wielostawowego RF+, zapalenia wielostawowego RF-, rozszerzającego zapalenia wielostawowego oraz młodzieńczego ŁZS. Wyniki te pokrywały się z wynikami uzyskanymi dla całej badanej populacji.

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 osiągane 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% wydalanany 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 przypadało na niezmienioną substancję czynną, natomiast pozostałe 35% pochodziło od 8 metabolitów, z których każdy stanowił mniej niż 8% całkowitej radioaktywności. Wszystkie metabolity wykrywano u zwierząt i przewiduje 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. Badania *in vitro* wskazują, że tofacytynib w klinicznie istotnych stężeniach jest substratem MDR1, natomiast nie jest substratem białka oporności raka piersi (BCRP), OATP1B1/1B3 ani OCT1/2.

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, u pacjentów z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego oraz u pacjentów z ZZSK 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.

Interakcje

Tofacytynib nie jest inhibitorem ani induktorem izoenzymów CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4) i nie jest inhibitorem izoenzymów UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ani UGT2B7). Tofacytynib nie jest inhibitorem MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ani MRP w klinicznie istotnych stężeniach.

Porównanie farmakokinetyki tabletek o przedłużonym uwalnianiu i tabletek powlekanych

Wykazano równoważność parametrów farmakokinetycznych (AUC i C_{max}) tofacytynibu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę i tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych 5 mg dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej opartej na wynikach uzyskanych zarówno dla tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych, podawanego w dawce 5 mg dwa razy na dobę, jak i tofacytynibu w postaci roztworu doustnego w dawce równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej dwa razy na dobę, wykazano, że klirens i objętość dystrybucji tofacytynibu zmniejszały się wraz ze zmniejszaniem masy ciała u pacjentów z MIZS. Dostępne dane wskazują, że nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na tofacytynib (AUC) w zależności od wieku, rasy, płci, typu pacjenta lub nasilenia objawów choroby na początku badania. Zmienność międzypersonalną (% współczynnik zmienności) w (AUC) oszacowano na około 24%.

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 małą 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 małą przy 5- lub 2,5-krotnym poziomie ekspozycji klinicznej na dawkę 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę. Ekspozycję u małą 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 zimowia (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. W badaniach przeprowadzonych na młodych szczurach i małach nie stwierdzono związanego ze stosowaniem tofacytynibu wpływu na rozwój kości ani u samców, ani u samic, przy ekspozycji podobnej do uzyskiwanej po podaniu zatwierdzonych dawek u ludzi.

W badaniach prowadzonych na młodych zwierzętach nie uzyskano żadnych obserwacji związanych ze stosowaniem tofacytynibu, które sugerowałyby większą wrażliwość populacji młodych osobników w porównaniu z dorosłymi osobnikami. W badaniu dotyczącym płodności młodych szczurów nie stwierdzono toksyczności rozwojowej, szkodliwego wpływu na dojrzewanie płciowe ani toksycznego

wpływu na reprodukcję (zdolność kojarzenia się w pary i płodność) po osiągnięciu dojrzałości płciowej. W jednomiesięcznym badaniu prowadzonym na młodych szczurach i 39-tygodniowym badaniu prowadzonym na młodych małpach zaobserwowano, że stosowanie tofacytynibu wpływa na parametry immunologiczne i hematologiczne w sposób zgodny z hamowaniem aktywności JAK1/3 i JAK2. Te działania niepożądane były odwracalne i pokrywały się z działaniami obserwowanymi również u dorosłych zwierząt przy podobnej ekspozycji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna
laktoza jednowodna
kroscarmeloza sodowa
magnezu stearynian

Otoczka tabletki

hypromeloza 6cP (E 464)
tytanu dwutlenek (E 171)
laktoza jednowodna
makrogol 3350
triacetyna
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

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu 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 polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci 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 polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci 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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 marca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XELJANZ 11 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera cytrynian tofacydynibu odpowiadający 11 mg tofacydynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 152,23 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Różowa, owalna tabletka o przybliżonych średnich wymiarach 10,8 mm (długość) × 5,5 mm (szerokość) × 4,4 mm (grubość) z wydrążonym otworem na jednym końcu obwódki tabletki i z napisem „JKI 11” wytłoczonym po jednej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Tofacydynib 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 (ang. DMARD, disease-modifying antirheumatic drug) (patrz punkt 5.1). Tofacydynib 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

Tofacydynib 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 (DMARD) (patrz punkt 5.1).

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Tofacydynib jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka to jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu 11 mg podawana raz na dobę. Dawki tej nie należy przekraczać.

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

Informacje dotyczące zmiany z tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych na tofacytynib w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu znajdują się w tabeli 1.

Tabela 1: Zmiana z tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych na tofacytynib w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub odwrotnie

Zmiana z tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych 5 mg na tofacytynib w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg lub odwrotnie ^a	Zmiany leczenia z tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych 5 mg dwa razy na dobę na tofacytynib w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę lub odwrotnie można dokonać następnego dnia po przyjęciu ostatniej dawki którejkolwiek z tabletek.
--	--

^a Patrz punkt 5.2 w celu porównania farmakokinetyki tabletek o przedłużonym uwalnianiu i tabletek powlekanych.

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 2, 3 i 4 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 2: 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	W przypadku utrzymywania się (2 kolejne wartości w tym zakresie w rutynowych badaniach) zmniejszenia wartości w tym zakresie podawanie tofacytynibu tabletki o przedłużonym uwalnianiu 11 mg należy przerwać. Gdy ALC będzie większa niż 750, leczenie należy wznowić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
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 3: 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	W przypadku utrzymywania się (2 kolejne wartości w tym zakresie w rutynowych badaniach) zmniejszenia wartości w tym zakresie podawanie tofacytynibu tabletki o przedłużonym uwalnianiu 11 mg należy przerwać. Gdy ANC będzie większa niż 1000, leczenie należy wznowić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
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 4: 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

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 punkt 4.5), w następujący sposób:

- dawkę tofacytynibu należy zmniejszyć do 5 mg podawanych w postaci tabletek powlekanych raz na dobę u pacjentów przyjmujących tabletki o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę.

Przerwanie dawkowania u pacjentów z ZZSK

Dostępne dane sugerują, że poprawę kliniczną u pacjentów z ZZSK obserwuje się w ciągu 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia tofacytynibem. U pacjentów, u których w tym okresie nie zaobserwowano poprawy klinicznej należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone. Stosowanie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, patrz punkt 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

Tabela 5: Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Kategoria nasilenia zaburzeń czynności wątroby	Klasyfikacja	Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dla tabletek o różnej mocy
Łagodne	Klasa A w skali Childa-Pugh	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Umiarkowane	Klasa B w skali Childa-Pugh	Dawkę należy zmniejszyć do jednej tabletki powlekanej 5 mg raz na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności wątroby to jedna tabletko o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).
Ciężkie	Klasa C w skali Childa-Pugh	Tofacytynibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Tabela 6: Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Kategoria nasilenia zaburzeń czynności nerek	Klirens kreatyniny	Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dla tabletek o różnej mocy
Łagodne	50–80 ml/min	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Umiarkowane	30–49 ml/min	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Ciężkie (w tym pacjenci poddawani dializie)	< 30 ml/min	Dawkę należy zmniejszyć do jednej tabletki powlekanej 5 mg raz na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności nerek to jedna tabletko o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2). 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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tofacytynib podawany jest doustnie niezależnie od posiłku.

Tabletki tofacytynibu o przedłużonym uwalnianiu 11 mg należy przyjmować w całości, aby zapewnić dostarczenie pełnej dawki. Nie wolno ich kruszyć, dzielić ani żuć.

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).
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia u pacjentów:

- w wieku 65 lat i starszych
- z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie (takimi jak palenie tytoniu obecnie lub długotrwale w przeszłości)
- z czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego (np. nowotwór złośliwy obecnie lub w wywiadzie).

Stosowanie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych

Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń, zawału mięśnia sercowego, nowotworów złośliwych oraz zgonu z dowolnej przyczyny, związanych ze stosowaniem tofacytynibu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, tofacytynib należy stosować u tych pacjentów tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (szczegółowe informacje przedstawiono poniżej w punktach 4.4 i 5.1).

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.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

U pacjentów leczonych tofacytynibem zgłaszano przypadki ŻChZZ o ciężkim przebiegu, w tym zatorowości płucnej (ZP) (niektóre z nich zakończone zgonem), zakrzepicy zatoki żyłnej mózgu (ZZŻM) oraz zakrzepicy żył głębokich (ZZG) (patrz tabela 7 w punkcie 4.8). W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po dopuszczeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat lub starszych, u których stwierdzono co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, w grupie, w której stosowano tofacytynib, obserwowano zależne od dawki zwiększone ryzyko ŻChZZ w porównaniu ze stosowaniem inhibitorów TNF (patrz punkty 4.8 i 5.1).

W eksploracyjnej analizie danych *post hoc*, prowadzonej w ramach tego badania, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ kolejne przypadki ŻChZZ obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących tofacytynib, u których po 12 miesiącach leczenia stężenie D-dimerów wynosiło $\geq 2 \times \text{GGN}$, niż u pacjentów, u których stężenie D-dimerów wynosiło $< 2 \times \text{GGN}$; obserwacji tej nie odnotowano u pacjentów leczonych inhibitorem TNF. Interpretacja danych jest ograniczona ze względu na niewielką liczbę zdarzeń ŻChZZ oraz ograniczoną dostępność testów na oznaczanie stężenia D-dimerów (testy te wykonano wyłącznie na początku badania, w 12. miesiącu i po zakończeniu badania). U pacjentów, u których w trakcie badania nie wystąpiła ŻChZZ, średnie stężenia D-dimerów były w znacznym stopniu zmniejszone w 12. miesiącu względem wartości wyjściowej we wszystkich leczonych grupach. Jednakże stężenia D-dimerów wynoszące $\geq 2 \times \text{GGN}$ w 12. miesiącu zaobserwowano u około 30% pacjentów, u których nie wystąpiły kolejne zdarzenia ŻChZZ, co wskazuje na ograniczoną swoistość testów do oznaczania stężenia D-dimerów w tym badaniu.

U pacjentów z czynnikami ryzyka MACE lub nowotworu złośliwego [patrz również punkt 4.4 „Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zawał mięśnia sercowego)” i „Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne”] tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

U pacjentów z czynnikami ryzyka ŻChZZ innymi niż czynniki ryzyka MACE lub nowotworu złośliwego, tofacytynib należy stosować z ostrożnością. Do czynników ryzyka ŻChZZ innych niż czynniki ryzyka MACE lub nowotworu złośliwego zalicza się: ŻChZZ w wywiadzie, duży zabieg chirurgiczny, unieruchomienie, stosowanie złożonych hormonalnych leków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej, dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi. Podczas leczenia tofacytynibem pacjentów należy poddawać okresowym badaniom kontrolnym w celu oceny zmian pod kątem ryzyka ŻChZZ.

U pacjentów z RZS ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ należy rozważyć wykonanie oznaczenia stężenia D-dimerów po około 12 miesiącach leczenia. Jeżeli wynik tego testu będzie wynosił $\geq 2 \times \text{GGN}$, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia tofacytynibem należy potwierdzić, że korzyści kliniczne przewyższają istniejące ryzyko.

Pacjentów, u których wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe ŻChZZ, należy poddać niezwłocznej ocenie, a u pacjentów z podejrzeniem ŻChZZ stosowanie tofacytynibu należy przerwać, niezależnie od dawki czy wskazania.

Zakrzep naczyń żylnych siatkówki

U pacjentów leczonych tofacytynibem zgłaszano przypadki zakrzepu naczyń żylnych siatkówki (RVT, ang. *retinal venous thrombosis*) (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia objawów sugerujących RVT niezwłocznie zwrócili się do lekarza.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów przyjmujących tofacytynib zgłaszano ciężkie, a niekiedy zakończone zgonem zakażenia wywołane patogenami bakteryjnymi, mykobakteryjnymi, inwazyjnymi grzybiczymi, wirusowymi oraz innymi patogenami oportunistycznymi (patrz punkt 4.8). 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 w tych grupach pacjentów (patrz punkt 4.8). U pacjentów w wieku 65 lat i starszych tofacytynib należy stosować wyłącznie w przypadkach, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywy metody leczenia (patrz punkt 5.1).

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

U pacjentów otrzymujących tofacytynib obserwowano reaktywację wirusa oraz przypadki reaktywacji wirusa z grupy *herpes* (np. półpasiec) (patrz punkt 4.8).

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.

U pacjentów z RZS otrzymujących tofacytynib zgłoszono po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu co najmniej jeden potwierdzony przypadek postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*). PML może prowadzić do zgonu i należy ją rozważyć przy rozpoznaniu różnicowym u pacjentów z upośledzeniem odporności w przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia istniejących objawów neurologicznych.

Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zawał mięśnia sercowego)

U pacjentów przyjmujących tofacytynib obserwowano poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe.

W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po dopuszczeniu do obrotu z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych, u których stwierdzono co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, podczas stosowania tofacytynibu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zawałów mięśnia sercowego w porównaniu do stosowania z inhibitorami TNF (patrz punkty 4.8 i 5.1). U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów palących tytoń obecnie lub długotrwale w przeszłości oraz pacjentów z miażdżycą sercowo-naczyniową w wywiadzie albo z innymi czynnikami ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (patrz punkt 5.1).

Nowotwory złośliwe oraz zaburzenia limfoproliferacyjne

Tofacytynib może wpływać na mechanizmy obronne organizmu przeciw nowotworom złośliwym.

W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po wprowadzeniu do obrotu z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych i z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, podczas stosowania tofacytynibu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów złośliwych, zwłaszcza niemelanocytowego nowotworu skóry (NMSC), raka płuca i chłoniaka, w porównaniu do stosowania z inhibitorami TNF (patrz punkty 4.8 i 5.1).

NMSC, nowotwory płuc i chłoniak u pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano również w innych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano inne nowotwory, w tym między innymi raka piersi, czerniaka, raka gruczołu krokowego i raka trzustki.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów palących tytoń obecnie lub długotrwale w przeszłości oraz pacjentów z innymi czynnikami ryzyka nowotworów (np. z obecnym lub przebytym nowotworem złośliwym innym niż skutecznie leczony niemelanocytowy nowotwór skóry) tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (patrz punkt 5.1). U wszystkich pacjentów, zwłaszcza tych znajdujących się w grupie zwiększonego ryzyka raka skóry, zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry (patrz tabela 7 w punkcie 4.8).

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.

Złamania

U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano przypadki złamań.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tofacytynibu u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka złamań, w tym u pacjentów w podeszłym wieku, kobiet oraz u pacjentów stosujących kortykosteroidy, niezależnie od wskazania i dawkowania.

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/mm³ była związana ze zwiększoną częstością ciężkich zakażeń. U pacjentów, u których potwierdzona liczba limfocytów wynosi mniej niż 750 komórek/mm³, 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 komórek/mm³) w porównaniu z placebo. U pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofili (ANC) jest mniejsza niż 1000 komórek/mm³, 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.

Hipoglikemia u pacjentów leczonych z powodu cukrzycy

Po rozpoczęciu leczenia tofacytynibem u pacjentów otrzymujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki hipoglikemii. W przypadku wystąpienia hipoglikemii może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.

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 przebycie 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.

Niedrożność układu pokarmowego przy stosowaniu postaci nieodkształcalnej o przedłużonym uwalnianiu

Należy zachować ostrożność podczas podawania tofacytynibu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu pacjentom z wcześniej występującym ciężkim zwężeniem światła przewodu pokarmowego (patologicznym lub jatrogennym). Istnieją rzadkie doniesienia o objawach niedrożności u pacjentów z potwierdzonymi zwężeniami w związku z przyjmowaniem innych produktów leczniczych mających nieodkształcalną postać farmaceutyczną o przedłużonym uwalnianiu.

Zawartość substancji pomocniczych

Tabletki tofacytynibu o przedłużonym uwalnianiu zawierają sorbitol. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych podawanych równocześnie drogą doustną produktów leczniczych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

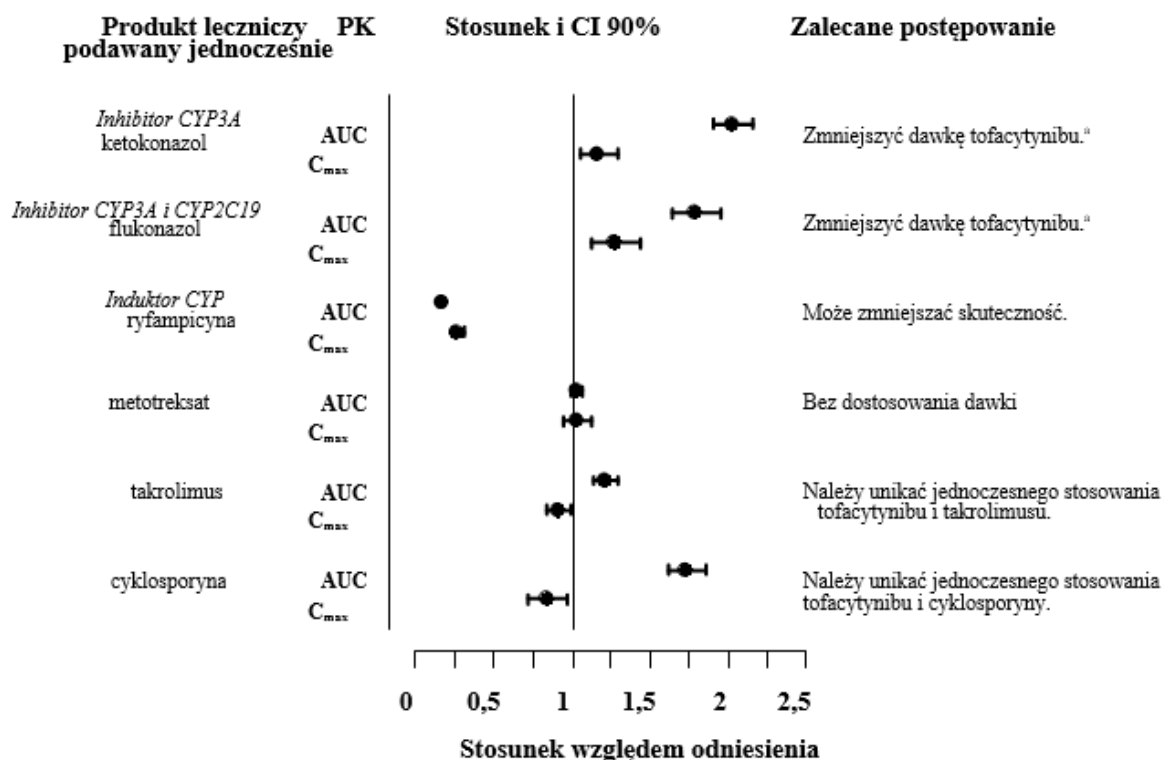
Możliwość oddziaływania innych produktów leczniczych na farmakokinetykę (PK) tofacytynibu

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 11 mg tofacytynibu raz na dobę (w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu) dawkę należy zmniejszyć do 5 mg raz na dobę (w postaci tabletki powlekanej) (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

Na podstawie opublikowanych danych wiadomo, że tofacytynib przenika do mleka ludzkiego. W opublikowanej literaturze i danych po dopuszczeniu do obrotu wpływ tofacytynibu na niemowlę karmione piersią jest nieznany i ograniczony do niewielkiej liczby przypadków, w których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane przyczynowo. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. W celu zachowania ostrożności tofacytynib jest przeciwwskazany do stosowania w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Tofacytynib zaburzał płodność samiec 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). W badaniu długotrwałego bezpieczeństwa stosowania uwzględniającym wszystkie populacje pacjentów narażonych na ten produkt leczniczy najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami związanymi ze stosowaniem tofacytynibu były: zapalenie płuc (1,7%), półpasiec (0,6%), zakażenie układu moczowego (0,4%), zapalenie tkanki łącznej (0,4%), zapalenie uchyłków (0,3%) oraz zapalenie wyrostka robaczkowego (0,2%). 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. kokcydiodomikozy).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas pierwszych 3 miesięcy badań klinicznych kontrolowanych metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem placebo lub MTX były: ból głowy (3,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (3,8%), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (3,3%), biegunka (2,9%), nudności (2,7%) i nadciśnienie tętnicze (2,2%).

