SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

XELJANZ 5 mg filmom obložena tableta

Jedna filmom obložena tableta od 5 mg sadrži tofacitinib citrat, što odgovara 5 mg tofacitiniba.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 59,44 mg laktoze.

XELJANZ 10 mg filmom obložena tableta

Jedna filmom obložena tableta od 10 mg sadrži tofacitinib citrat, što odgovara 10 mg tofacitiniba.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 118,88 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

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

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

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

Psorijatični artritis

Tofacitinib je u kombinaciji sa lijekom MTX indikovan za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa (PsA) kod odraslih bolesnika koji su imali neadekvatan odgovor ili koji nisu podnosili prethodnu terapiju antireumatskim lijekovima koji modifikuju tok bolesti (engl. disease-modifying antirheumatic drug – DMARD) (vidjeti dio 5.1).

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Ankilozantni spondilitis

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

Ulcerozni kolitis

Tofacitinib je indikovan za liječenje odraslih bolesnika sa umjerenim do ozbiljnim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa (UC) koji su imali neodgovarajući odgovor, kod kojih se odgovor izgubio ili koji nisu pokazali adekvatan odgovor na konvencionalnu ili biološku terapiju (vidjeti dio 5.1).

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Tofacitinib je indikovan za liječenje aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis i produženi oligoartritis pozitivnog [RF+] ili negativnog [RF-] reumatoidnog faktora) i juvenilnog psoriatičnog artritisa (PsA) kod pacijenata u dobi od 2 godine i starije, koji nisu postigli dovoljnu reakciju na prethodnu terapiju DMARD-om.

Tofacitinib se može davati u kombinaciji s metotreksatom (MTX) ili kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti MTX-a ili ako nastavak liječenja MTX-om nije prikladan.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati ljekar specijalista sa iskustvom u dijagnostifikovanju i liječenju bolesti za koje je indikovan tofacitinib.

Doziranje

Reumatoidni artritis i psorijatični artritis

Preporučena doza su filmom obložene tablete od 5 mg primijenjene dva puta dnevno, što se ne smije prekoračitii.

Kada se koristi u kombinaciji s lijekom MTX, prilagođavanje doze nije potrebno.

Informacije o prelasku s filmom obloženih tableta tofacitiniba na tablete tofacitiniba s produženim otpuštanjem pogledajte u Tabeli 1.

Tabela 1: Prelazak s filmom obloženih tableta tofacitiniba na tablete tofacitiniba s produženim otpuštanjem

Prelazak s filmom obloženih tableta tofacitiniba od 5 mg na tablete tofacitiniba s produženim otpuštanjem od 11 mg[a]	Liječenje s filmom obloženim tabletama tofacitiniba od 5 mg dvaput dnevno i tabletom tofacitiniba s produženim otpuštanjem od 11 mg jednom dnevno može se međusobno mijenjati dan nakon posljednje doze bilo koje tablete.

[a] Poređenje farmakokinetike formulacija tableta s produženim otpuštanjem i filmom obloženih tableta pogledajte u dijelu 5.2.

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

Ulcerozni kolitis

Indukcijsko liječenje
Preporučena doza je 10 mg primijenjena peroralno dva puta dnevno tokom 8 sedmica.

Kod bolesnika koji ne postignu odgovarajuću terapijsku korist do 8. sedmice, primjena doze od 10 mg dva puta dnevno može se produžiti za dodatnih 8 sedmica (ukupno 16 sedmica), nakon čega slijedi 5mg dva puta dnevno za održavanje. Kod bilo kog pacijenta kod koga se do 16. nedelje ne postigne očekivana korist od terapije, početnu terapiju tofacitinibom treba trajno prekinuti.

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

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno u vidu terapije održavanja se ne preporučuje za bolesnike sa UC i za koje se zna da imaju faktore rizika za vensku tromboemboliju (VTE), velike neželjene kardiovaskularne događaje (eng. major adverse cardiovascular events, MACE) i malignitet, osim ako ne postoji odgovarajuće, dostupno liječenje (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

Za bolesnike sa UC koji nisu pod povećanim rizikom od VTE, MACE i maligniteta (vidjeti dio 4.4), može se razmotriti tofacitinib 10 mg, peroralno, dva puta dnevno, ako pacijent osjeti smanjenje odgovora na tofacitinib od 5mg dva puta dnevno i ne pruži odgovor na alternativne opcije liječenja ulceroznog kolitisa kao što je liječenje inhibitorom faktora nekroze tumora (inhibitor TNF-a). Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno za terapiju održavanja treba se koristiti što je moguće kraće. Treba se koristiti najniža efikasna doza za održavanje odgovora.