Odsetek pacjentów, którzy przerwali 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 w ciągu pierwszych 3 miesięcy w kontrolowanych badaniach klinicznych były półpaśiec (0,19%) i zapalenie płuc (0,15%).

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

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Ogólnie profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z czynnym ZZSK leczonych tofacytynibem pokrywał się z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z RZS leczonych tofacytynibem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów z RZS, ŁZS, ZZSK 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 7: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyst często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10000	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 Bakteriemia Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumokokowe zapalenie płuc Bakteryjne zapalenie płuc Zakażenie wirusem cytomegalii Bakteryjne zapalenie stawów	Gruźlica ośrodkowego układu nerwowego Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych Martwicze zapalenie powięzi Zapalenie mózgu Bakteriemia gronkowcowa Zakażenie wywołane przez <i>Mycobacterium avium complex</i> Mykobakterioza atypowa	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Rak płuca Niemelanocytowe nowotwory skóry	Chłoniak		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia Niedokrwistość	Leukopenia Neutropenia			
Zaburzenia układu immunologicznego					Nadwrażliwość* Obrzęk naczynioruchowy* Pokrzywka*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Dyslipidemia Hiperlipidemia Odwodnienie			
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Parestezje			
Zaburzenia serca		Zawał mięśnia sercowego			
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa**			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Duszność Niedrożność zatok			

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 < 1/10000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha Wymioty Biegunka Nudności Nieżyt błony śluzowej żołądka Niestrawność				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Stłuszczenie wątroby Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Trądzik	Rumień Świąd			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Obrzęk stawów Zapalenie ścięgien	Ból mięśniowo-szkieletowy		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Gorączka Zmęczenie			
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	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

** Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje ZP, ZZG, zakrzep naczyń żylnych siatkówki i zakrzepicę zatoki żylny mózgu (ZZŻM)

Opis wybranych działań niepożądanych

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Reumatoidalne zapalenie stawów

W dużym (N = 4362), randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych częstość występowania ŻChZZ była większa i zależna od dawki u pacjentów leczonych tofacytynibem niż u pacjentów leczonych inhibitorami TNF (patrz punkt 5.1). Większość tych zdarzeń miała ciężki przebieg, a niektóre z nich zakończyły się zgonem. Częstość występowania (95% CI) ZP u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorami TNF wyniosła odpowiednio 0,17 (0,08–0,33), 0,50 (0,32–0,74) i 0,06 (0,01–0,17) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat. W porównaniu z grupą leczoną inhibitorami TNF współczynnik ryzyka (HR) dla ZP wyniósł odpowiednio 2,93 (0,79–

10,83) i 8,26 (2,49–27,43) dla tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). Wśród pacjentów leczonych tofacytynibem, u których zaobserwowano ZP, większość (97%) miała czynniki ryzyka ŻChZZ.

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

W połączonych kontrolowanych badaniach klinicznych II i III fazy z randomizacją nie zaobserwowano epizodów ŻChZZ u 420 pacjentów (233 pacjentolat obserwacji) otrzymujących tofacytynib przez okres do 48 tygodni.

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 w postaci tabletek powlekanych 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.

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

W połączonych badaniach klinicznych II i III fazy, w okresie prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo trwającym do 16 tygodni, częstość zakażeń w grupie leczonej tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę (185 pacjentów) wyniosła 27,6%, natomiast w grupie otrzymującej placebo (187 pacjentów) 23,0%. W połączonych badaniach klinicznych II i III fazy wśród 316 pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę przez okres do 48 tygodni częstość zakażeń wyniosła 35,1%.

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).

W dużym (N = 4362), randomizowanym badaniu klinicznym, oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów leczonych tofacytynibem zaobserwowano zwiększoną, zależną od dawki, częstość występowania ciężkich zakażeń, w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorami TNF (patrz punkt 4.4).

Częstość (95% CI) ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitorami TNF wyniosła odpowiednio 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) i 2,44 (2,02; 2,92) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat. W porównaniu z grupą leczoną inhibitorami TNF współczynnik ryzyka (HR) dla ciężkich zakażeń wyniósł odpowiednio 1,17 (0,92; 1,50) i 1,48 (1,17; 1,87) dla tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i dla tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

W połączonych badaniach klinicznych II i III fazy wśród 316 pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę przez okres do 48 tygodni wystąpił jeden przypadek ciężkiego zakażenia (aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych), co daje wskaźnik 0,43 pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat.

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).

W dużym (N = 4362), randomizowanym badaniu klinicznym, oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego częstość ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę, niż u pacjentów leczonych inhibitorami TNF oraz u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4). Częstość (95% CI) ciężkich zakażeń u pacjentów w wieku ≥ 65 lat wyniosła odpowiednio 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) i 3,73 (2,81; 4,85) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat w grupie leczonej tofacytynibem 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibem 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitorami TNF.

W porównaniu z inhibitorami TNF współczynnik ryzyka (HR) dla ciężkich zakażeń u pacjentów w wieku ≥ 65 lat wyniósł odpowiednio 1,08 (0,74; 1,58) i 1,55 (1,10; 2,19) dla tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę i dla tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

Ciężkie zakażenia zgłoszone w nieinterwencyjnym, porejestracyjnym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa

Na podstawie danych pochodzących z nieinterwencyjnego, porejestracyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa, w którym oceniano stosowanie tofacytynibu u pacjentów z RZS, ujętych w rejestrze klinicznym (US Corrona), wykazano, że częstość występowania ciężkiego zakażenia u pacjentów, którym podawano lek w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę był liczbowo

większy niż u pacjentów, którym podawano lek w postaci tabletek powlekanych 5 mg dwa razy na dobę. Surowe (tj. nieskorygowane ze względu na wiek lub płeć) współczynniki występowania ciężkiego zakażenia (95% CI), wyliczane od momentu dostępności obu postaci tego produktu leczniczego, po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wynosiły 3,45 (1,93; 5,69) i 2,78 (1,74; 4,21), a po 36 miesiącach 4,71 (3,08; 6,91) i 2,79 (2,01; 3,77) pacjenta na 100 pacjentolat, odpowiednio w grupie otrzymującej tabletki o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę i w grupie otrzymującej tabletki powlekane 5 mg dwa razy na dobę. Nieskorygowany hazard względny wynosił 1,30 (95% CI: 0,67; 2,50) po 12 miesiącach i 1,93 (95% CI: 1,15; 3,24) po 36 miesiącach w przypadku tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę, w porównaniu z tabletkami powlekаныmi 5 mg dwa razy na dobę. Dane te oparte są na niewielkiej liczbie pacjentów, przy czym zdarzenia niepożądane obserwowano ze stosunkowo dużymi przedziałami ufności i w ograniczonym czasie obserwacji.

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).

W dużym (N=4362), randomizowanym badaniu klinicznym, oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat i starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania półpaśca była większa u pacjentów leczonych tofacytynibem niż u pacjentów leczonych inhibitorami TNF. Częstość występowania (95% CI) półpaśca u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitory TNF wynosiła odpowiednio 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) i 1,18 (0,90; 1,52) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat.

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).

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).

Płytki krwi

Jednym z warunków kwalifikacji do udziału w kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy (RZS, ŁZS i ZZSK) była liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³, dlatego nie ma dostępnych danych

dotyczących pacjentów, u których liczba płytek krwi wynosiła $< 100\,000$ komórek/mm³ przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem.

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 dużym ($N=4362$), randomizowanym badaniu klinicznym, oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat i starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwiększenie aktywności AlAT o wartość większą lub równą $3 \times \text{GGN}$ obserwowano u 6,01%, 6,54% oraz 3,77% pacjentów, którzy otrzymywali odpowiednio tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitory TNF. Zwiększenie aktywności AspAT o wartość większą lub równą $3 \times \text{GGN}$ obserwowano odpowiednio u 3,21%, 4,57% i 2,38% pacjentów, którzy otrzymywali odpowiednio tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitory TNF.

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 dużym (N=4362), randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zmiany w parametrach lipidowych zaobserwowane od początku badania do 24. miesiąca podsumowano poniżej:

- Średnia wartość cholesterolu LDL w 12. miesiącu zwiększyła się odpowiednio o 13,80%, 17,04% i 5,50% u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitor TNF. W 24. miesiącu wartość ta zwiększyła się odpowiednio o 12,71%, 18,14% i 3,64%,
- Średnia wartość cholesterolu HDL w 12. miesiącu zwiększyła się odpowiednio o 11,71%, 13,63% i 2,82% u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitor TNF. W 24. miesiącu wartość ta zwiększyła się odpowiednio o 11,58%, 13,54% i 1,42%.

Zawał mięśnia sercowego

Reumatoidalne zapalenie stawów

W szeroko zakrojonym (N=4362) randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania (95% CI) zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego podczas stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorów TNF wynosiła odpowiednio 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) i 0,16 (0,07; 0,31) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat. U pacjentów leczonych tofacytynibem wystąpiło kilka przypadków zawału mięśnia sercowego zakończonych zgonem, podobnie jak u pacjentów leczonych inhibitorami TNF

(patrz punkty 4.4 i 5.1). Podczas badania konieczna była obserwacja co najmniej 1500 pacjentów przez 3 lata.

Nowotwory złośliwe z wyjątkiem NMSC

Reumatoidalne zapalenie stawów

W szeroko zakrojonym (N=4362) randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania (95% CI) raka płuca podczas stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorów TNF wynosiła odpowiednio 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) i 0,13 (0,05; 0,26) pacjenta na 100 pacjentolat (patrz punkty 4.4 i 5.1). Podczas badania konieczna była obserwacja co najmniej 1500 pacjentów przez 3 lata.

Częstość występowania (95% CI) chłoniaka podczas stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorów TNF wynosiła odpowiednio 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) i 0,02 (0,00; 0,10) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat (patrz punkty 4.4 i 5.1).

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, inhibitory kinazy janusowej (JAK), kod ATC: L04AF01.

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 heterodimerycznych 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 przerywania 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+ zmniejszała 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 przerywaniu 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 przerywania 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 herpeswirusy. 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 standardowych dawkach produktu przeciwwirusowego 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 w postaci tabletek powlekanych 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 8 podano informacje dotyczące istotnych aspektów schematu badania oraz charakterystyki populacji.

Tabela 8: Badania kliniczne III fazy tofacytynibu w dawkach 5 mg 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	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Brak ^b	3 grupy równoległe: • Tofacytynib w monoterapii • Tofacytynib+MTX • ADA+MTX
Kluczowe cechy	Monoterapia	Różne leki z grupy csDMARD	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
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 mg 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, csDMARD = 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 9. We wszystkich badaniach u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawkach 5 mg 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 9: 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 X 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 10.

Tabela 10: 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 zwężenia 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 progresję uszkodzeń strukturalnych (nie było to istotne statystycznie). Wyniki analizy nadżerek oraz zwężenia 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 mg 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 11. Zahamowanie postępów choroby utrzymywało się również w 24. miesiącu. Wyniki analizy nadżerek oraz zwężenia 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 mg lub 10 mg dwa razy na dobę (w obu przypadkach wartości te były istotne statystycznie w porównaniu do MTX).

Tabela 11: 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)

^a SD = odchylenie standardowe

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

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

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

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 mg 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 mg 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 12.

Tabela 12: 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 mg 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 mg 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 mg 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 5 lat uzyskano również na podstawie danych z badania klinicznego z randomizacją oceniającego bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, a także trwających do 8 lat, już zakończonych otwartych, długoterminowych badań obserwacyjnych.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Badanie ORAL Surveillance (A3921133) było szeroko zakrojonym (N = 4362), badaniem klinicznym z randomizacją i aktywną grupą kontrolną prowadzonym w celu oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (do czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych zalicza się: aktualne palenie tytoniu, rozpoznane nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przedwczesna choroba niedokrwienna serca w wywiadzie rodzinnym, choroba wieńcowa w wywiadzie, w tym przebyty zabieg rewaskularyzacji, pomostowanie tętnic wieńcowych, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, niestabilna dławica piersiowa, ostry zespół wieńcowy i występowanie zmian pozastawowych związanych z RZS, np. guzków reumatoidalnych, zespołu Sjögrena, niedokrwistości chorób przewlekłych, objawów ze strony płuc). U większości (ponad 90%) pacjentów leczonych tofacytynibem, którzy wówczas lub w przeszłości palili tytoń, okres palenia wynosił ponad 10 lat, a jego mediana odpowiednio 35,0 i 39,0 lat. Pacjenci musieli przyjmować stałą dawkę metotreksatu na początku badania; w trakcie badania dozwolone było dostosowanie dawki.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do grupy otwartej otrzymującej tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub inhibitor TNF (inhibitorem TNF był albo etanercept podawany w dawce 50 mg raz na tydzień, albo adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień). Pierwszorzędowe punkty końcowe to: stwierdzone nowotwory złośliwe [z wyłączeniem niemelanocytowych nowotworów skóry (NMSC)] i stwierdzone poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE); łączna częstość występowania i statystyczna ocena punktów końcowych były zaślepione. Było to badanie oparte na zdarzeniach. Jednym z wymogów prowadzenia tego badania była obserwacja co najmniej 1500 pacjentów przez okres 3 lat. Leczenie tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę w ramach badania przerwano z powodu zależnego od dawki zwiększonego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), a pacjentom z tej grupy badania zmieniono dawkę na 5 mg dwa razy na dobę. W przypadku pacjentów z grupy leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę dane zebrane przed zmianą i po zmianie dawki zostały przeanalizowane w ich pierwotnie randomizowanej grupie leczenia.

Badanie nie spełniło kryterium „non-inferiority” dla głównego porównania skojarzonych dawek tofacytynibu z inhibitorem TNF, ponieważ górna granica 95% CI dla HR przekroczyła wcześniej określone kryterium „non-inferiority” o wartości 1,8 dla ocenianych MACE i ocenianych nowotworów złośliwych z wyjątkiem NMSC.

Wyniki dla rozpoznanych przypadków MACE, rozpoznanych nowotworów złośliwych z wyjątkiem NMSC i wybranych innych zdarzeń przedstawiono poniżej.

MACE (w tym zawał mięśnia sercowego) oraz żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano zwiększenie, w porównaniu z leczeniem inhibitorem TNF, częstości występowania niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego. U pacjentów leczonych tofacytynibem zaobserwowano zwiększoną, zależną od dawki, częstość ŻChZZ w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorem TNF (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 13: Częstość występowania i współczynnik ryzyka dla MACE, zawału mięśnia sercowego i żylną choroby zakrzepowo-zatorowej

	Tofacytynib, 5 mg dwa razy na dobę	Tofacytynib, 10 mg dwa razy na dobę^a	Wszystkie dawki tofacytynibu^b	Inhibitor TNF (TNFi)
MACE^c				
IR (95% CI) na 100 PY	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (95% CI) vs TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
MI ze skutkiem śmiertelnym^c				
IR (95% CI) na 100PY	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
MI bez skutku śmiertelnego^c				
IR (95% CI) na 100 PY	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (95% CI) vs TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
ŻChZZ^d				
IR (95% CI) na 100 PY	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95% CI) vs TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
ZP^d				
IR (95% CI) na 100 PY	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
ZŻG^d				
IR (95% CI) na 100 PY	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (95% CI) vs TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

^a Grupa leczona tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę obejmuje dane od pacjentów, u których w wyniku modyfikacji badania zmieniono leczenie tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę na tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

^b Łącznie tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

^c Na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni od przerwania leczenia.

^d Na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub w ciągu 28 dni od przerwania leczenia.

Skróty: MACE = poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, MI = zawał mięśnia sercowego, ŻChZZ = żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, ZP = zatorowość płucna, ZŻG = zakrzepica żył głębokich, TNF = czynnik martwicy nowotworu, IR = częstość występowania, HR = współczynnik ryzyka, CI = przedział ufności, PY = pacjentolata, Inf = nieskończoność

Następujące czynniki predykcyjne rozwoju zawału mięśnia sercowego (ze skutkiem śmiertelnym i bez skutku śmiertelnego) zidentyfikowano z zastosowaniem modelu wielozmiennego Coxa z selekcją wsteczną: wiek ≥ 65 lat, płeć męska, palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości, cukrzyca w wywiadzie oraz choroba wieńcowa w wywiadzie (która obejmuje zawał mięśnia sercowego, chorobę wieńcową, stabilną dusznicę bolesną lub zabiegi w obszarze tętnic wieńcowych) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych tofacytynibem zaobserwowano zwiększenie, w porównaniu do leczenia inhibitorem TNF, występowania nowotworów złośliwych z wyjątkiem NMSC, zwłaszcza raka płuca i chłoniaka, oraz zwiększenie częstości występowania NMSC.

Tabela 14: Częstość występowania i współczynnik ryzyka dla nowotworów złośliwych^a

	Tofacytynib, 5 mg dwa razy na dobę	Tofacytynib, 10 mg dwa razy na dobę^b	Wszystkie dawki tofacytynibu^c	Inhibitor TNF (TNFi)
Nowotwory złośliwe z wyjątkiem NMSC				
IR (95% CI) na 100 PY	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (95% CI) vs TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Rak płuca				
IR (95% CI) na 100 PY	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (95% CI) vs TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Chłoniak				
IR (95% CI) na 100 PY	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (95% CI) vs TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
NMSC				
IR (95% CI) na 100 PY	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (95% CI) vs TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

^a Dla nowotworów złośliwych, z wyjątkiem NMSC, raka płuca i chłoniaka, na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub po jego przerwaniu aż do końca badania. Dla NMSC na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub w ciągu 28 dni od przerwania leczenia.

^b Grupa leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę obejmuje dane od pacjentów, u których w wyniku modyfikacji badania zmieniono leczenie tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę na tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

^c Skojarzone leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

Skróty: NMSC = niemelanocytowy nowotwór skóry, TNF = czynnik martwicy nowotworu, IR = częstość występowania, HR = współczynnik ryzyka, CI = przedział ufności, PY = pacjentolata

Zidentyfikowano następujące czynniki predykcyjne rozwoju nowotworów złośliwych z wyjątkiem NMSC z zastosowaniem modelu wielozmiennego Coxa z selekcją wsteczną: wiek ≥ 65 lat oraz palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Śmiertelność

U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano większą śmiertelność niż u pacjentów leczonych inhibitorami TNF. Śmiertelność była głównie spowodowana zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, zakażeniami i nowotworami złośliwymi.

Tabela 15: Częstość występowania i współczynnik ryzyka dla śmiertelności^a

	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę^b	Tofacytynib w dowolnej dawce^c	Inhibitor TNF (TNFi)
Zgon (z dowolnej przyczyny)				
IR (95% CI) na 100 PY	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95% CI) vs TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Zakażenia zakończone zgonem				
IR (95% CI) na 100 PY	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Zdarzenia sercowo- naczyniowe zakończone zgonem				
IR (95% CI) na 100 PY	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95% CI) vs TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Nowotwory złośliwe zakończony zgonem				
IR (95% CI) na 100 PY	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95% CI) vs TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub w ciągu 28 dni od przerwania leczenia

^b Grupa leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę obejmuje dane od pacjentów, którzy w wyniku modyfikacji badania przeszli z tofacytynibu 10 mg dwa razy na dobę na tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę.

^c Łącznie tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę

Skróty: TNF = czynnik martwicy nowotworu, IR = częstość występowania, HR = współczynnik ryzyka, CI = przedział ufności, PY = pacjentolata, Inf = nieskończoność

Łuszczycowe zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych oceniano w 2 randomizowanych badaniach klinicznych fazy III, 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 aktywnej 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 wystąpiła niewystarczająca odpowiedź (z powodu braku skuteczności lub nietolerancji) na jeden z leków z grupy csDMARD (MTX w przypadku 92,7% pacjentów); u 32,7% pacjentów w tym badaniu wystąpiła w przeszłości niewystarczająca odpowiedź na > 1 lek z grupy csDMARD lub 1 lek z grupy csDMARD 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 csDMARD; 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 ślepej próby do grupy otrzymującej do 12. miesiąca tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub do 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 go w dawce 40 mg podskórnie 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 csDMARD; 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 ślepej próby 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 16.

Tabela 16: 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. co drugi 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 grupy otrzymującej aktywny lek w porównaniu z grupą otrzymującą 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); csDMARD = 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 do grupy otrzymującej tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę; s.c. = podskórnice; TNFi = inhibitor czynnika martwicy nowotworu; PASI = indeks PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index), oceniający stopień nasilenia zmian łuszczycowych; PASI75 = zmniejszenie o $\geq 75\%$ stopnia nasilenia zmian łuszczycowych wg wskaźnika PASI

^a Niewystarczająca odpowiedź na co najmniej 1 csDMARD 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 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 większe odsetki odpowiedzi ACR20 w 3. miesiącu badania niż w grupie otrzymującej placebo. Analiza wieku, płci, rasy, 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 ocenę. W obu badaniach, już w drugim tygodniu (pierwsza ocena przeprowadzona po rozpoczęciu badania) zaobserwowano istotne statystycznie odsetki odpowiedzi ACR20 u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

W badaniu OPAL BROADEN minimalną aktywność choroby (ang. MDA, minimal disease activity) w 3. miesiącu badania uzyskano odpowiednio u 26,2%, 25,5% i 6,7% pacjentów leczonych 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 odpowiednio u 22,9 % i 14,5% pacjentów leczonych 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 porównaniu z placebo wyniosła 8,4% (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 (zwiększenie wartości mTSS względem wartości wyjściowej mniejsze niż lub równe 0,5).

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 stwierdzono większą poprawę sprawności fizycznej ($p \leq 0,05$) względem wartości wyjściowych niż u pacjentów otrzymujących placebo (patrz tabela 17).

Tabela 17: Zmiana wartości wskaźnika HAQ-DI w porównaniu z wartością wyjściową w badaniach OPAL BROADEN i OPAL BEYOND dotyczących ŁZS

	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	
Badana grupa	Placebo	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę	Adalimumab 40 mg s.c. co drugi 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 grupy otrzymującej aktywny lek w porównaniu z grupą otrzymującą 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; s.c. = podskórnice; TNFi = inhibitor czynnika martwicy nowotworu

- ^a Niewystarczająca odpowiedź na co najmniej 1 konwencjonalny syntetyczny lek z grupy DMARD (csDMARD) 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 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 nasilenie 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 nasilenia zmęczenia ocenianego za pomocą kwestionariusza FACIT-F w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w badaniach OPAL BROADEN i OPAL BEYOND (nominalna wartość $p \leq 0,05$). 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 z pacjentami otrzymującymi placebo w badaniach OPAL BROADEN i OPAL BEYOND (nominalna wartość $p \leq 0,05$).

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Program badań klinicznych nad tofacytynibem mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obejmował jedno badanie potwierdzające, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (badanie AS-I). Badanie AS-I było trwającym 48 tygodni badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją oraz grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym wzięło udział 269 dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią (niewystarczającą odpowiedzią kliniczną lub nietolerancją) na co najmniej 2 niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub do grupy otrzymującej placebo przez 16 tygodni leczenia prowadzonego w warunkach ślepej próby, po którym to okresie przez dodatkowe 32 tygodnie wszystkich leczono tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów występowała aktywna postać choroby określona na podstawie wskaźnika aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) i uzyskanego wyniku oceny bólu pleców (pytanie 2 formularza BASDAI) o wartości równej lub większej niż 4 mimo leczenia NLPZ, kortykosteroidami lub DMARD.

U około odpowiednio 7% i 21% pacjentów stosowano jednocześnie metotreksat lub sulfasalazynę od początku badania do 16. tygodnia. Pacjenci mogli otrzymywać stałą małą dawkę kortykosteroidów podawanych doustnie (otrzymywało je 8,6%) i/lub NLPZ (otrzymywało je 81,8%) od początku badania do 48. tygodnia. U 22% pacjentów nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie 1 lub 2 inhibitorami TNF. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź ASAS20 w 16. tygodniu.

Odpowiedź kliniczna

W 16. tygodniu u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę uzyskano większą poprawę w zakresie odpowiedzi ASAS20 i ASAS40 niż u pacjentów otrzymujących placebo (tabela 18). U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę odpowiedzi te utrzymywały się od 16. do 48. tygodnia.

Tabela 18: Odpowiedzi ASAS20 i ASAS40 w 16. tygodniu, badanie AS-I

	Placebo (N = 136)	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę (N = 133)	Różnica w stosunku do placebo (95% CI)
Odpowiedź ASAS20*, %	29	56	27 (16, 38)**
Odpowiedź ASAS40*, %	13	41	28 (18, 38)**

* z kontrolą błędów pierwszego rodzaju

** $p < 0,0001$.

Skuteczność tofacytynibu wykazano u pacjentów wcześniej nieleczonych bDMARD oraz u pacjentów leczonych wcześniej TNF z niewystarczającą odpowiedzią (IR) lub bDMARD przy braku niewystarczającej odpowiedzi (non-IR) (tabela 19).

Tabela 19. Odpowiedzi ASAS20 i ASAS40 (%) według wcześniejszego leczenia w 16. tygodniu, badanie AS-I

Wcześniejsze leczenie	Punkt końcowy dotyczący oceny skuteczności					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę N	Różnica w stosunku do placebo (95% CI)	Placebo N	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę N	Różnica w stosunku do placebo (95% CI)
Pacjenci nieleczeni wcześniej bDMARD	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
Pacjenci z TNFi-IR lub leczeni bDMARD (non-IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = poprawa w stosunku do wartości wyjściowej o $\geq 20\%$ i wzrost o ≥ 1 jednostkę w co najmniej 3 domenach w skali od 0 do 10 oraz brak pogorszenia o $\geq 20\%$ i ≥ 1 jednostkę w pozostałej domenie; ASAS40 = poprawa w stosunku do wartości wyjściowej o $\geq 40\%$ i ≥ 2 jednostki w co najmniej 3 domenach w skali od 0 do 10 i brak pogorszenia w pozostałej domenie; bDMARD = biologiczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (ang. *biologic disease-modifying antirheumatic drug*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); non-IR = brak niewystarczającej odpowiedzi (ang. *non-inadequate response*); TNFi-IR = niewystarczająca odpowiedź na inhibitor czynnika martwicy nowotworu (ang. *tumour necrosis factor inhibitor inadequate response*)

Większą poprawę w zakresie poszczególnych komponentów odpowiedzi ASAS i innych wskaźników aktywności choroby w 16. tygodniu zaobserwowano u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę niż u pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki przedstawiono w tabeli 20. U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę poprawa utrzymywała się od 16. tygodnia do 48. tygodnia.

Tabela 20: Komponenty odpowiedzi ASAS i inne wskaźniki aktywności choroby w 16. tygodniu, badanie AS-I

	Placebo (N=136)		Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę (N=133)		
	Wartość wyjściowa (średnia)	Tydzień 16. (zmiana wartości LSM w stosunku do wartości wyjściowej)	Wartość wyjściowa (średnia)	Tydzień 16. (zmiana wartości LSM w stosunku do wartości wyjściowej)	Różnica w stosunku do placebo (95% CI)
Komponenty odpowiedzi ASAS					
– ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez pacjenta (0–10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**
– ogólny ból kręgosłupa (0–10) ^{a,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10; -1,14)**
– BASFI (0–10) ^{b,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66; -0,80)**
– stan zapalny (0–10) ^{c,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
Wynik w skali BASDAI ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88; -1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67; -0,37)**
hsCRP ^{f,*} (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20; -0,72)**
ASDAScrp ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16; -0,79)**

* z kontrolą błędu pierwszego rodzaju

** $p < 0,0001$

^a mierzona w skali numerycznej, przy czym 0 = nieaktywny przebieg choroby lub brak bólu, a 10 = bardzo aktywny przebieg choroby lub najsilniejszy ból

^b Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (wskaźnik funkcjonalny ZZSK), określany za pomocą skali numerycznej, gdzie 0 = łatwo, a 10 = niemożliwe

^c Stan zapalny określany jest jako średnia z dwóch samoocen sztywności zgłaszanych przez pacjenta w skali BASDAI.

^d ogólny wynik uzyskany w skali BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^e wskaźnik BASMI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

^f białko C-reaktywne o wysokiej czułości

^g wskaźnik ASDAS (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) uwzględniający stężenie białka C-reaktywnego
LSM = średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean)

Inne wyniki dotyczące stanu zdrowia

U pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę uzyskano większą poprawę w 16. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie wyniku uzyskanego w kwestionariuszu jakości życia pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa ASQoL (ang. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) (-4,0 wobec -2,0) oraz całkowitego wyniku uzyskanego w skali zmęczenia kwestionariusza funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue*) (6,5 wobec 3,1) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo ($p < 0,001$). U pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę w 16. tygodniu uzyskiwano konsekwentnie lepsze wyniki w porównaniu z wartościami wyjściowymi w zakresie poziomu aktywności fizycznej (PCS, ang. *Physical Component Summary*) kwestionariusza oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia SF-36v2 (ang. *Short Form Health Survey, version 2*) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

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

Po podaniu doustnym tofacytynibu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 4 godzinach, a okres półtrwania wynosi około 6 godzin. Stężenia w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 48 godzin ze znikomą akumulacją po podaniu raz na dobę. Wartości parametrów AUC i C_{max} tofacytynibu w stanie stacjonarnym dla tofacytynibu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę są równoważne z wartościami tych parametrów dla tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych 5 mg dwa razy na dobę.

Wchłanianie i dystrybucja

Jednoczesne podawanie tofacytynibu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu nie powodowało zmian wartości AUC, natomiast wartość C_{max} zwiększała się o 27%.

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 przypadało na niezmienioną 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. Badania *in vitro* wskazują, że tofacytynib w klinicznie istotnych stężeniach jest substratem MDR1, natomiast nie jest substratem białka oporności raka piersi (BCRP), OATP1B1/1B3 ani OCT1/2.

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 ZZSK były zgodne 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.

Interakcje

Tofacytynib nie jest inhibitorem ani induktorem izoenzymów CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4) i nie jest inhibitorem izoenzymów UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ani UGT2B7). Tofacytynib nie jest inhibitorem MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ani MRP w klinicznie istotnych stężeniach.

Porównanie farmakokinetyki tabletek o przedłużonym uwalnianiu i tabletek powlekanych

Wykazano równoważność parametrów farmakokinetycznych (AUC i C_{max}) tofacytynibu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę i tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych 5 mg dwa razy na dobę.

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. W badaniach przeprowadzonych na młodych szczurach i małpach nie stwierdzono związanego ze stosowaniem tofacytynibu wpływu na rozwój kości ani u samców, ani u samic, przy ekspozycji podobnej do uzyskiwanej po podaniu zatwierdzonych dawek u ludzi.

W badaniach prowadzonych na młodych zwierzętach nie uzyskano żadnych obserwacji związanych ze stosowaniem tofacytynibu, które sugerowałyby większą wrażliwość populacji młodych osobników w porównaniu z dorosłymi osobnikami. W badaniu dotyczącym płodności młodych szczurów nie stwierdzono toksyczności rozwojowej, szkodliwego wpływu na dojrzewanie płciowe ani toksycznego wpływu na reprodukcję (zdolność kojarzenia się w pary i płodność) po osiągnięciu dojrzałości płciowej. W jednomiesięcznym badaniu prowadzonym na młodych szczurach i 39-tygodniowym badaniu prowadzonym na młodych małpach zaobserwowano, że stosowanie tofacytynibu wpływa na parametry immunologiczne i hematologiczne w sposób zgodny z hamowaniem aktywności JAK1/3 i JAK2. Te działania niepożądane były odwracalne i pokrywały się z działaniami obserwowanymi również u dorosłych zwierząt przy podobnej ekspozycji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

sorbitol (E420)
hydroksyetyloceluloza
kopowidon
magnezu stearynian

Otoczka tabletki

celulozy octan
hydroksypropyloceluloza (E463)
hypromeloza (E464)
tytanu dwutlenek (E171)
triacetyna
żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz do nadruku

szelak (E904)
amonu wodorotlenek (E527)
glikol propylenowy (E1520)
żelaza tlenek czarny (E172)

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 oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE z 2 środkami osuszającymi w postaci żelu krzemionkowego i z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci zawierające 30 lub 90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Blistry Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 7 tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Każde opakowanie zawiera 28 lub 91 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 marca 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XELJANZ 1 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera cytrynian tofacytynibu odpowiadający 1 mg tofacytynibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 2,39 mg glikolu propylenowego.

Każdy ml roztworu doustnego 0,9 mg benzoesu sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Klarowny, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tofacytynib jest wskazany do stosowania w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-) i rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego] oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (ang. DMARD, disease-modifying antirheumatic drug).

Tofacytynib można stosować w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie.

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

Tofacytynib można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX).

Zalecana dawka u pacjentów w wieku 2 lat i starszych ustalana jest na podstawie następujących kategorii masy ciała:

Tabela 1: Dawka tofacytynibu u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i pacjentów z młodzieńczym ŁZS w wieku 2 lat i starszych

Masa ciała (kg)	Schemat dawkowania
10 – < 20	3,2 mg (3,2 ml roztworu doustnego) dwa razy na dobę
20 – < 40	4 mg (4 ml roztworu doustnego) dwa razy na dobę
≥ 40	5 mg (5 ml roztworu doustnego lub tabletką powlekana 5 mg) dwa razy na dobę

U pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg leczonych tofacytynibem w postaci roztworu doustnego podawanego w dawce 5 ml dwa razy na dobę można zmienić schemat leczenia na tofacytynib w postaci tabletek powlekanych podawanych w dawce 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów o masie ciała < 40 kg nie można zmienić schematu leczenia z tofacytynibu w postaci roztworu doustnego.

Dostosowywanie dawki

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

Przerwanie i zaprzestanie leczenia

Dostępne dane sugerują, że poprawę kliniczną uzyskuje się w ciągu 18 tygodni od rozpoczęcia leczenia tofacytynibem. U pacjentów, u których w tym okresie nie zaobserwowano poprawy klinicznej, należy dokładnie rozważyć kontynuację 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 2, 3 i 4 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 pediatrycznych, u których bezwzględna liczba limfocytów (ALC) wynosi mniej niż 750 komórek/mm^3 .

Tabela 2: Zmniejszona bezwzględna liczba limfocytów

Zmniejszona bezwzględna liczba limfocytów (ALC) (patrz punkt 4.4)	
Wynik badania laboratoryjnego (komórki/ mm^3)	Zalecane postępowanie
ALC większa niż lub równa 750	Dawkę należy utrzymać.
ALC 500–750	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. U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę podawanie produktu należy przerwać. Gdy ALC będzie większa niż 750, leczenie należy wznowić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
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 pediatrycznych, u których bezwzględna liczba neutrofili (ANC) wynosi mniej niż $1200 \text{ komórek/mm}^3$.

Tabela 3: 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	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. U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę podawanie leku należy przerwać. Gdy ANC będzie większa niż 1000, leczenie należy wznowić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
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 pediatrycznych, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 10 g/dl.

Tabela 4: Zmniejszone stężenie hemoglobiny

Zmniejszone stężenie hemoglobiny (patrz 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

Całkowitą dawkę dobową tofacytynibu należy zmniejszyć do dawki 5 mg raz na dobę w przypadku stosowania leku w postaci tabletki powlekanej lub do dawki równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej raz na dobę u pacjentów przyjmujących tabletki powlekane 5 mg lub dawkę równoważną, wyliczoną na podstawie masy ciała dwa razy na dobę oraz 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 punkt 4.5).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tofacytynibu u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

Tabela 5: Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Kategoria nasilenia zaburzeń czynności wątroby	Klasyfikacja	Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dla roztworu doustnego
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 lub dawki równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej raz na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności wątroby to 5 mg lub dawka równoważna, wyliczona na podstawie masy ciała, podawane dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2).
Ciężkie	Klasa C w skali Childa-Pugh	Tofacytynibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Tabela 6: Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Kategoria nasilenia zaburzeń czynności nerek	Klirens kreatyniny	Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dla roztworu doustnego
Łagodne	50–80 ml/min	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Umiarkowane	30–49 ml/min	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Ciężkie (w tym pacjenci poddawani hemodializie)	< 30 ml/min	Dawkę należy zmniejszyć do 5 mg lub do dawki równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej raz na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności nerek to 5 mg lub dawka równoważna, wyliczona na podstawie masy ciała, podawane 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 (dzieci w wieku poniżej 2 lat)

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tofacytynibu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tofacytynib w postaci roztworu doustnego należy podawać z zastosowaniem nasadki typu Press-In Bottle Adapter (PIBA) oraz strzykawki doustnej z podziałką.

Tofacytynib podawany jest doustnie niezależnie od posiłku.

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).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia u pacjentów:

- w wieku 65 lat i starszych
- z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie (takimi jak palenie tytoniu obecnie lub długotrwale w przeszłości)
- z czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego (np. nowotwór złośliwy obecnie lub w wywiadzie).

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.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

U pacjentów leczonych tofacytynibem zgłaszano przypadki ŻChZZ o ciężkim przebiegu, w tym zatorowości płucnej (ZP) (niektóre z nich zakończone zgonem), zakrzepicy zatoki żyłnej mózgu (ZZŻM) oraz zakrzepicy żył głębokich (ZZG) (patrz tabela 7 w punkcie 4.8). W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po dopuszczeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat lub starszych, u których stwierdzono co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, w grupie, w której stosowano tofacytynib, obserwowano zależne od dawki zwiększone ryzyko ŻChZZ w porównaniu ze stosowaniem inhibitorów TNF (patrz punkty 4.8 i 5.1).

W eksploracyjnej analizie danych *post hoc*, prowadzonej w ramach tego badania, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ kolejne przypadki ŻChZZ obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących tofacytynib, u których po 12 miesiącach leczenia stężenie D-dimerów wynosiło $\geq 2 \times \text{GGN}$, niż u pacjentów, u których stężenie D-dimerów wynosiło $< 2 \times \text{GGN}$; obserwacji tej nie odnotowano u pacjentów leczonych inhibitorem TNF. Interpretacja danych jest ograniczona ze względu na niewielką liczbę zdarzeń ŻChZZ oraz ograniczoną dostępność testów na oznaczanie stężenia D-dimerów (testy te wykonano wyłącznie na początku badania, w 12. miesiącu i po zakończeniu badania). U pacjentów, u których w trakcie badania nie wystąpiła ŻChZZ, średnie stężenia D-dimerów były w znacznym stopniu zmniejszone w 12. miesiącu względem wartości wyjściowej we wszystkich leczonych grupach. Jednakże stężenia D-dimerów wynoszące $\geq 2 \times \text{GGN}$ w 12. miesiącu zaobserwowano u około 30% pacjentów, u których nie wystąpiły kolejne zdarzenia ŻChZZ, co wskazuje na ograniczoną swoistość testów do oznaczania stężenia D-dimerów w tym badaniu.

U pacjentów z czynnikami ryzyka MACE lub nowotworu złośliwego [patrz również punkt 4.4 „Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zawał mięśnia sercowego)” i „Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne”] tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

U pacjentów z czynnikami ryzyka ŻChZZ, innymi niż czynniki ryzyka MACE lub nowotworu złośliwego, tofacytynib należy stosować z ostrożnością. Do czynników ryzyka ŻChZZ innych niż czynniki ryzyka MACE lub nowotworu złośliwego zalicza się: ŻChZZ w wywiadzie, duży zabieg chirurgiczny, unieruchomienie, stosowanie złożonych hormonalnych leków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej, dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi. Podczas leczenia tofacytynibem pacjentów należy poddawać okresowym badaniom kontrolnym w celu oceny zmian pod kątem ryzyka ŻChZZ.