Kod bolesnika sa odgovorom na liječenje tofacitinibom, liječenje kortikosteroidima može se smanjiti i/ili prekinuti u skladu sa standardom liječenja.

Ponovno liječenje ulceroznog kolitisa
Ako se terapija prekine, može se razmotriti ponovno uvođenje liječenja tofacitinibom. Ako je došlo do gubitka odgovora na terapiju, može se razmotriti ponovno uvođenje tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno. Period prekida liječenja u kliničkim studijama trajao je i do godinu dana. Djelotvornost se može ponovno postići do 8. sedmice liječenja primjenom doze od 10 mg dva puta dnevno (vidjeti dio 5.1).

Poliartikularni JIA i juvenilni PsA (djeca između 2 i 18 godina)

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

Preporučena doza kod pacijenata od 2 godine ili starije se zasniva na sljedećim kategorijama težine:

Tabela 2: Doza tofacitiniba za pacijente s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i juvenilnim PsA u dobi od 2 godine i starije

Tjelesna težina (kg)	Dozni režim
10 -< 20	3,2 mg (3,2 ml oralnog rastvora) dvaput dnevno
20 -< 40	4 mg (4 ml oralnog rastvora) dvaput dnevno
≥ 40	5 mg (5 ml oralnog rastvora ili 5 mg filmom obložene tablete) dvaput dnevno

Pacijenti od ≥ 40 kg liječeni oralnim rastvorom tofacitiniba od 5 ml dvaput dnevno mogu preći na filmom obložene tablete tofacitiniba od 5 mg dvaput dnevno. Pacijenti od < 40 kg ne mogu preći s oralnog rastvora tofacitiniba.

Privremeni i trajni prekid davanja doze kod odraslih i djece

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

Prekid terapije može biti potreban za zbrinjavanje odstupanja u laboratorijskim nalazima povezanih sa terapijom, uključujući limfopeniju, neutropeniju i anemiju. Kako je opisano u Tabelama 3, 4 i 5 u nastavku, date su preporuke za privremeni ili trajni prekid liječenja na osnovu stepena ozbiljnosti odstupanja u laboratorijskim nalazima (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se započinjanje terapije kod bolesnika čiji je apsolutan broj limfocita (engl. absolute lymphocyte count – ALC) manji od 750 ćelija /mm^3.

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Tabela 3: Nizak apsolutni broj limfocita

Nizak apsolutni broj limfocita (engl. Absolute Lymphocyte Count, ALC) (vidjeti dio 4.4)	
Laboratorijska vrijednost (broj ćelija/mm^3)	**Preporuka**
ALC veći ili jednak 750	Dozu treba održavati.
ALC 500-750	Kod perzistentnog smanjenja u ovom opsegu (2 uzastopna rezultata u ovom opsegu pri rutinskom testiranju) dozu treba smanjiti ili privremeno prekinuti. Kod bolesnika koji primaju tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno, dozu tofacitiniba treba smanjiti na 5 mg dva puta dnevno. Kod bolesnika koji primaju tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno, primjenu treba prekinuti. Kad je ALC veći od 750, liječenje treba nastaviti u skladu s kliničkim potrebama.
ALC manji od 500	Ako je laboratorijska vrijednost potvrđena ponovljenim testiranjem unutar 7 dana, terapiju treba prekinuti.

Ne preporučuje se započinjati terapiju kod odraslih bolesnika čiji je apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od 1000 ćelija /mm^3. Ne preporučuje se započinjati liječenje kod pedijatrijskih pacijenata čiji je apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od 2000 ćelija /mm^3.