U pacjentów z RZS ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ należy rozważyć wykonanie oznaczenia stężenia D-dimerów po około 12 miesiącach leczenia. Jeżeli wynik tego testu będzie wynosił $\geq 2 \times \text{GGN}$, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia tofacytynibem należy potwierdzić, że korzyści kliniczne przewyższają istniejące ryzyko.

Pacjentów, u których wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe ŻChZZ, należy poddać niezwłocznej ocenie, a u pacjentów z podejrzeniem ŻChZZ stosowanie tofacytynibu należy przerwać, niezależnie od dawki czy wskazania.

Zakrzep naczyń żylnych siatkówki

U pacjentów leczonych tofacytynibem zgłaszano przypadki zakrzepu naczyń żylnych siatkówki (RVT, ang. *retinal venous thrombosis*) (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia objawów sugerujących RVT niezwłocznie zwrócili się do lekarza.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów przyjmujących tofacytynib zgłaszano ciężkie, a niekiedy zakończone zgonem zakażenia wywołane patogenami bakteryjnymi, mykobakteryjnymi, inwazyjnymi grzybiczymi, wirusowymi oraz innymi patogenami oportunistycznymi (patrz punkt 4.8). 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 w tych grupach pacjentów (patrz punkt 4.8). U pacjentów w wieku 65 lat i starszych tofacytynib należy stosować wyłącznie w przypadkach, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (patrz punkt 5.1).

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

U pacjentów otrzymujących tofacytynib obserwowano reaktywację wirusa oraz przypadki reaktywacji wirusa z grupy *herpes* (np. półpasiec) (patrz punkt 4.8).

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).

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.

U pacjentów z RZS otrzymujących tofacytynib zgłoszono po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu co najmniej jeden potwierdzony przypadek postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*). PML może prowadzić do zgonu i należy ją rozważyć przy rozpoznaniu różnicowym u pacjentów z upośledzeniem odporności w przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia istniejących objawów neurologicznych.

Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zawał mięśnia sercowego)

U pacjentów przyjmujących tofacytynib obserwowano poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe.

W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po dopuszczeniu do obrotu z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych, u których stwierdzono co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, podczas stosowania tofacytynibu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zawałów mięśnia sercowego w porównaniu do stosowania z inhibitorami TNF (patrz punkty 4.8 i 5.1). U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów palących tytoń obecnie lub długotrwale w przeszłości oraz

pacjentów z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie albo z innymi czynnikami ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (patrz punkt 5.1).

Nowotwory złośliwe oraz zaburzenia limfoproliferacyjne

Tofacytynib może wpływać na mechanizmy obronne organizmu przeciw nowotworom złośliwym.

W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po wprowadzeniu do obrotu z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych i z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, podczas stosowania tofacytynibu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów złośliwych, zwłaszcza niemelanocytowego nowotworu skóry (NMSC), raka płuca i chłoniaka, w porównaniu do stosowania z inhibitorami TNF (patrz punkty 4.8 i 5.1).

NMSC, nowotwory płuc i chłoniak u pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano również w innych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano inne nowotwory, w tym między innymi raka piersi, czerniaka, raka gruczołu krokowego i raka trzustki.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów palących tytoń obecnie lub długotrwale w przeszłości oraz pacjentów z innymi czynnikami ryzyka nowotworów (np. z obecnym lub przebyłym nowotworem złośliwym innym niż skutecznie leczony niemelanocytowy nowotwór skóry), tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (patrz punkt 5.1). U wszystkich pacjentów, zwłaszcza tych znajdujących się w grupie zwiększonego ryzyka raka skóry, zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry (patrz tabela 7 w punkcie 4.8).

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.

Złamania

U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano przypadki złamań.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tofacytynibu u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka złamań, w tym u pacjentów w podeszłym wieku, kobiet oraz u pacjentów stosujących kortykosteroidy, niezależnie od wskazania i dawkowania.

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/mm³ była związana ze zwiększoną częstością ciężkich zakażeń. U pacjentów, u których potwierdzona liczba limfocytów wynosi mniej niż 750 komórek/mm³, 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 komórek/mm³) w porównaniu z placebo. U dorosłych pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) jest mniejsza niż 1000 komórek/mm³, ani u pacjentów pediatrycznych, u których bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) jest mniejsza niż 1200 komórek/mm³, 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 dorosłych pacjentów, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 9 g/dl, ani u pacjentów pediatrycznych, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 10 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.

Hipoglikemia u pacjentów leczonych z powodu cukrzycy

Po rozpoczęciu leczenia tofacytynibem u pacjentów otrzymujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki hipoglikemii. W przypadku wystąpienia hipoglikemii może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.

Szczepienia

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem stosowania tofacytynibu u wszystkich pacjentów, a w szczególności u pacjentów z wielostawowym MIZS i pacjentów z młodzieńczym ŁZS, 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 przebiecie 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.

Zawartość substancji pomocniczych

Glikol propylenowy

Ten produkt leczniczy zawiera 2,39 mg glikolu propylenowego w każdym ml.

Przykłady ekspozycji na glikol propylenowy w oparciu o dawki dobowe (patrz punkt 4.2) są następujące:

- Podanie produktu XELJANZ w postaci roztworu doustnego o stężeniu 1 mg/ml w dawce 3,2 mg dwa razy na dobę dziecku o masie ciała od 10 kg do < 20 kg spowodowałoby ekspozycję na glikol propylenowy wynoszącą 1,53 mg/kg mc./dobę.
- Podanie produktu XELJANZ w postaci roztworu doustnego o stężeniu 1 mg/ml w dawce 4 mg dwa razy na dobę dziecku o masie ciała od 20 kg do < 40 kg spowodowałoby ekspozycję na glikol propylenowy wynoszącą 0,96 mg/kg mc./dobę.
- Podanie produktu XELJANZ w postaci roztworu doustnego o stężeniu 1 mg/ml w dawce 5 mg dwa razy na dobę dziecku o masie ciała $\geq$ 40 kg spowodowałoby ekspozycję na glikol propylenowy wynoszącą 0,60 mg/kg mc./dobę.

Benzoesan sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,9 mg benzoesanu sodu w każdym ml.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

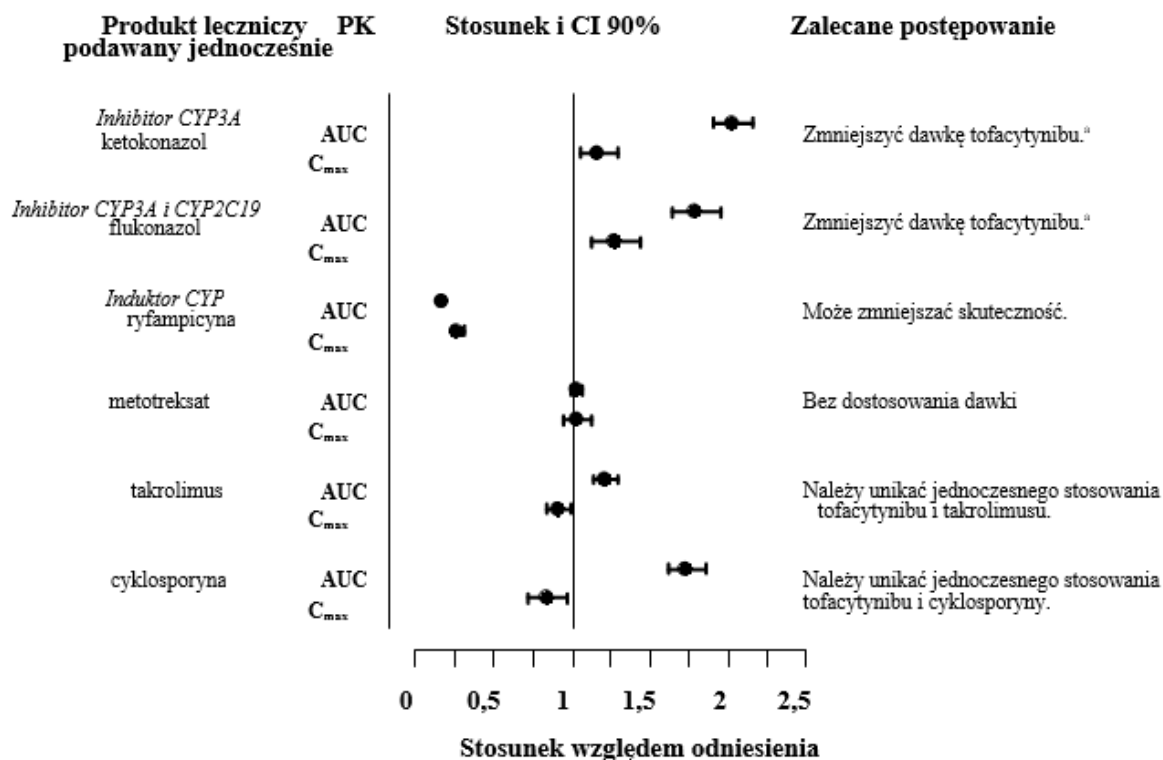
Możliwość oddziaływania innych produktów leczniczych na farmakokinetykę (PK) tofacytynibu

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 5 mg lub dawkę równoważną, wyliczoną na podstawie masy ciała, podawaną dwa razy na dobę, dawkę tofacytynibu należy zmniejszyć do 5 mg raz na dobę lub do dawki równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, w przypadku leku w postaci roztworu doustnego (patrz punkt 4.2).

Możliwość oddziaływania tofacytynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Jednoczesne podawanie tofacytynibu nie wpływało na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych, lewonorgestrelu i etynyloestradolu 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.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

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

Na podstawie opublikowanych danych wiadomo, że tofacytynib przenika do mleka ludzkiego. W opublikowanej literaturze i danych po dopuszczeniu do obrotu wpływ tofacytynibu na niemowlę karmione piersią jest nieznany i ograniczony do niewielkiej liczby przypadków, w których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane przyczynowo. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. W celu zachowania ostrożności tofacytynib jest przeciwwskazany do stosowania w okresie 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). W badaniu długotrwałego bezpieczeństwa stosowania uwzględniającym wszystkie populacje pacjentów narażonych na ten produkt leczniczy najczęściej zgłaszanymi ciężkimi

zakażeniami związanymi ze stosowaniem tofacytynibu były: zapalenie płuc, (1,7%), półpasiec (0,6%), zakażenie układu moczowego (0,4%), zapalenie tkanki łącznej (0,4%), zapalenie uchyłków (0,3%) oraz zapalenie wyrostka robaczkowego (0,2%). 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. kokcydiodomikozy).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas pierwszych 3 miesięcy badań klinicznych, kontrolowanych metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem placebo lub MTX były: ból głowy (3,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (3,8%), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (3,3%), biegunka (2,9%), nudności (2,7%) i nadciśnienie tętnicze (2,2%).

Odsetek pacjentów, którzy przerwali 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 w ciągu pierwszych 3 miesięcy w kontrolowanych badaniach klinicznych były półpasiec (0,19%) i zapalenie płuc (0,15%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli pochodzą z badań klinicznych z udziałem dorosłych 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 7: Działania niepożądane

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 < 1/10000	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 Bakteriemia Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumokokowe zapalenie płuc Bakteryjne zapalenie płuc Zakażenie wirusem cytomegalii Bakteryjne zapalenie stawów	Gruźlica ośrodkowego układu nerwowego Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych Martwicze zapalenie powięzi Zapalenie mózgu Bakteriemia gronkowcowa Zakażenie wywołane przez <i>Mycobacterium avium complex</i> Mycobakterioza atypowa	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Rak płuca Niemelanocytowe nowotwory skóry	Chłoniak		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia Niedokrwistość	Leukopenia Neutropenia			
Zaburzenia układu immunologicznego					Nadwrażliwość* Obrzęk naczynioruchowy* Pokrzywka*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Dyslipidemia Hiperlipidemia Odwodnienie			
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Parestezje			
Zaburzenia serca		Zawał mięśnia sercowego			
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa**			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Duszność Niedrożność zatok			

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 < 1/10000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha Wymioty Biegunka Nudności Nieżyt błony śluzowej żołądka Niestrawność				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Stłuszczenie wątroby Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Trądzik	Rumień Świąd			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Obrzęk stawów Zapalenie ścięgien	Ból mięśniowo-szkieletowy		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Gorączka Zmęczenie			
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	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 Nadwyrżenie mięśni			

* Dane pochodzące ze spontanicznego raportowania

** Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje ZP, ZZG, zakrzep naczyń żylnych siatkówki i zakrzepicę zatoki żylny mózgu (ZZŻM)

Opis wybranych działań niepożądanych

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Reumatoidalne zapalenie stawów

W dużym (N = 4362), randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania ŻChZZ była większa i zależna od dawki u pacjentów leczonych tofacytynibem niż u pacjentów leczonych inhibitorami TNF (patrz punkt 5.1). Większość tych zdarzeń miała ciężki przebieg, a niektóre z nich zakończyły się zgonem. Częstość występowania (95% CI) ZP u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorami TNF wyniosła odpowiednio 0,17 (0,08–0,33), 0,50 (0,32–0,74) i 0,06 (0,01–0,17) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat. W porównaniu z grupą leczoną inhibitorami TNF współczynnik ryzyka (HR) dla ZP wyniósł

odpowiednio 2,93 (0,79–10,83) i 8,26 (2,49–27,43) dla tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). Wśród pacjentów leczonych tofacytynibem, u których zaobserwowano ZP, większość (97%) miała czynniki ryzyka ŻChZZ.

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.

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).

W dużym (N= 4362), randomizowanym badaniu klinicznym, oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów

leczonych tofacytynibem zaobserwowano zwiększoną, zależną od dawki, częstość występowania ciężkich zakażeń, w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorami TNF (patrz punkt 4.4).

Częstość (95% CI) ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitorami TNF wyniosła odpowiednio 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) i 2,44 (2,02; 2,92) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat. W porównaniu z grupą leczoną inhibitorami TNF współczynnik ryzyka (HR) dla ciężkich zakażeń wyniósł odpowiednio 1,17 (0,92; 1,50) i 1,48 (1,17; 1,87) dla tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i dla tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

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).

W dużym (N=4362), randomizowanym badaniu klinicznym, oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat i starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania półpaśca była większa u pacjentów leczonych tofacytynibem niż u pacjentów leczonych inhibitorami TNF. Częstość występowania (95% CI) półpaśca u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitory TNF wyniosła odpowiednio 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) i 1,18 (0,90; 1,52) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat.

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).

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).

Badania enzymów wątrobowych

Potwierdzone zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, trzykrotnie przekraczające górną granicę normy (3 × 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 $3 \times$ 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 $3 \times$ GGN. W badaniu aktywność AspAT $3 \times$ 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 $3 \times$ 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 $3 \times$ 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 $3 \times$ 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 $3 \times$ 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 $3 \times$ 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 $3 \times$ GGN obserwowano u $< 1,0\%$ pacjentów w obu grupach otrzymujących tofacytynib w dawkach 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę.

W dużym ($N=4362$), randomizowanym badaniu klinicznym, oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat i starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwiększenie aktywności AlAT o wartość większą lub równą $3 \times$ GGN obserwowano u 6,01%, 6,54% oraz 3,77% pacjentów, którzy otrzymywali odpowiednio tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitory TNF. Zwiększenie aktywności AspAT o wartość większą lub równą $3 \times$ GGN obserwowano odpowiednio u 3,21%, 4,57% i 2,38% pacjentów, którzy otrzymywali odpowiednio tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitory TNF.

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 dużym (N=4362), randomizowanym badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zmiany w parametrach lipidowych zaobserwowane od początku badania do 24. miesiąca podsumowano poniżej:

- Średnia wartość cholesterolu LDL w 12. miesiącu zwiększyła się odpowiednio o 13,80%, 17,04% i 5,50% u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitor TNF. W 24. miesiącu wartość ta zwiększyła się odpowiednio o 12,71%, 18,14% i 3,64%,
- Średnia wartość cholesterolu HDL w 12. miesiącu zwiększyła się odpowiednio o 11,71%, 13,63% i 2,82% u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz inhibitor TNF. W 24. miesiącu wartość ta zwiększyła się odpowiednio o 11,58%, 13,54% i 1,42%.

Zawał mięśnia sercowego

Reumatoidalne zapalenie stawów

W szeroko zakrojonym (N=4362) randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania (95% CI) zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego podczas stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorów TNF wynosiła odpowiednio 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) i 0,16 (0,07; 0,31) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat. U pacjentów leczonych tofacytynibem wystąpiło kilka przypadków zawału mięśnia sercowego zakończonych zgonem, podobnie jak u pacjentów leczonych inhibitorami TNF (patrz punkty 4.4 i 5.1). Podczas badania konieczna była obserwacja co najmniej 1500 pacjentów przez 3 lata.

Reumatoidalne zapalenie stawów

W szeroko zakrojonym (N=4362) randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania (95% CI) raka płuca podczas stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorów TNF wynosiła odpowiednio 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) i 0,13 (0,05; 0,26) pacjenta na 100 pacjentolat (patrz punkty 4.4 i 5.1). Podczas badania konieczna była obserwacja co najmniej 1500 pacjentów przez 3 lata.

Częstość występowania (95% CI) chłoniaka podczas stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorów TNF wynosiła odpowiednio 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) i 0,02 (0,00; 0,10) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i młodzieńcze ŁZS

Działania niepożądane u pacjentów z MIZS w programie badań klinicznych pokrywały się pod względem rodzaju i częstości występowania z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u dorosłych pacjentów z RZS, z wyjątkiem niektórych zakażeń (grypa, zapalenie gardła, zapalenie zatok, zakażenie wirusowe) oraz zaburzeń żołądka i jelit lub zaburzeń ogólnych (ból brzucha, nudności, wymioty, gorączka, ból głowy, kaszel), które występowały częściej u dzieci i młodzieży z MIZS. Najczęstszym lekiem stosowanym w skojarzeniu z csDMARD był MTX (w 1. dniu 156 ze 157 pacjentów stosujących csDMARD przyjęło MTX). Brak wystarczających danych dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w skojarzeniu z innymi csDMARD.

Zakażenia

W podwójnie zaślepionej części głównego badania III fazy (badanie JIA-I) zakażenia były najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (44,3%). Zakażenia miały na ogół nasilenie łagodne do umiarkowanego.

W zintegrowanej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, u 7 pacjentów w trakcie leczenia tofacytynibem w okresie sprawozdawczym (do 28 dni po podaniu ostatniej dawki badanego produktu leczniczego) wystąpiły ciężkie zakażenia, co odpowiada współczynnikowi zapadalności na ciężkie zakażenia wynoszącemu 1,92 pacjenta na 100 pacjentolat: zapalenie płuc, ropień zewnątrzoponowy (z towarzyszącym zapaleniem zatok i ropniem podokostnowym), torbiel włosowa, zapalenie wyrostka robaczkowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek, ropień zlokalizowany w okolicy kończyn i zakażenie dróg moczowych.

W zintegrowanej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, u 3 pacjentów w okresie sprawozdawczym wystąpił półpasiec o przebiegu nieciężkim, co odpowiada współczynnikowi zapadalności wynoszącemu 0,82 pacjenta na 100 pacjentolat. U jednego (1) dodatkowego pacjenta poza okresem sprawozdawczym wystąpił półpasiec o przebiegu ciężkim.

Zaburzenia wątroby

Jednym z kryteriów kwalifikacji do badania głównego dotyczącego MIZS był wynik aktywności AspAT i AlAT mieszczący się poniżej 1,5-krotności górnej granicy normy. W zintegrowanej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, u 2 pacjentów wynik aktywności AlAT podczas 2 kolejnych wizyt był ≥ 3 -krotność GGN. Żadne z tych zdarzeń nie spełniało kryteriów zgodnych z regułą Hy'a. Obaj pacjenci byli poddawani jednocześnie podstawowemu leczeniu MTX, a każde z tych zdarzeń ustąpiło po przerwaniu stosowania MTX i zaprzestaniu leczenia tofacytynibem.

Badania laboratoryjne

Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z MIZS w programie badań klinicznych pokrywały się ze zmianami obserwowanymi u dorosłych pacjentów z RZS. Jednym z kryteriów kwalifikacji do badania głównego dotyczącego MIZS był wynik liczby płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³. W związku z tym nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z MIZS, u których przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem liczba płytek krwi wynosiła $< 100\ 000$ komórek/mm³.

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, inhibitory kinazy janusowej (JAK), kod ATC: L04AF01.

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 przerywania 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+ zmniejszała 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 przerwaniu 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 przerwania 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 herpeswirusy. 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 standardowych dawkach produktu przeciwwirusowego 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

Odpowiedź kliniczna

Program badań klinicznych III fazy dotyczących stosowania tofacytynibu w leczeniu MIZS składał się z jednego zakończonego badania III fazy [badanie MIZS-I (A3921104)] i jednego trwającego długoterminowego badania przedłużonego (LTE, ang. long-term extension) (A3921145). Do badań tych włączono następujące podgrupy pacjentów z MIZS: pacjentów z zapaleniem wielostawowym z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-), pacjentów z

rozszerzającym zapaleniem nielicznostawowym oraz pacjentów z ogólnoustrojowym MIZS z czynną postacią zapalenia stawów, ale bez aktualnych objawów ogólnoustrojowych (dane uzyskane w tych podgrupach określono jako zbiór danych dotyczących wielostawowego MIZS), a także dwie oddzielne podgrupy: pacjentów z młodzieńczym ŁZS oraz pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. enthesitis-related arthritis). Jednakże do populacji, w której oceniano skuteczność w leczeniu wielostawowego MIZS, włączono wyłącznie pacjentów z zapaleniem wielostawowym z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-), albo pacjentów z rozszerzającym zapaleniem nielicznostawowym; w podgrupie pacjentów z ogólnoustrojowym MIZS z czynną postacią zapalenia stawów, ale bez aktualnych objawów ogólnoustrojowych uzyskano niejednoznaczne wyniki. Pacjenci z młodzieńczym ŁZS zostali uwzględnieni jako oddzielna podgrupa, w której oceniano skuteczność, natomiast pacjentów z ERA nie uwzględniono w analizie skuteczności.

Wszyscy pacjenci kwalifikujący się do badania JIA-I otrzymywali tofacytynib w postaci tabletek powlekanych podawany w dawce 5 mg dwa razy na dobę metodą otwartej próby lub tofacytynib w postaci roztworu doustnego w dawce równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej dwa razy na dobę przez 18 tygodni (faza początkowa). Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź co najmniej ACR30 w leczeniu MIZS pod koniec fazy prowadzonej metodą otwartej próby, zostali zrandomizowani (w stosunku 1:1) do grupy aktywnie leczonej tofacytynibem w postaci tabletek powlekanych w dawce 5 mg lub tofacytynibem w postaci roztworu doustnego, albo do grupy otrzymującej placebo w 26-tygodniowej fazie badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi ACR30 w leczeniu MIZS pod koniec fazy początkowej prowadzonej metodą otwartej próby lub u których wystąpił pojedynczy epizod zaostrzenia choroby w dowolnym momencie badania, zostali wykluczeni z udziału w badaniu. Łącznie do fazy początkowej prowadzonej metodą otwartej próby włączono 225 pacjentów. Spośród tych pacjentów, 173 (76,9%) kwalifikowało się do randomizacji do fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, do grupy aktywnie leczonej tofacytynibem w postaci tabletek powlekanych w dawce 5 mg lub tofacytynibem w postaci roztworu doustnego w dawce równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej dwa razy na dobę (n=88), albo do grupy otrzymującej placebo (n=85). Pięćdziesięciu ośmiu (65,9%) pacjentów w grupie leczonej tofacytynibem i 58 (68,2%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo przyjmowało MTX podczas fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, co było dozwolone, ale nie było wymagane w protokole.

Stu trzydziestu trzech pacjentów z wielostawowym MIZS (z zapaleniem wielostawowym z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-), lub z rozszerzającym zapaleniem nielicznostawowym) oraz 15 pacjentów z młodzieńczym ŁZS zrandomizowano do fazy badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i uwzględniono w przedstawionych poniżej analizach skuteczności.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniu JIA-I zaostrzenie choroby w 44. tygodniu wystąpiło u znacznie mniejszego odsetka pacjentów z wielostawowym MIZS leczonych tofacytynibem w postaci tabletek powlekanych, podawanego w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub tofacytynibem w postaci roztworu doustnego w dawce równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej dwa razy na dobę, w porównaniu z pacjentami z wielostawowym MIZS, którym podawano placebo. U znacznie większego odsetka pacjentów z wielostawowym MIZS leczonych tofacytynibem w postaci tabletek powlekanych 5 mg lub tofacytynibem w postaci roztworu doustnego uzyskano odpowiedzi ACR 30, 50 i 70 w leczeniu MIZS w 44. tygodniu, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (tabela 8).

Wyniki dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby oraz odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedzi ACR 30, 50 i 70 w leczeniu MIZS, były lepsze w grupie leczonej tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę niż w grupie otrzymującej placebo w następujących podtypach MIZS: zapalenia wielostawowego RF+, zapalenia wielostawowego RF-, rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego oraz młodzieńczego ŁZS i pokrywały się z wynikami uzyskanymi dla całej populacji.

Wyniki dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby, oraz odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedzi ACR 30, 50 i 70 w leczeniu MIZS, były lepsze w grupie pacjentów z wielostawowym MIZS leczonym tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z MTX w 1. dniu [n=101 (76%)] oraz tofacytynibem w monoterapii [n=32 (24%)] niż w grupie otrzymującej placebo. Ponadto wyniki dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby, oraz odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedzi ACR30, 50 i 70 w leczeniu MIZS, biorąc pod uwagę pacjentów z wielostawowym MIZS leczonych wcześniej bDMARD [n=39 (29%)] i nieleczonych wcześniej bDMARD [n=94 (71%)], były również lepsze w grupie pacjentów otrzymującej tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniu JIA-I, w 2. tygodniu fazy początkowej prowadzonej metodą otwartej próby, odsetek pacjentów z wielostawowym MIZS, u których uzyskano odpowiedź ACR30 w leczeniu MIZS, wyniósł 45,03%.

Tabela 8: Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności u pacjentów z wielostawowym MIZS w 44. tygodniu* w badaniu JIA-I (wszystkie wartości $p < 0,05$)

Pierwszorzędowy punkt końcowy (monitorowany pod kątem błędu pierwszego rodzaju)	Grupa poddawana leczeniu	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby	Różnica (%) względem placebo (95% CI)
Wystąpienie zaostrzenia choroby	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę (N=67)	28%	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Placebo (N=66)	53%	
Drugorzędowy punkt końcowy (monitorowany pod kątem błędu pierwszego rodzaju)	Grupa poddawana leczeniu	Odsetek odpowiedzi	Różnica (%) względem placebo (95% CI)
ACR30 w leczeniu MIZS	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę (N=67)	72%	24,7 (8,50; 40,8)
	Placebo (N=66)	47%	
ACR50 w leczeniu MIZS	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę (N=67)	67%	20,2 (3,72; 36,7)
	Placebo (N=66)	47%	
ACR70 w leczeniu MIZS	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę (N=67)	55%	17,4 (0,65; 34,0)
	Placebo (N=66)	38%	

Drugorzędowy punkt końcowy (monitorowany pod kątem błędu pierwszego rodzaju)	Grupa poddawana leczeniu	Średnia wyliczona metodą LS (SEM)	Różnica (%) względem placebo (95% CI)
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej we wskaźniku niepełnosprawności CHAQ w fazie badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę (N=67; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Placebo (N=66; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = American College of Rheumatology; CHAQ = Childhood Health Assessment Questionnaire; CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*); n = liczba pacjentów, u których występowały objawy podczas wizyty; N = całkowita liczba pacjentów; MIZS = młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; SEM = błąd standardowy średniej (ang. *standard error of the mean*)

* 26-tygodniowa faza prowadzona metodą podwójnie ślepej próby trwała od 18. tygodnia do 44. tygodnia włącznie, z uwzględnieniem dnia randomizacji i po nim.

Punkty końcowe monitorowane pod kątem błędu pierwszego rodzaju są testowane w następującej kolejności: zaostrezenie choroby, ACR50 w leczeniu MIZS, ACR30 w leczeniu MIZS, ACR70 w leczeniu MIZS, wskaźnik niepełnosprawności CHAQ.

W badaniu JIA-I, w fazie prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, każdy z elementów składowych odpowiedzi ACR w leczeniu MIZS wykazywał znaczącą poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w fazie badania prowadzonej metodą otwartej próby (dzień 1.) w 24. tygodniu i 44. tygodniu u pacjentów z wielostawowym MIZS leczonych tofacytynibem w postaci roztworu doustnego w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub w dawce równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej dwa razy na dobę, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Ocena sprawności fizycznej i jakości życia związana ze stanem zdrowia

Zmiany w poziomie sprawności fizycznej w badaniu JIA-I mierzono za pomocą wskaźnika niepełnosprawności CHAQ. Średnia zmiana w wynikach wskaźnika niepełnosprawności CHAQ w 44. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej w fazie prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z wielostawowym MIZS była znacząco mniejsza w grupie pacjentów leczonych tofacytynibem w postaci tabletek powlekanych w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub tofacytynibem w postaci roztworu doustnego w dawce równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej dwa razy na dobę, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (tabela 8). Średnią zmianę w wynikach wskaźnika niepełnosprawności CHAQ w stosunku do wartości wyjściowej w fazie prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby przypisano na korzyść tofacytynibu podawanego w dawce 5 mg dwa razy na dobę w porównaniu z placebo w leczeniu następujących podtypów MIZS: zapalenia wielostawowego RF+, zapalenia wielostawowego RF-, rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego oraz młodzieńczego ŁZS. Wyniki te pokrywały się z wynikami uzyskanymi dla całej badanej populacji.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z RZS

Badanie ORAL Surveillance (A3921133) było szeroko zakrojonym (N = 4362) badaniem klinicznym z randomizacją i aktywną grupą kontrolną, prowadzonym w celu oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (do czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych zalicza się: aktualne palenie tytoniu, rozpoznane nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przedwczesna choroba niedokrwienna serca w wywiadzie rodzinnym, choroba wieńcowa w wywiadzie, w tym przebyty zabieg rewaskularyzacji, pomostowanie tętnic wieńcowych, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, niestabilna dławica piersiowa, ostry zespół wieńcowy i występowanie zmian pozastawowych związanych z RZS, np. guzków reumatoidalnych, zespołu Sjögrena, niedokrwistości chorób przewlekłych, objawów ze strony płuc). U większości (ponad 90%) pacjentów leczonych tofacytynibem, którzy wówczas lub w przeszłości palili tytoń, okres palenia wynosił ponad 10 lat,

a jego mediana odpowiednio 35,0 i 39,0 lat. Pacjenci musieli przyjmować stałą dawkę metotreksatu na początku badania; w trakcie badania dozwolone było dostosowanie dawki.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do grupy otwartej otrzymującej tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub inhibitor TNF (inhibitorem TNF był albo etanercept podawany w dawce 50 mg raz na tydzień, albo adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień). Pierwszorzędowe punkty końcowe to: stwierdzone nowotwory złośliwe [z wyłączeniem niemelanocytowych nowotworów skóry (NMSC)] i stwierdzone poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE); łączna częstość występowania i statystyczna ocena punktów końcowych były zaślepione. Było to badanie oparte na zdarzeniach. Jednym z wymogów prowadzenia tego badania była obserwacja co najmniej 1500 pacjentów przez okres 3 lat. Leczenie tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę w ramach badania przerwano z powodu zależnego od dawki zwiększonego ryzyka żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), a pacjentom z tej grupy badania zmieniono dawkę na 5 mg dwa razy na dobę. W przypadku pacjentów z grupy leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę dane zebrane przed zmianą i po zmianie dawki zostały przeanalizowane w ich pierwotnie randomizowanej grupie leczenia.

Badanie nie spełniło kryterium „non-inferiority” dla głównego porównania skojarzonych dawek tofacytynibu z inhibitorem TNF, ponieważ górna granica 95% CI dla HR przekroczyła wcześniej określone kryterium „non-inferiority” o wartości 1,8 dla ocenianych MACE i ocenianych nowotworów złośliwych, z wyjątkiem NMSC.

Wyniki dla rozpoznanych przypadków MACE, rozpoznanych nowotworów złośliwych z wyjątkiem NMSC i wybranych innych zdarzeń przedstawiono poniżej.

MACE (w tym zawał mięśnia sercowego) oraz żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano zwiększenie, w porównaniu z leczeniem inhibitorem TNF, częstości występowania niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego. U pacjentów leczonych tofacytynibem zaobserwowano zwiększoną, zależną od dawki, częstość ŻChZZ w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorem TNF (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 9: Częstość występowania i współczynnik ryzyka dla MACE, zawału mięśnia sercowego i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

	Tofacytynib, 5 mg dwa razy na dobę	Tofacytynib, 10 mg dwa razy na dobę^a	Wszystkie dawki tofacytynibu^b	Inhibitor TNF (TNFi)
MACE^c				
IR (95% CI) na 100 PY	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (95% CI) vs TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
MI ze skutkiem śmiertelnym^c				
IR (95% CI) na 100PY	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
MI bez skutku śmiertelnego^c				
IR (95% CI) na 100 PY	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (95% CI) vs TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
ŻChZZ^d				
IR (95% CI) na 100 PY	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95% CI) vs TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
ZP^d				
IR (95% CI) na 100 PY	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
ZŻG^d				
IR (95% CI) na 100 PY	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (95% CI) vs TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

^a Grupa leczona tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę obejmuje dane od pacjentów, u których w wyniku modyfikacji badania zmieniono leczenie tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę na tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

^b Łącznie tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

^c Na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni od przerywania leczenia.

^d Na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub w ciągu 28 dni od przerywania leczenia.

Skróty: MACE = poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, MI = zawał mięśnia sercowego, ŻChZZ = żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, ZP = zatorowość płucna, ZŻG = zakrzepica żył głębokich, TNF = czynnik martwicy nowotworu, IR = częstość występowania, HR = współczynnik ryzyka, CI = przedział ufności, PY = pacjentolata, Inf = nieskończoność

Następujące czynniki predykcyjne rozwoju zawału mięśnia sercowego (ze skutkiem śmiertelnym i bez skutku śmiertelnego) zidentyfikowano z zastosowaniem modelu wielozmiennego Coxa z selekcją wsteczną: wiek ≥ 65 lat, płeć męska, palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości, cukrzyca w wywiadzie oraz choroba wieńcowa w wywiadzie (która obejmuje zawał mięśnia sercowego, chorobę wieńcową, stabilną dusznicę bolesną lub zabiegi w obszarze tętnic wieńcowych) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych tofacytynibem zaobserwowano zwiększenie, w porównaniu do leczenia inhibitorem TNF, występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem NMSC, zwłaszcza raka płuca i chłoniaka, oraz zwiększenie częstości występowania NMSC.

Tabela 10: Częstość występowania i współczynnik ryzyka dla nowotworów złośliwych^a

	Tofacytynib, 5 mg dwa razy na dobę	Tofacytynib, 10 mg dwa razy na dobę^b	Wszystkie dawki tofacytynibu^c	Inhibitor TNF (TNFi)
Nowotwory złośliwe z wyjątkiem NMSC				
IR (95% CI) na 100 PY	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (95% CI) vs TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Rak płuca				
IR (95% CI) na 100 PY	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (95% CI) vs TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Chłoniak				
IR (95% CI) na 100 PY	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (95% CI) vs TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
NMSC				
IR (95% CI) na 100 PY	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (95% CI) vs TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

^a Dla nowotworów złośliwych, z wyjątkiem NMSC, raka płuca i chłoniaka, na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub po jego przerwaniu aż do końca badania. Dla NMSC na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub w ciągu 28 dni od przerwania leczenia.

^b Grupa leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę obejmuje dane od pacjentów, u których w wyniku modyfikacji badania zmieniono leczenie tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę na tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

^c Skojarzone leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

Skróty: NMSC = niemelanocytowy nowotwór skóry, TNF = czynnik martwicy nowotworu, IR = częstość występowania, HR = współczynnik ryzyka, CI = przedział ufności, PY = pacjentolata

Zidentyfikowano następujące czynniki predykcyjne rozwoju nowotworów złośliwych, z wyjątkiem NMSC, z zastosowaniem modelu wielozmiennego Coxa z selekcją wsteczną: wiek ≥ 65 lat oraz palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Śmiertelność

U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano większą śmiertelność niż u pacjentów leczonych inhibitorami TNF. Śmiertelność była głównie spowodowana zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, zakażeniami i nowotworami złośliwymi.

Tabela 11: Częstość występowania i współczynnik ryzyka dla śmiertelności^a

	Tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę	Tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę^b	Tofacytynib w dowolnej dawce^c	Inhibitor TNF (TNFi)
Zgon (z dowolnej przyczyny)				
IR (95% CI) na 100 PY	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95% CI) vs TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Zakażenia zakończone zgonem				
IR (95% CI) na 100 PY	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Zdarzenia sercowo- naczyniowe zakończone zgonem				
IR (95% CI) na 100 PY	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95% CI) vs TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Nowotwory złośliwe zakończone zgonem				
IR (95% CI) na 100 PY	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95% CI) vs TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub w ciągu 28 dni od przerwania leczenia

^b Grupa leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę obejmuje dane od pacjentów, którzy w wyniku modyfikacji badania przeszli z tofacytynibu 10 mg dwa razy na dobę na tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę.

^c Łącznie tofacytynib 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynib 10 mg dwa razy na dobę

Skróty: TNF = czynnik martwicy nowotworu, IR = częstość występowania, HR = współczynnik ryzyka, CI = przedział ufności, PY = pacjentolata, Inf = nieskończoność

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 osiągane 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-glikoproteina. 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 przypadało 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 przewiduje 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. Badania *in vitro* wskazują, że tofacytynib w klinicznie istotnych stężeniach jest substratem MDR1, natomiast nie jest substratem białka oporności raka piersi (BCRP), OATP1B1/1B3 ani OCT1/2.

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.

Interakcje

Tofacytynib nie jest inhibitorem ani induktorem izoenzymów CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4) i nie jest inhibitorem izoenzymów UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ani UGT2B7). Tofacytynib nie jest inhibitorem MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ani MRP w klinicznie istotnych stężeniach.

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej opartej na wynikach uzyskanych zarówno dla tofacytynibu w postaci tabletek powlekanych, podawanego w dawce 5 mg dwa razy na dobę, jak i tofacytynibu w postaci roztworu doustnego w dawce równoważnej, wyliczonej na podstawie masy ciała, podawanej dwa razy na dobę, wykazano, że klirens i objętość dystrybucji tofacytynibu zmniejszały się wraz ze zmniejszaniem masy ciała u pacjentów z MIZS. Dostępne dane wskazują, że nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na tofacytynib (AUC) w zależności od wieku, rasy, płci, typu pacjenta lub nasilenia objawów choroby na początku badania. Zmienność międzyosobniczą (% współczynnik zmienności) w (AUC) oszacowano na około 24%.

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 transgenicznym 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

lecniczego w surowicy występujące po 1 do 8 godzinach od podania dawki. W badaniach przeprowadzonych na młodych szczurach i małpach nie stwierdzono związanego ze stosowaniem tofacytynibu wpływu na rozwój kości ani u samców, ani u samic, przy ekspozycji podobnej do uzyskiwanej po podaniu zatwierdzonych dawek u ludzi.

W badaniach prowadzonych na młodych zwierzętach nie uzyskano żadnych obserwacji związanych ze stosowaniem tofacytynibu, które sugerowałyby większą wrażliwość populacji młodych osobników w porównaniu z dorosłymi osobnikami. W badaniu dotyczącym płodności młodych szczurów nie stwierdzono toksyczności rozwojowej, szkodliwego wpływu na dojrzewanie płciowe ani toksycznego wpływu na reprodukcję (zdolność kojarzenia się w pary i płodność) po osiągnięciu dojrzałości płciowej. W jednomiesięcznym badaniu prowadzonym na młodych szczurach i 39-tygodniowym badaniu prowadzonym na młodych małpach zaobserwowano, że stosowanie tofacytynibu wpływa na parametry immunologiczne i hematologiczne w sposób zgodny z hamowaniem aktywności JAK1/3 i JAK2. Te działania niepożądane były odwracalne i pokrywały się z działaniami obserwowanymi również u dorosłych zwierząt przy podobnej ekspozycji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aromat winogronowy [zawierający glikol propylenowy (E1520), glicerynę (E422) i naturalne aromaty]

Kwas chlorowodorowy

Kwas mlekowy (E270)

Woda oczyszczona

Sodu benzoesan (E211)

Sukraloza (E955)

Ksylitol (E967)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu

Wyrzucić po upływie 60 dni od pierwszego otwarcia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnej butelce i opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe butelki z HDPE o pojemności 250 ml, zawierające 240 ml roztworu doustnego, z zabezpieczającym przed dostępem dzieci, polipropylenowym zamknięciem z wkładką z PP, uszczelnioną indukcyjnie uszczelką z folii aluminiowej, oraz strzykawkę doustną o pojemności 5 ml z podziałką 3,2 ml, 4 ml i 5 ml.

System zamykania pojemnika wyposażony jest również w nasadkę typu Press-In Bottle Adapter (PIBA) z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE).

Wielkość opakowania: każde opakowanie zawiera jedną butelkę, jedną nasadkę typu Press-In Bottle Adapter (PIBA) i jedną strzykawkę doustną z podziałką.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1178/015

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 marca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI 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. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

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 (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego 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 LUB 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. Podmiot odpowiedzialny zagwarantuje, że w każdym Państwie Członkowskim, w którym XELJANZ został wprowadzony do obrotu, osobom należącym do fachowego personelu medycznego, które zamierzają przepisywać XELJANZ, zostanie udostępniony pakiet edukacyjny.

Głównym celem programu jest zwiększenie świadomości dotyczącej ryzyka stosowania produktu, szczególnie w odniesieniu do ciężkich infekcji, żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych [zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP)], ryzyka sercowo-naczyniowego (z wyłączeniem zawału mięśnia sercowego), zawału mięśnia sercowego, półpaśca, gruźlicy i innych zakażeń oportunistycznych, nowotworów złośliwych (w tym chłoniaka i raka płuca), 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 dotyczące populacji będącej w grupie zwiększonego ryzyka ŻChZZ, ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym zawału mięśnia sercowego oraz nowotworów złośliwych (w tym chłoniaka i raka płuca)
 - Szczegółowe informacje dotyczące stosowania produktu XELJANZ u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, w tym informacje dotyczące szczególnych zagrożeń w tej populacji (np. ciężkich zakażeń, zawału mięśnia sercowego, nowotworu złośliwego, zgonu z dowolnej przyczyny) oraz szczegółowe informacje dotyczące minimalizowania ryzyka stosowania tofacytynibu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w praktyce klinicznej, tj. zalecenie, że tofacytynib należy stosować u pacjentów w wieku 65 lat i starszych tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia
 - Szczegółowe informacje o tym jak minimalizować ryzyko stosowania omówione w aRMM poprzez odpowiednie monitorowanie i leczenie (np. kto może otrzymać ten produkt, co robić, czego nie robić, kogo najprawdopodobniej będzie dotyczyć zgodnie z różnymi scenariuszami, kiedy ograniczyć lub przerwać stosowanie, jak podawać lek, kiedy zwiększyć/zmniejszyć dawkę zgodnie z wynikami badań laboratoryjnych, objawy przedmiotowe i podmiotowe)
 - Szczegółowe informacje o tym jak minimalizować ryzyko ŻChZZ, ryzyko sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego oraz nowotwory złośliwe (w tym chłoniak, rak płuca i NMSC) w praktyce klinicznej, tj.:
 - ŻChZZ: Tofacytynib należy stosować ostrożnie u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ.
 - MACE i zawał mięśnia sercowego: u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów palących tytoń obecnie lub długotrwale w przeszłości oraz pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie lub innymi czynnikami

ryzyka sercowo-naczyniowego tofacytynib należy stosować wyłącznie w sytuacji, gdy nie można zapewnić im odpowiedniej alternatywnej metody leczenia

- Nowotwory złośliwe: u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów palących tytoń obecnie lub długotrwale w przeszłości oraz pacjentów z innymi czynnikami ryzyka nowotworów złośliwych (np. u których występuje lub występował nowotwór złośliwy inny niż skutecznie leczony niemelanocytowy rak skóry) tofacytynib należy stosować wyłącznie w sytuacji, gdy nie można zapewnić im odpowiedniej alternatywnej metody leczenia
- Dawkowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z WZJG: nie zaleca się tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z WZJG ze znanymi czynnikami ryzyka ŻChZZ, MACE i nowotworów złośliwych, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywnej metody leczenia

- Kluczowe informacje do przekazania pacjentom podczas wizyty
- Instrukcje jak postępować w przypadku wystąpienia działań niepożądanych
- Informacje dotyczące rejestrów BSRBR, ARTIS, RABBIT, BIODABASER, rejestrów WZJG oraz rejestrów wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów, a także ważności uczestnictwa w nich
- Szczepienia, które należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ zaleca się, aby z tofacytynibem jednocześnie nie podawać szczepionek żywych

• **Lista kontrolna dla lekarza** powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- Listę badań, które należy przeprowadzić na początku i w trakcie leczenia
- Szczepienia, które należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia
- Potwierdzenie, że pacjentka została poinformowana i rozumie, że stosowanie tofacytynibu jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią, a kobiety, które są zdolne do zajścia w ciążę, powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia tofacytynibem i przez co najmniej 4 tygodnie po przyjęciu jego ostatniej dawki
- Informację, że należy omówić z pacjentem korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem tofacytynibu oraz że pacjentowi należy przekazać „Kartę ostrzeżeń dla pacjenta” i omówić z nim jej treść
- Współistniejące choroby wymagające szczególnej ostrożności w trakcie podawania leku Xeljanz oraz choroby, w których nie należy stosować leku Xeljanz
- Wytyczne dotyczące sposobu minimalizacji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału mięśnia sercowego oraz nowotworów złośliwych (w tym chłoniaka, raka płuca i NMSC), tj.:
 - MACE i zawał mięśnia sercowego: u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów palących tytoń obecnie lub długotrwale w przeszłości oraz pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego tofacytynib należy stosować wyłącznie w sytuacji, gdy nie można zapewnić im odpowiedniej alternatywnej metody leczenia
 - Nowotwory złośliwe: u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów palących tytoń obecnie lub długotrwale w przeszłości oraz pacjentów z innymi czynnikami ryzyka nowotworów złośliwych (np. u których występuje lub występował nowotwór złośliwy inny niż skutecznie leczony niemelanocytowy rak skóry) tofacytynib należy stosować wyłącznie w sytuacji, gdy nie można zapewnić im odpowiedniej alternatywnej metody leczenia
- Wytyczne, że u pacjentów w wieku 65 lat i starszych tofacytynib należy stosować wyłącznie w sytuacji, gdy nie można zapewnić im odpowiedniej alternatywnej metody leczenia
- 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 zgonu z dowolnej przyczyny, infekcji, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [zakrzepicy żył głębokich (ŻŻG) i zatorowości płucnej (ZP)], ryzyka sercowo-naczyniowego (z wyłączeniem zawału mięśnia sercowego), zawału mięśnia sercowego, półpaśca, gruźlicy i innych zakażeń oportunistycznych, nowotworów złośliwych (w tym chłoniaka i raka płuca), 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 sytuacje wymagające nagłej pomocy medycznej
 - Leczenie produktem Xeljanz może zwiększać ryzyko zakażeń, nowotworów złośliwych (w tym raka płuca i chłoniaka) i niemelanocytowego raka skóry
 - Informację, że pacjenci powinni poinformować lekarza, jeżeli planują szczepienie lub zajście w ciążę
 - Objawy następujących zagrożeń i (lub) informacje kiedy należy szukać pomocy lekarza: infekcje, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa [zakrzepica żył głębokich (ZŻG) i zatorowość płucna (ZP)], zawał mięśnia sercowego, reaktywacja półpaśca, nowotwory złośliwe (w tym rak płuca i chłoniak), niemelanocytowy 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, 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
 - Instrukcję użycia

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 tabletka zawiera 5 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera inne substancje pomocnicze, w tym laktozę. Szczegółowe informacje, patrz ulotka.

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 tabletka zawiera 5 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera inne substancje pomocnicze, w tym laktozę. Szczegółowe informacje, patrz ulotka.

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

Nie połykać środka osuszającego.

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 tabletka zawiera 10 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera inne substancje pomocnicze, w tym laktozę. Szczegółowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych
112 tabletek powlekanych
182 tabletki 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 tabletka zawiera 10 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera inne substancje pomocnicze, w tym laktozę. Szczegółowe informacje, patrz ulotka.

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

Nie połykać środka osuszającego.

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

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 11 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XELJANZ 11 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
tofacytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 11 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera inne substancje pomocnicze, w tym sorbitol (E420). Szczegółowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
91 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Nie rozkruszać, nie dzielić, nie żuć.

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

Raz na dobę.

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/1/17/1178/012 28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/17/1178/013 91 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

XELJANZ 11 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 11 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XELJANZ 11 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
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 11 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XELJANZ 11 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
tofacytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 11 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera inne substancje pomocnicze, w tym sorbitol (E420). Szczegółowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
2 środki osuszające w postaci żelu krzemionkowego

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Nie rozkruszać, nie dzielić, nie żuć.

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

Raz na dobę
Nie połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO 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/1/17/1178/010 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/17/1178/011 90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

XELJANZ 11 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 BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XELJANZ 1 mg/ml roztwór doustny
tofacytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 1 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera glikol propylenowy (E1520), benzoesan sodu (E211). Szczegółowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny 240 ml

Jedna butelka roztworu doustnego, jedna nasadka typu Press-In Bottle Adapter (PIBA) oraz jedna strzykawka doustna z podziałką

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)
Wyrzucić po upływie 60 dni od pierwszego otwarcia.
Data otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce i opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1178/015

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

XELJANZ 1 mg/ml

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 WEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XELJANZ 1 mg/ml roztwór doustny
tofacytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 1 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera glikol propylenowy (E1520), benzoesan sodu (E211). Szczegółowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny 240 ml

Jedna butelka roztworu doustnego, jedna nasadka typu Press-In Bottle Adapter (PIBA) oraz jedna strzykawka doustna z podziałką

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

EXP

Wyrzucić po upływie 60 dni od pierwszego otwarcia.

Data otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce i opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1178/015

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

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

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 tofacytynib.

XELJANZ stosowany jest w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- reumatoidalnego zapalenia stawów,
- łuszczycowego zapalenia stawów,
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa,
- wielostawowego młodzieńczego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów.

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 dorosłych pacjentów z chorobą zwaną 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.

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

XELJANZ stosowany jest w leczeniu schorzenia nazywanego zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Jest to choroba zapalna kręgosłupa.

Jeśli u pacjenta występuje zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, to pacjent może najpierw otrzymać inne leki. Jeśli organizm pacjenta nie zareaguje wystarczająco dobrze na te leki, pacjent otrzyma lek XELJANZ. XELJANZ może pomóc zmniejszyć ból pleców i poprawić sprawność fizyczną. Efekty te mogą ułatwić codzienne czynności, a tym samym poprawić jakość życia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego. XELJANZ stosowany jest u dorosłych pacjentów 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.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów

XELJANZ stosowany jest w leczeniu czynnej postaci wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, choroby przewlekłej objawiającej się głównie bólem i obrzękiem stawów, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

XELJANZ stosowany jest również w leczeniu młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów, stanu zapalnego stawów, któremu często towarzyszy łuszczycą, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

XELJANZ może być stosowany jednocześnie z metotreksatem, gdy wcześniejsze leczenie wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów było niewystarczające lub nie było dobrze tolerowane. XELJANZ można również stosować w monoterapii u pacjentów, u których leczenie metotreksatem nie jest tolerowane lub nie jest zalecane.

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.

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 pacjent jest **w wieku 65 lat lub starszy**, jeśli u pacjenta występował **jakiegokolwiek nowotwór**, a także jeśli pacjent **obecnie pali lub w przeszłości palił wyroby tytoniowe**. Lek XELJANZ może zwiększać ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory. U pacjentów leczonych lekiem XELJANZ występowały nowotwory białych krwinek, rak płuca i inne nowotwory (takie jak rak piersi, rak skóry, 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 występuje **ryzyko złamań**, np. jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy, jest kobietą lub stosuje kortykosteroidy (np. prednizon);
- u pacjentów leczonych lekiem XELJANZ obserwowano przypadki **niemelanocytowego nowotworu skóry**. Lekarz może zalecić wykonywanie regularnych badań skóry w trakcie stosowania leku XELJANZ. O ewentualnym pojawieniu się nowych zmian skórnych w czasie leczenia lub po jego zakończeniu albo zmianie wyglądu istniejących zmian należy powiedzieć lekarzowi.
- 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, a także jeśli pacjent obecnie pali lub w przeszłości palił wyroby tytoniowe**.

Zgłaszano przypadki pacjentów leczonych lekiem XELJANZ, u których powstały **zakrzepy krwi** w płucach i żyłach. Lekarz oceni ryzyko tworzenia się zakrzepów krwi w płucach lub żyłach pacjenta i ustali, czy leczenie lekiem XELJANZ jest dla niego odpowiednie. Lekarz może zadecydować, że leczenie lekiem XELJANZ nie jest dla pacjenta właściwe, jeśli u pacjenta występowały problemy z tworzeniem się zakrzepów krwi w płucach i żyłach lub istnieje zwiększone ryzyko tworzenia się zakrzepów (na przykład jeśli pacjent ma znaczną nadwagę, choruje na nowotwór złośliwy, choroby serca, cukrzycę, przeżył zawał serca (w ciągu ostatnich 3 miesięcy), był niedawno poddany dużemu zabiegowi chirurgicznemu, stosuje hormonalne środki antykoncepcyjne i (lub) hormonalną terapię zastępczą, wykryto u niego lub jego bliskich krewnych wadę krzepnięcia krwi), jeśli jest w starszym wieku albo obecnie pali lub w przeszłości palił tytoń.

Należy bezzwłocznie powiedzieć lekarzowi:

- jeśli podczas przyjmowania leku XELJANZ u pacjenta wystąpi **nagła duszność lub trudności**

w oddychaniu, ból w klatce piersiowej lub ból w górnej części pleców, obrzęk nóg lub rąk, ból lub tkliwość nóg albo zaczerwienienie lub przebarwienie na nodze lub ręce, ponieważ mogą to być objawy zakrzepu w płucach lub żyłach.

- jeśli u pacjenta wystąpią **zaburzenia widzenia o ostrym przebiegu** (niewyraźne widzenie, częściowa lub całkowita utrata wzroku), ponieważ mogą być one objawem zakrzepów krwi w oczach.
- jeśli pacjent, partner/partnerka pacjenta lub jego opiekun zaobserwuje **nowo występujące silne bóle głowy**, którym mogą towarzyszyć nudności i wymioty, **omdlenia, zawroty głowy lub wrażenie bliskiego omdlenia, tymczasowe problemy ze wzrokiem, osłabienie po jednej stronie ciała, postępujące pogorszenie stanu psychicznego, drgawki lub utrata przytomności**, ponieważ mogą to być oznaki zakrzepów krwi w żyłach wokół mózgu.
- jeśli u pacjenta wystąpią **subiektywne lub obiektywne objawy zawału serca**, w tym silny ból lub ucisk w klatce piersiowej (mogący rozprzestrzeniać się na ramiona, żuchwę, szyję, plecy), duszność, zimny pot, oszołomienie lub nagłe zawroty głowy. U pacjentów leczonych lekiem XELJANZ zgłaszano choroby serca, w tym zawały. Lekarz oceni ryzyko choroby serca i ustali, czy stosowanie leku XELJANZ jest właściwe.
- jeśli pacjent, partner/partnerka pacjenta lub jego opiekun zaobserwuje **nowe objawy neurologiczne lub nasilenie istniejących**, w tym ogólne osłabienie mięśni, zaburzenia wzroku, zmiany myślenia, pamięci i orientacji, prowadzące do dezorientacji i zmian osobowości, należy natychmiast zwrócić się do lekarza, gdyż mogą to być objawy bardzo rzadkiego, ciężkiego zakażenia mózgu, zwanego postępującą leukoencefalopatią wieloogniskową (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*).

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 (neutrofili lub limfocytów) lub krwinek czerwonych (niedokrwistość).

Jeśli liczba krwinek białych (neutrofili 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, które niekiedy mogą być ciężkie. Jeśli pacjent zauważy u siebie jakiegokolwiek objawy zakażenia, należy natychmiast poinformować o nich lekarza.

Pacjenci w wieku 65 lat i starsi mogą być bardziej narażeni na wystąpienie zakażeń, zawału mięśnia sercowego i niektórych rodzajów raka. Lekarz może uznać, że lek XELJANZ nie jest odpowiedni dla pacjenta.

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

Bezpieczeństwo i korzyści ze stosowania leku XELJANZ u dzieci w wieku poniżej 2 lat 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.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje **cukrzyca** lub pacjent **przyjmuje leki przeciwcukrzycowe**. Lekarz zdecyduje, czy podczas stosowania tofacytynibu należy zmniejszyć dawkę leku przeciwcukrzycowego.

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 leki zawierające którąkolwiek z następujących substancji czynnych:

- antybiotyki, takie jak ryfampicyna, stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- flukonazol, ketokonazol, 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 i złamania 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

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek XELJANZ zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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. Nie należy przekraczać zalecanej dawki. 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.

Jeśli u pacjenta występuje reumatoidalne zapalenie stawów lub łuszczycowe zapalenie stawów, lekarz może zmienić XELJANZ w postaci tabletek powlekanych 5 mg dwa razy na dobę na lek XELJANZ w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 11 mg raz na dobę lub odwrotnie. Przyjmowanie leku XELJANZ w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę lub leku XELJANZ w postaci tabletek powlekanych dwa razy na dobę można rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej dawki którejkolwiek z tabletek. Nie należy samodzielnie zmieniać leku XELJANZ w postaci tabletek powlekanych na lek XELJANZ w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub odwrotnie. Taka zmiana musi być zalecona przez lekarza.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

- Zalecana dawka to 5 mg przyjmowane dwa razy na dobę.
- Lekarz może podjąć decyzję o zaprzestaniu stosowania leku XELJANZ, jeśli w ciągu 16 tygodni leczenie okaże się nieskuteczne.

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 podjąć decyzję o zwiększeniu dawki leku XELJANZ do 10 mg dwa razy na dobę, jeśli pacjent nie zareaguje wystarczająco na dawkę 5 mg dwa razy na dobę. Lekarz rozważy potencjalne zagrożenia, w tym ryzyko tworzenia się zakrzepów w płucach lub żyłach oraz potencjalne korzyści z leczenia dla pacjenta. Lekarz poinformuje pacjenta, czy ma to zastosowanie w jego przypadku.
- Jeśli leczenie zostanie przerwane, lekarz może podjąć decyzję o jego wznowieniu.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów

- Zalecana dawka u pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg to 5 mg dwa razy na dobę.

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

Tabletki tofacytynibu można rozkruszać i przyjmować z wodą.

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 wykazą 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.

Działania niepożądane u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i młodzieńczym łuszczykowym zapaleniem stawów były podobne, jak u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z wyjątkiem niektórych zakażeń (grypa, zapalenie gardła, zapalenie zatok, zakażenia wirusowe) oraz zaburzeń żołądka i jelit lub zaburzeń ogólnych (ból brzucha, nudności, wymioty, gorączka, ból głowy, kaszel), które występowały częściej u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Możliwe ciężkie działania niepożądane

W rzadkich przypadkach zakażenia mogą zagrażać życiu. Notowano również występowanie raka płuca, nowotworu białych krwinek i zawału mięśnia sercowego.

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 wrzodów lub perforacji żołądka (niezbyt często):

- 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).

Objawy reakcji alergicznych (częstość nieznana):

- ucisk w klatce piersiowej
- świszczący oddech
- silne lub lekkie zawroty głowy
- obrzęk warg, języka lub gardła

- pokrzywka (świąd lub wysypka skórna)

Objawy zakrzepów krwi w płucach, żyłach lub oczach (niezbyt często: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa):

- nagła duszność lub trudności w oddychaniu
- ból w klatce piersiowej lub ból w górnej części pleców
- obrzęk nogi lub ręki
- ból lub tkliwość nogi
- zaczerwienienie lub przebarwienie na nodze lub ręce
- ostre zaburzenia widzenia
- nowo występujące silne bóle głowy
- omdlenia, zawroty głowy lub wrażenie bliskiego omdlenia
- osłabienie po jednej stronie ciała, postępujące pogorszenie stanu psychicznego, drgawki lub utrata przytomności

Objawy zawału mięśnia sercowego (niezbyt często) obejmują:

- silny ból lub ucisk w klatce piersiowej (mogący rozprzestrzeniać się na ramiona, żuchwę, szyję, plecy)
- duszności
- zimny pot
- oszołomienie lub nagłe zawroty głowy

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, mała liczba krwinek białych, mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), obrzęk stóp i dłoni, ból głowy, duże ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze), kaszel, wysypka, trądzik.

Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób): rak płuca, gruźlica, zapalenie nerek, zapalenie skóry, opryszczka pospolita lub opryszczka jamy ustnej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (możliwy objaw choroby nerek), zwiększenie stężenia cholesterolu (w tym zwiększenie stężenia cholesterolu LDL), gorączka, uczucie zmęczenia, zwiększenie masy ciała, odwodnienie, nadwyrężenie mięśni, zapalenie ścięgien, obrzęk stawów, zwichnięcie stawu, zaburzenia wrażeń zmysłowych, zaburzenia snu, niedrożność zatok, duszność lub trudności w oddychaniu, zaczerwienienie skóry, świąd, stłuszczenie wątroby, bolesne zapalenie niewielkich kieszonek w błonie wyściełającej jelita (zapalenie uchyłków jelita), zakażenia wirusowe, zakażenie wirusowe jelit, niektóre rodzaje raka skóry (niemelanocytowy rak skóry).

Rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób): zakażenie krwi (posocznica), chłoniak (nowotwór białych krwinek), gruźlica rozsiana obejmująca kości i inne narządy, inne nietypowe zakażenia, zakażenie stawów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi (objaw choroby wątroby), ból mięśni i stawów.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10000 osób): gruźlica obejmująca mózg i rdzeń kręgowy, zapalenie opon mózgowych, zakażenie tkanek miękkich i powięzi.

Na ogół obserwowano mniej działań niepożądanych, gdy w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów XELJANZ był stosowany w monoterapii w porównaniu do leczenia skojarzonego z metotreksatem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej 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 blistrze, butelce lub pudełku. 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 tabletka powlekana 5 mg zawiera 5 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Lek XELJANZ zawiera laktozę”), kroskarmeloza sodowa (patrz punkt 2 „Lek XELJANZ zawiera sól”), magnezu stearynian, hypromeloza (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol i triacetyna.

Tabletki powlekane XELJANZ 10 mg

- Substancją czynną leku jest tofacytynib.
- Każda tabletka powlekana 10 mg zawiera 10 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Lek XELJANZ zawiera laktozę”), kroskarmeloza sodowa (patrz punkt 2 „Lek XELJANZ zawiera sól”), magnezu stearynian, hypromeloza (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol, triacetyna, indygokarmin (E 132), błękit brylantowy FCF (E 133).

Jak wygląda lek XELJANZ i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane XELJANZ 5 mg

Tabletka powlekana leku XELJANZ 5 mg jest biała i okrągła.

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

Tabletki powlekane XELJANZ 10 mg

Tabletka powlekana leku XELJANZ 10 mg jest niebieska i okrągła.

Tabletki znajdują się w blistrach 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
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

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

België /Belgique /Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

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

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

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

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

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

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
XELJANZ 11 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
tofacytynib

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 tofacytynib.

XELJANZ stosowany jest w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- reumatoidalne zapalenie stawów,
- łuszczycowe zapalenie stawów,
- zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa.

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. Lek 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 dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Jest to choroba zapalna stawów, której często towarzyszy łuszczyca. Jeśli u pacjenta występuje aktywne łuszczycowe zapalenie stawów, to 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.

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

XELJANZ stosowany jest w leczeniu schorzenia nazywanego zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Jest to choroba zapalna kręgosłupa.

Jeśli u pacjenta występuje zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, to pacjent może najpierw otrzymać inne leki. Jeśli organizm pacjenta nie zareaguje wystarczająco dobrze na te leki, pacjent otrzyma lek XELJANZ. XELJANZ może pomóc zmniejszyć ból pleców i poprawić sprawność fizyczną. Efekty te mogą ułatwić codzienne czynności, a tym samym poprawić jakość życia.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku XELJANZ

Kiedy nie przyjmować leku XELJANZ

- jeśli pacjent ma uczulenie na tofacytylib 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.

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 **jakikolwiek 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 pacjent jest **w wieku 65 lat lub starszy**, jeśli u pacjenta występował **jakikolwiek nowotwór**, a także jeśli pacjent **obecnie pali lub palił w przeszłości wyroby tytoniowe**. Lek XELJANZ może zwiększać ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory. U pacjentów leczonych lekiem XELJANZ występowały nowotwory białych krwinek, rak płuca i inne nowotwory (takie jak rak piersi, rak skóry, 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 występuje **ryzyko złamań**, np. jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy, jest kobietą lub stosuje kortykosteroidy (np. prednizon);
- u pacjentów leczonych lekiem XELJANZ obserwowano przypadki **niemelanocytowego nowotworu skóry**. Lekarz może zalecić wykonywanie regularnych badań skóry w trakcie stosowania leku XELJANZ. O ewentualnym pojawieniu się nowych zmian skórnych w czasie leczenia lub po jego zakończeniu albo zmianie wyglądu istniejących zmian należy powiedzieć lekarzowi.
- 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, a także jeśli pacjent obecnie pali lub w przeszłości palił wyroby tytoniowe**;
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie przewodu pokarmowego, należy poinformować o tym lekarza, ponieważ zgłaszano rzadkie przypadki niedrożności przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących inne leki występujące w postaci podobnych tabletek o przedłużonym uwalnianiu;
- podczas stosowania leku XELJANZ 11 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu w stolcu może pojawić się coś, co wygląda jak tabletki. Jest to pusta otoczka tabletki o przedłużonym uwalnianiu po wchłonięciu leku przez organizm. Należy się tego spodziewać i nie należy się tym przejmować.

Zgłaszano przypadki pacjentów leczonych lekiem XELJANZ, u których powstały **zakrzepy krwi** w płucach i żyłach. Lekarz oceni ryzyko tworzenia się zakrzepów krwi w płucach lub żyłach pacjenta i ustali, czy leczenie lekiem XELJANZ jest dla niego odpowiednie. Lekarz może zadecydować, że leczenie lekiem XELJANZ nie jest dla pacjenta właściwe, jeśli u pacjenta występowały problemy z tworzeniem się zakrzepów krwi w płucach i żyłach lub istnieje zwiększone ryzyko tworzenia się zakrzepów (na przykład jeśli pacjent ma znaczną nadwagę, choruje na nowotwór złośliwy, choroby serca, cukrzycę, przeżył zawał serca (w ciągu ostatnich 3 miesięcy), był niedawno poddany dużemu zabiegowi chirurgicznemu, stosuje hormonalne środki antykoncepcyjne i (lub) hormonalną terapię zastępczą, wykryto u niego lub jego bliskich krewnych wadę krzepnięcia krwi), jeśli jest w starszym wieku albo obecnie pali lub w przeszłości palił tytoń.

Należy bezzwłocznie powiedzieć lekarzowi:

- jeśli podczas przyjmowania leku XELJANZ u pacjenta wystąpi **nagła duszność lub trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej lub ból w górnej części pleców, obrzęk nóg lub rąk, ból lub tkliwość nóg albo zaczerwienienie lub przebarwienie na nodze lub ręce**, ponieważ mogą to być objawy zakrzepu w płucach lub żyłach.
- jeśli u pacjenta wystąpią **zaburzenia widzenia o ostrym przebiegu** (niewyraźne widzenie, częściowa lub całkowita utrata wzroku), ponieważ mogą być one objawem zakrzepów krwi w oczach.
- jeśli pacjent, partner/partnerka pacjenta lub jego opiekun zaobserwuje **nowo występujące silne bóle głowy**, którym mogą towarzyszyć nudności i wymioty, **omdlenia, zawroty głowy lub wrażenie bliskiego omdlenia, tymczasowe problemy ze wzrokiem, osłabienie po jednej stronie ciała, postępujące pogorszenie stanu psychicznego, drgawki lub utrata przytomności**, ponieważ mogą to być oznaki zakrzepów krwi w żyłach wokół mózgu.
- jeśli u pacjenta wystąpią **subiektywne lub obiektywne objawy zawału serca**, w tym silny ból lub ucisk w klatce piersiowej (mogący rozprzestrzeniać się na ramiona, żuchwę, szyję, plecy), duszność, zimny pot, oszołomienie lub nagłe zawroty głowy. U pacjentów leczonych lekiem XELJANZ zgłaszano choroby serca, w tym zawały. Lekarz oceni ryzyko choroby serca i ustali, czy stosowanie leku XELJANZ jest właściwe.
- jeśli pacjent, partner/partnerka pacjenta lub jego opiekun zaobserwuje **nowe objawy neurologiczne lub nasilenie istniejących**, w tym ogólne osłabienie mięśni, zaburzenia wzroku, zmiany myślenia, pamięci i orientacji, prowadzące do dezorientacji i zmian osobowości, należy natychmiast zwrócić się do lekarza, gdyż mogą to być objawy bardzo rzadkiego, ciężkiego

zakażenia mózgu, zwanego postępującą leukoencefalopatią wieloogniskową (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*).

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 (neutrofili lub limfocytów) lub krwinek czerwonych (niedokrwistość).

Jeśli liczba krwinek białych (neutrofili 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, które niekiedy mogą być ciężkie. Jeśli pacjent zauważy u siebie jakiegokolwiek objawy zakażenia, należy natychmiast poinformować o nich lekarza.

Pacjenci w wieku 65 lat i starsi mogą być bardziej narażeni na wystąpienie zakażeń, zawału mięśnia sercowego i niektórych rodzajów raka. Lekarz może uznać, że lek XELJANZ nie jest odpowiedni dla pacjenta.

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.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje **cukrzyca** lub **pacjent przyjmuje leki przeciwcukrzycowe**. Lekarz zdecyduje, czy podczas stosowania tofacytynibu należy zmniejszyć dawkę leku przeciwcukrzycowego.

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 leki zawierające którąkolwiek z następujących substancji czynnych:

- antybiotyki, takie jak ryfampicyna, stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- flukonazol, ketokonazol, 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 i złamania 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 11 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera sorbitol

Ten lek zawiera około 152 mg sorbitolu w każdej tabletkie o przedłużonym uwalnianiu.

3. Jak przyjmować lek XELJANZ

Ten lek został przepisany i jego stosowanie jest nadzorowane przez lekarza specjalizującego się w leczeniu występującej u pacjenta choroby.

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

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka to jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu 11 mg przyjmowana raz na dobę.

Tabletki (jedną tabletkę o przedłużonym uwalnianiu 11 mg) zaleca się przyjmować o tej samej porze każdego dnia, np. rano lub wieczorem.

Tabletki XELJANZ o przedłużonym uwalnianiu 11 mg należy połykać w całości, aby zapewnić prawidłowe dostarczenie pełnej dawki. Nie wolno ich kruszyć, dzielić ani żuć.

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.

Jeśli u pacjenta występuje reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów lub zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, lekarz może zmienić schemat leczenia z tabletek powlekanych XELJANZ 5 mg dwa razy na dobę na tabletki o przedłużonym uwalnianiu XELJANZ 11 mg raz na dobę lub odwrotnie. Stosowanie tabletek o przedłużonym uwalnianiu XELJANZ raz na dobę lub tabletek powlekanych XELJANZ dwa razy na dobę można rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej dawki którejkolwiek tabletki. Nie należy samodzielnie zmieniać leku XELJANZ

tabletki powlekane na lek XELJANZ tabletki o przedłużonym uwalnianiu lub odwrotnie. Taka zmiana musi być zalecona przez lekarza.

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

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

- Lekarz może podjąć decyzję o zaprzestaniu stosowania leku XELJANZ, jeśli w ciągu 16 tygodni leczenie okaże się nieskuteczne.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku XELJANZ

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

Pominięcie przyjęcia leku XELJANZ

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki o przedłużonym uwalnianiu 11 mg. Kolejną tabletkę o przedłużonym uwalnianiu 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. Notowano również występowanie raka płuca, nowotworu białych krwinek i zawału mięśnia sercowego.

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 wrzodów lub perforacji żołądka (niezbyt często):

- 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).

Objawy reakcji alergicznych (częstość nieznana):

- ucisk w klatce piersiowej

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

Objawy zakrzepów krwi w płucach, żyłach lub oczach (niezbyt często: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa):

- nagła duszność lub trudności w oddychaniu
- ból w klatce piersiowej lub ból w górnej części pleców
- obrzęk nogi lub ręki
- ból lub tkliwość nogi
- zaczerwienienie lub przebarwienie na nodze lub ręce
- ostre zaburzenia widzenia
- nowo występujące silne bóle głowy
- omdlenia, zawroty głowy lub wrażenie bliskiego omdlenia
- osłabienie po jednej stronie ciała, postępujące pogorszenie stanu psychicznego, drgawki lub utrata przytomności

Objawy zawału mięśnia sercowego (niezbyt często) obejmują:

- silny ból lub ucisk w klatce piersiowej (mogący rozprzestrzeniać się na ramiona, żuchwę, szyję, plecy)
- duszności
- zimny pot
- oszołomienie lub nagłe zawroty głowy

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, mała liczba krwinek białych, mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), obrzęk stóp i dłoni, ból głowy, duże ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze), kaszel, wysypka, trądzik.

Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób): rak płuca, gruźlica, zapalenie nerek, zapalenie skóry, opryszczka pospolita lub opryszczka jamy ustnej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (możliwy objaw choroby nerek), zwiększenie stężenia cholesterolu (w tym zwiększenie stężenia cholesterolu LDL), gorączka, uczucie zmęczenia, zwiększenie masy ciała, odwodnienie, nadwyrężenie mięśni, zapalenie ścięgien, obrzęk stawów, zwichnięcie stawu, zaburzenia wrażeń zmysłowych, zaburzenia snu, niedrożność zatok, duszność lub trudności w oddychaniu, zaczerwienienie skóry, świąd, stłuszczenie wątroby, bolesne zapalenie niewielkich kieszonek w błonie wyściełającej jelita (zapalenie uchyłków jelita), zakażenia wirusowe, zakażenie wirusowe jelit, niektóre rodzaje raka skóry (niemelanocytowy rak skóry).

Rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób): zakażenie krwi (posocznica), chłoniak (nowotwór białych krwinek), gruźlica rozsiana obejmująca kości i inne narządy, inne nietypowe zakażenia, zakażenie stawów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi (objaw choroby wątroby), ból mięśni i stawów.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10000 osób): gruźlica obejmująca mózg i rdzeń kręgowy, zapalenie opon mózgowych, zakażenie tkanek miękkich i powięzi.

Na ogół obserwowano mniej działań niepożądanych, gdy w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów XELJANZ był stosowany w monoterapii w porównaniu do leczenia skojarzonego z metotreksatem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej 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 blistrze, butelce lub pudełku. 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

- Substancją czynną leku jest tofacytynib.
- Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu 11 mg zawiera 11 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).
- Pozostałe składniki to: sorbitol (E420) (patrz punkt 2 „Lek XELJANZ 11 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera sorbitol”), hydroksyetyloceluloza, kopowidon, magnezu stearynian, celulozy octan, hydroksypropyloceluloza (E463), hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), triacetyna, żelaza tlenek czerwony (E172), szelak (E904), amonu wodorotlenek (E527), glikol propylenowy (E1520) i żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek XELJANZ i co zawiera opakowanie

- Tabletką o przedłużonym uwalnianiu leku XELJANZ 11 mg jest różowa i owalna.
- Tabletki znajdują się w blistrach zawierających 7 tabletek. Każde opakowanie zawiera 28 lub 91 tabletek.
- Tabletki są także dostępne w butelkach ze środkiem osuszającym w postaci żelu krzemionkowego, zawierających 30 lub 90 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
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

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

België /Belgique /Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

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

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

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

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
XELJANZ 1 mg/ml roztwór doustny
tofacytynib

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
7. Instrukcja użycia leku XELJANZ roztwór doustny

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

XELJANZ 1 mg/ml roztwór doustny jest lekiem, który zawiera substancję czynną tofacytynib.

XELJANZ 1 mg/ml roztwór doustny stosowany jest w leczeniu czynnej postaci wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, choroby przewlekłej, objawiającej się głównie bólem i obrzękiem stawów, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

XELJANZ 1 mg/ml roztwór doustny stosowany jest również w leczeniu młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów, stanu zapalnego stawów, któremu często towarzyszy łuszczyca, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

XELJANZ 1 mg/ml roztwór doustny może być stosowany jednocześnie z metotreksatem, gdy wcześniejsze leczenie wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów było niewystarczające lub nie było dobrze tolerowane. XELJANZ 1 mg/ml roztwór doustny można również stosować w monoterapii u pacjentów, u których leczenie metotreksatem nie jest tolerowane lub nie jest zalecane.

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.

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**, a także jeśli pacjent **obecnie pali lub palił w przeszłości wyroby tytoniowe**. Lek XELJANZ może zwiększać ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory. U pacjentów leczonych lekiem XELJANZ występowały nowotwory białych krwinek, rak płuca i inne nowotwory (takie jak rak piersi, rak skóry, 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 występuje **ryzyko złamań**, np. jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy, jest kobietą lub stosuje kortykosteroidy (np. prednizon);
- u pacjentów leczonych lekiem XELJANZ obserwowano **przypadki niemelanocytowego nowotworu skóry**. Lekarz może zalecić wykonywanie regularnych badań skóry w trakcie stosowania leku XELJANZ. O ewentualnym pojawieniu się nowych zmian skórnych w czasie leczenia lub po jego zakończeniu albo zmianie wyglądu istniejących zmian należy powiedzieć lekarzowi.
- 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, a także jeśli pacjent obecnie pali lub w przeszłości palił wyroby tytoniowe**.

Zgłaszano przypadki pacjentów leczonych lekiem XELJANZ, u których powstały **zakrzepy krwi** w płucach i żyłach. Lekarz oceni ryzyko tworzenia się zakrzepów krwi w płucach lub żyłach pacjenta i ustali, czy leczenie lekiem XELJANZ jest dla niego odpowiednie. Lekarz może zadecydować, że leczenie lekiem XELJANZ nie jest dla pacjenta właściwe, jeśli u pacjenta występowały problemy z tworzeniem się zakrzepów krwi w płucach i żyłach lub istnieje zwiększone ryzyko tworzenia się zakrzepów (na przykład jeśli pacjent ma znaczną nadwagę, choruje na nowotwór złośliwy, choroby

serca, cukrzycę, przeżył zawał serca (w ciągu ostatnich 3 miesięcy), był niedawno poddany dużemu zabiegowi chirurgicznemu, stosuje hormonalne środki antykoncepcyjne i (lub) hormonalną terapię zastępczą, wykryto u niego lub jego bliskich krewnych wadę krzepnięcia krwi) albo obecnie pali lub w przeszłości palił tytoń.

Należy bezzwłocznie powiedzieć lekarzowi:

- jeśli podczas przyjmowania leku XELJANZ u pacjenta wystąpi **nagła duszność lub trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej lub ból w górnej części pleców, obrzęk nóg lub rąk, ból lub tklivość nóg** albo zaczerwienienie lub przebarwienie na nodze lub ręce, ponieważ mogą to być objawy zakrzepu w płucach lub żyłach.
- jeśli u pacjenta wystąpią **zaburzenia widzenia o ostrym przebiegu** (niewyraźne widzenie, częściowa lub całkowita utrata wzroku), ponieważ mogą być one objawem zakrzepów krwi w oczach.
- jeśli pacjent, partner/partnerka pacjenta lub jego opiekun zaobserwuje **nowo występujące silne bóle głowy**, którym mogą towarzyszyć nudności i wymioty, **omdlenia, zawroty głowy lub wrażenie bliskiego omdlenia, tymczasowe problemy ze wzrokiem, osłabienie po jednej stronie ciała, postępujące pogorszenie stanu psychicznego, drgawki lub utrata przytomności**, ponieważ mogą to być oznaki zakrzepów krwi w żyłach wokół mózgu.
- jeśli u pacjenta wystąpią **subiektywne lub obiektywne objawy zawału serca**, w tym silny ból lub ucisk w klatce piersiowej (mogący rozprzestrzeniać się na ramiona, żuchwę, szyję, plecy), duszność, zimny pot, oszołomienie lub nagłe zawroty głowy. U pacjentów leczonych lekiem XELJANZ zgłaszano choroby serca, w tym zawały. Lekarz oceni ryzyko choroby serca i ustali, czy stosowanie leku XELJANZ jest właściwe.
- jeśli pacjent, partner/partnerka pacjenta lub jego opiekun zaobserwuje **nowe objawy neurologiczne lub nasilenie istniejących**, w tym ogólne osłabienie mięśni, zaburzenia wzroku, zmiany myślenia, pamięci i orientacji, prowadzące do dezorientacji i zmian osobowości, należy natychmiast zwrócić się do lekarza, gdyż mogą to być objawy bardzo rzadkiego, ciężkiego zakażenia mózgu, zwanego postępującą leukoencefalopatią wielogniskową (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*).

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 (neutrofili lub limfocytów) lub krwinek czerwonych (niedokrwistość).

Jeśli liczba krwinek białych (neutrofili 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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tofacytynibu 1 mg/ml w postaci roztworu doustnego u pacjentów w podeszłym wieku.

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 należy stosować tego leku u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Ten lek zawiera glikol propylenowy. W związku z tym u pacjentów w wieku 2 lat i starszych należy go stosować z zachowaniem ostrożności i wyłącznie na zlecenie lekarza (patrz punkt „Lek XELJANZ zawiera glikol propylenowy”).

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.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje **cukrzyca** lub pacjent **przyjmuje leki przeciwcukrzycowe**. Lekarz zdecyduje, czy podczas stosowania tofacytynibu należy zmniejszyć dawkę leku przeciwcukrzycowego.

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 leki zawierające którąkolwiek z następujących substancji czynnych:

- antybiotyki, takie jak ryfampicyna, stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- flukonazol, ketokonazol, 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 i złamania 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 glikol propylenowy

Ten lek zawiera 2,39 mg glikolu propylenowego w każdym ml roztworu doustnego.

Lek XELJANZ zawiera benzoesan sodu

Ten lek zawiera 0,9 mg benzoesanu sodu w każdym ml roztworu doustnego.

Lek XELJANZ zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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. Nie należy przekraczać zalecanej dawki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka u pacjentów w wieku 2 lat i starszych oparta jest na następujących kategoriach masy ciała (patrz tabela 1).

Tabela 1. Dawka produktu XELJANZ u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i pacjentów z młodzieńczym ŁZS w wieku dwóch lat i starszych:

Masa ciała (kg)	Schemat dawkowania
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml roztworu doustnego) dwa razy na dobę
20 - < 40	4 mg (4 ml roztworu doustnego) dwa razy na dobę
≥ 40	5 mg (5 ml roztworu doustnego lub tabletki powlekane 5 mg) dwa razy na dobę

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.

Jeśli u pacjenta występuje wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów lub młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów, lekarz może zmienić schemat leczenia z leku XELJANZ w postaci roztworu doustnego w dawce 5 ml dwa razy na dobę na lek XELJANZ w postaci tabletek powlekanych w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub odwrotnie.

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

Lek XELJANZ należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia (jedną dawkę rano i jedną wieczorem).

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku XELJANZ

W przypadku przyjęcia większej dawki leku XELJANZ 1 mg/ml w postaci roztworu doustnego niż zalecana, należy **natychmiast** powiadomić o tym lekarza lub farmaceutę.

Pominięcie przyjęcia leku XELJANZ

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kolejną dawkę 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.

Działania niepożądane u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i młodzieńczym łuszczykowym zapaleniem stawów były podobne, jak u dorosłych pacjentów

z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z wyjątkiem niektórych zakażeń (grypa, zapalenie gardła, zapalenie zatok, zakażenia wirusowe) oraz zaburzeń żołądka i jelit lub zaburzeń ogólnych (ból brzucha, nudności, wymioty, gorączka, ból głowy, kaszel), które występowały częściej u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Możliwe ciężkie działania niepożądane

W rzadkich przypadkach zakażenia mogą zagrażać życiu. Notowano również występowanie raka płuca, nowotworu białych krwinek i zawału mięśnia sercowego.

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 wrzodów lub perforacji żołądka (niezbyt często):

- 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).

Objawy reakcji alergicznych (częstość nieznana):

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

Objawy zakrzepów krwi w płucach, żyłach lub oczach (niezbyt często: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa):

- nagła duszność lub trudności w oddychaniu
- ból w klatce piersiowej lub ból w górnej części pleców
- obrzęk nogi lub ręki
- ból lub tkliwość nogi
- zaczerwienienie lub przebarwienie na nodze lub ręce
- ostre zaburzenia widzenia
- nowo występujące silne bóle głowy
- omdlenia, zawroty głowy lub wrażenie bliskiego omdlenia
- osłabienie po jednej stronie ciała, postępujące pogorszenie stanu psychicznego, drgawki lub utrata przytomności

Objawy zawału mięśnia sercowego (niezbyt często) obejmują:

- silny ból lub ucisk w klatce piersiowej (mogący rozprzestrzeniać się na ramiona, żuchwę, szyję, plecy)
- duszności
- zimny pot
- oszołomienie lub nagłe zawroty głowy

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, mała liczba krwinek białych, mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), obrzęk stóp i dłoni, ból głowy, duże ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze), kaszel, wysypka, trądzik.

Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób): rak płuca, gruźlica, zapalenie nerek, zapalenie skóry, opryszczka pospolita lub opryszczka jamy ustnej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (możliwy objaw choroby nerek), zwiększenie stężenia cholesterolu (w tym zwiększenie stężenia cholesterolu LDL), gorączka, uczucie zmęczenia, zwiększenie masy ciała, odwodnienie, nadwyrężenie mięśni, zapalenie ścięgien, obrzęk stawów, zwichnięcie stawu, zaburzenia wrażeń zmysłowych, zaburzenia snu, niedrożność zatok, duszność lub trudności w oddychaniu, zaczerwienienie skóry, świąd, stłuszczenie wątroby, bolesne zapalenie niewielkich kieszonek w błonie wyściełającej jelita (zapalenie uchyłków jelita), zakażenia wirusowe, zakażenie wirusowe jelit, niektóre rodzaje raka skóry (niemelanocytowy rak skóry).

Rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób): zakażenie krwi (posocznica), chłoniak (nowotwór krwinek białych), gruźlica rozsiana obejmująca kości i inne narządy, inne nietypowe zakażenia, zakażenie stawów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi (objaw choroby wątroby), ból mięśni i stawów.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10000 osób): gruźlica obejmująca mózg i rdzeń kręgowy, zapalenie opon mózgowych, zakażenie tkanek miękkich i powięzi.

Na ogół obserwowano mniej działań niepożądanych, gdy w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów XELJANZ był stosowany w monoterapii w porównaniu do leczenia skojarzonego z metotreksatem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej 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 pudełku lub butelce. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Przechowywać w oryginalnej butelce i opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wyrzucić po upływie 60 dni od pierwszego otwarcia.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór wyraźnie nie nadaje się do spożycia.

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

- Substancją czynną leku jest tofacytynib.
- Każdy 1 ml zawiera 1 mg tofacytynibu (w postaci cytrynianu tofacytynibu).
- Pozostałe składniki to: aromat winogronowy [zawierający glikol propylenowy (E1520) (patrz punkt 2 „Lek XELJANZ zawiera glikol propylenowy”), glicerynę (E422) i naturalne aromaty], kwas chlorowodorowy, kwas mlekowy (E270), wodę oczyszczoną, benzoesan sodu (E211) (patrz punkt 2 „Lek XELJANZ zawiera benzoesan sodu” i „Lek XELJANZ zawiera sól”), sukralozę (E955) i ksylitol (E967).

Jak wygląda lek XELJANZ i co zawiera opakowanie

Lek XELJANZ 1 mg/1 ml jest klarownym, bezbarwnym roztworem.

Roztwór doustny 1 mg/ml jest dostarczany w białych butelkach z HDPE o pojemności 250 ml zawierających 240 ml roztworu. Każde opakowanie zawiera jedną butelkę z HDPE, jedną nasadkę typu Press-In Bottle Adapter (PIBA) oraz jedną strzykawkę doustną z podziałką 3,2 ml, 4 ml i 5 ml.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

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

België /Belgique /Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS

Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

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

Instrukcja użycia leku XELJANZ roztwór doustny, patrz punkt 7.

7. Instrukcja użycia leku XELJANZ roztwór doustny

Przed rozpoczęciem stosowania leku XELJANZ roztwór doustny należy zapoznać się z niniejszą instrukcją użycia. Może ona zawierać nowe informacje.

Istotne informacje dotyczące odmierzania leku XELJANZ roztwór doustny

Do odmierzenia i podania przepisanej dawki należy zawsze używać strzykawki doustnej z podziałką, dołączonej do leku XELJANZ roztwór doustny. W przypadku wątpliwości, jak odmierzyć przepisaną dawkę, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

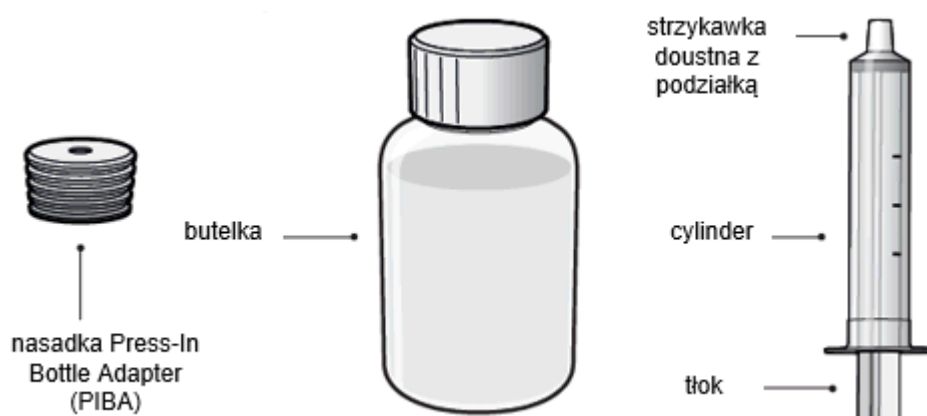
Jak przechowywać lek XELJANZ?

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Pozostałą zawartość leku XELJANZ roztwór doustny należy wyrzucić po upływie 60 dni.
Aby łatwiej było zapamiętać, kiedy należy wyrzucić butelkę z lekiem XELJANZ, na pudełku i w polu poniżej można zapisać datę pierwszego użycia:
Data pierwszego użycia ____ / ____ / ____.

Każde pudełko z lekiem XELJANZ roztwór doustny zawiera:

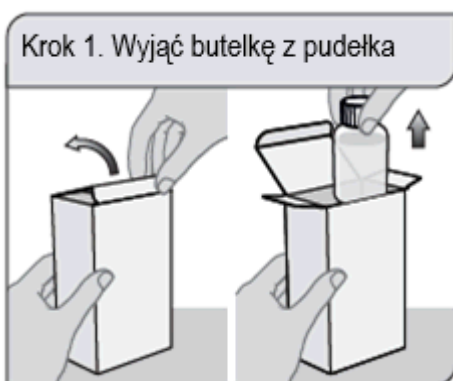
- 1 nasadkę Press-In Bottle Adapter (PIBA)
- 1 butelkę z lekiem XELJANZ roztwór doustny
- 1 strzykawkę doustną z podziałką



Przed każdym użyciem:

Umyć ręce wodą z mydłem i umieścić komponenty z pudełka na czystej, płaskiej powierzchni.

Krok 1. Wyjąć butelkę z pudełka



Wyjąć butelkę z lekiem XELJANZ roztwór doustny z pudełka.

Krok 2. Otworzyć butelkę

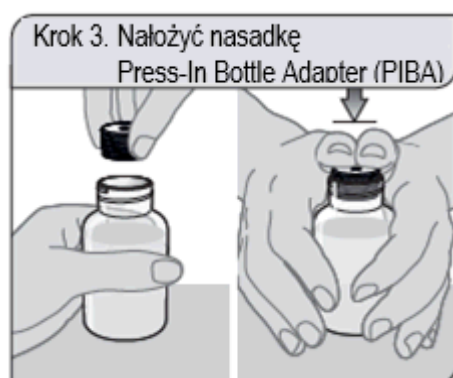


Otworzyć butelkę. Usunąć uszczelnienie z górnej części butelki (tylko przy pierwszym otwarciu).

Nie należy wyrzucać zakrętki zabezpieczającej przed dostępem dzieci.

Uwaga: Butelki **nie** trzeba wstrząsać przed użyciem.

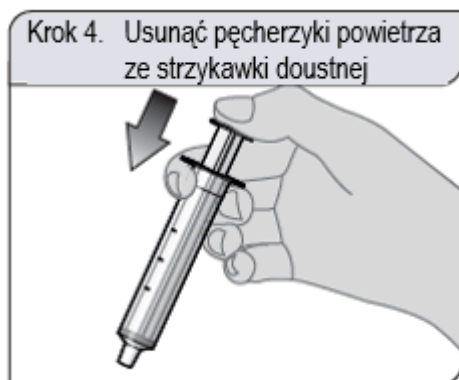
Krok 3. Nałożyć nasadkę Press-In Bottle Adapter (PIBA)



Wyjąć nasadkę PIBA i strzykawkę doustną z podziałką z plastikowego opakowania. Po umieszczeniu butelki na płaskiej powierzchni, wcisnąć kciukami żebrowaną końcówkę nasadki PIBA aż do szyjki butelki, mocno przytrzymując butelkę.

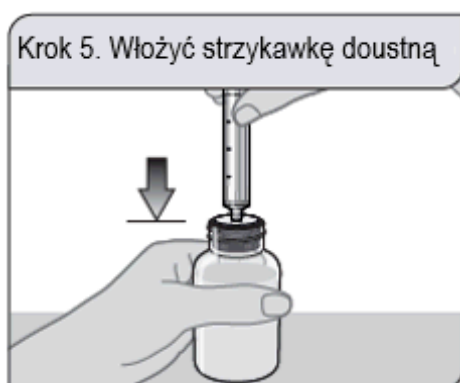
Uwaga: Nie należy zdejmować nasadki PIBA z butelki po jej nałożeniu.

Krok 4. Usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki doustnej



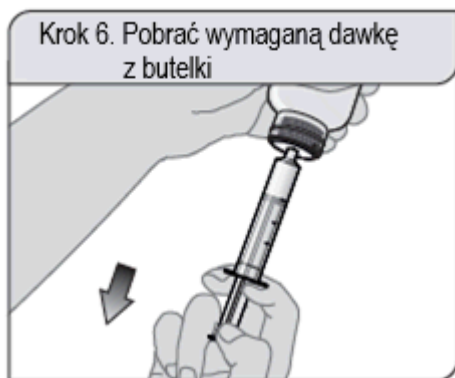
Wcisnąć tłok strzykawki doustnej do końca cylindra strzykawki, aby usunąć nadmiar pęcherzyków powietrza.

Krok 5. Włożyć strzykawkę doustną



Włożyć strzykawkę doustną do butelki ustawionej pionowo przez otwór nasadki PIBA i mocno docisnąć.

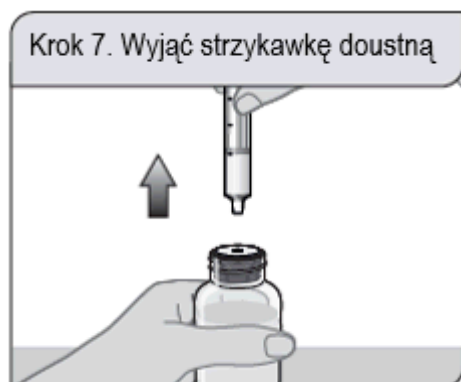
Krok 6. Pobrać wymaganą dawkę z butelki



Po założeniu strzykawki doustnej odwrócić butelkę do góry dnem. Odciągnąć tłok.

Jeśli w strzykawce doustnej widoczne są pęcherzyki powietrza, należy całkowicie wcisnąć tłok, aby przelać roztwór doustny z powrotem do butelki. Następnie pobrać przepisaną dawkę roztworu doustnego.

Krok 7. Wyjąć strzykawkę doustną



Odwrócić butelkę do pozycji pionowej i umieścić ją na płaskiej powierzchni. Wyjąć strzykawkę doustną z nasadki PIBA i butelki, pociągając w górę za cylinder strzykawki doustnej.

Krok 8. Zweryfikować pobraną dawkę



Sprawdzić, czy do strzykawki doustnej została pobrana właściwa dawka.

Jeśli dawka jest niewłaściwa, włożyć i docisnąć końcówkę strzykawki doustnej do nasadki znajdującej się na butelce. Całkowicie wcisnąć tłok, aby roztwór doustny spłynął z powrotem do butelki. Powtórzyć kroki 6 i 7.

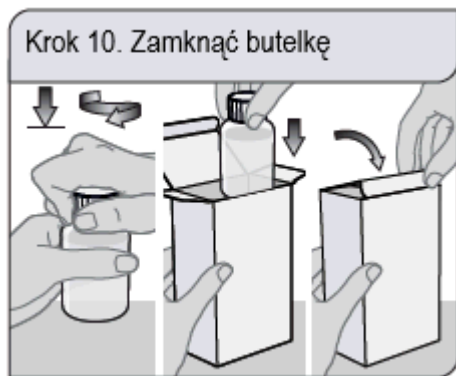
Krok 9. Przyjąć dawkę leku XELJANZ



Umieścić końcówkę strzykawki doustnej w jamie ustnej pacjenta, w okolicy policzkowej.

Powoli wcisnąć tłok do samego końca, aby podać całą dawkę leku znajdującą się w strzykawce doustnej. Upewnić się, że pacjent połknął całą dawkę leku.

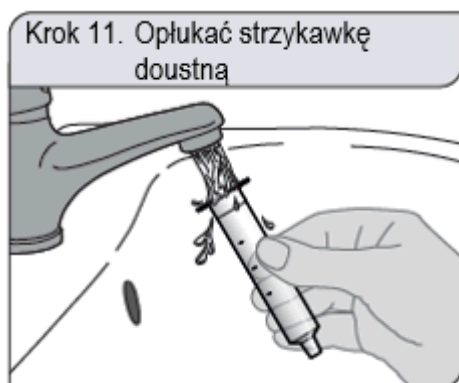
Krok 10. Zamknąć butelkę



Zamknąć szczelnie butelkę, przekręcając zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci zgodnie z ruchem wskazówek zegara i pozostawiając nasadkę PIBA umieszczoną na butelce.

Umieścić butelkę z powrotem w pudełku i zamknąć pudełko w celu ochrony leku XELJANZ roztwór doustny przed światłem.

Krok 11. Oplukać strzykawkę doustną



Wyjąć tłok z cylindra, odciągając tłok i cylinder od siebie.

Po każdym użyciu należy opłukać oba te komponenty wodą.

Pozostawić do wyschnięcia; następnie umieścić strzykawkę doustną razem z lekiem w postaci roztworu doustnego z powrotem w pudełku.

Przechowywać strzykawkę doustną razem z lekiem XELJANZ roztwór doustny.

Nie należy wyrzucać strzykawki doustnej.