Tabela 4: Nizak apsolutni broj neutrofila

Nizak apsolutni broj neutrofila (ANC) (dio 4.4)	
Laboratorijska vrijednost (broj ćelija/mm^3)	**Preporuka**
ANC veći od 1000	Dozu treba održavati.
ANC 500 – 1000	Kod perzistentnih smanjenja (2 uzastopna rezultata u ovom opsegu pri rutinskom testiranju) u ovom opsegu, dozu treba smanjiti ili privremeno prekinuti. Kod bolesnika koji primaju tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno, dozu tofacitiniba treba smanjiti na 5 mg dva puta dnevno. Kod bolesnika koji primaju tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno, primjenu treba privremeno prekinuti. Kad je ANC veći od 1000, liječenje treba nastaviti u skladu s kliničkim potrebama.
ANC manji od 500	Ako je laboratorijska vrijednost potvrđena ponovljenim testiranjem unutar 7 dana, terapiju treba trajno prekinuti.

Ne preporučuje se započinjati liječenje kod odraslih bolesnika kod kojih je nivo hemoglobina manji od 9 g/dl. Ne preporučuje se započinjati liječenje kod pedijatrijskih pacijenata kod kojih je nivo hemoglobina manji od 10 g/dl.

Tabela 5: Nizak nivo hemoglobina

Nizak nivo hemoglobina (vidjeti dio 4.4)	
Laboratorijska vrijednost (g/dl)	**Preporuka**
Smanjenje za 2 g/dl ili manje i veće ili jednak 9,0 g/dl	Dozu treba održavati.
Smanjenje za više od 2 g/dl ili manje od 8,0 g/dl (potvrđeno ponovljenim testiranjem)	Doziranje treba privremeno prekinuti sve dok se nivo hemoglobina ne normalizuje.

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Interakcije

Ukupna dnevna doza tofacitiniba trebala bi se smanjiti za pola kod bolesnika koji primaju snažne inhibitore citohroma P450 (CYP) 3A4 (npr. ketokonazol) kao i kod bolesnika koji istovremeno primaju jedan ili više lijekova koji dovode kako do umjerene inhibicije CYP3A4 tako i do snažne inhibicije CYP2C19 (npr. flukonazol) (vidjeti dio 4.5) odnosno:

- dozu tofacitiniba treba smanjiti na 5 mg jednom dnevno kod bolesnika koji inače primaju 5 mg dva puta dnevno (odrasli i djeca).
- dozu tofacitiniba treba smanjiti na 5 mg dva puta dnevno kod bolesnika koji inače primaju 10 mg dva puta dnevno (odrasli).

Samo za djecu: dostupni podaci pokazuju da je 18 sedmica od početka liječenja s tofacitinibom došlo do kliničkog poboljšanja. Kod pacijenata koji ne pokazuju kliničko poboljšanje u ovom vremenskom roku potrebno je pažljivo razmotriti nastavak liječenja.

Prekid primjene lijeka kod AS-a

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

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Podaci su ograničeni kod bolesnika u dobi od 75 godina i starijih. Vidjeti dio 4.4 za Upotrebu kod pacijenata u dobi od 65 godina i starijih.*Oštećenje funkcije jetre*

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Tabela 6: Prilagođavanje doze kod oštećenja funkcije jetre

Kategorija oštećenja funkcije jetre	Klasifikacija	Prilagođavanje doze kod oštećenja jetre za tablete različitih jačina
Blago	Child Pugh A	Nije potrebno prilagoditi dozu.
Umjereno	Child Pugh B	Potrebno je smanjiti dozu na 5 mg jednom dnevno, kada bi, u slučaju normalne funkcije jetre, propisana doza bila 5 mg dva puta dnevno. Potrebno je smanjiti dozu na 5 mg dva puta dnevno, kada bi, u slučaju normalne funkcije jetre, propisana doza bila 10 mg dva puta dnevno (vidjeti dio 5.2).
Teško	Child Pugh C	Tofacitinib ne treba koristiti kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Tabela 7: Prilagođavanje doze kod oštećenja funkcije bubrega

Kategorija oštećenje funkcije bubrega	Klirens kreatina	Prilagođavanje doze kod oštećenja funkcije bubrega za tablete različitih jačina
Blago	50-80 ml/min	Nije potrebno prilagoditi dozu.
Umjereno	30-49 ml/min	Nije potrebno prilagoditi dozu.
Teško (uključujući bolesnike na hemodijalizi)	< 30 ml/min	Potrebno je smanjiti dozu na 5 mg jednom dnevno, kada bi, u slučaju normalne funkcije bubrega, propisana doza bila 5 mg dva puta dnevno. Potrebno je smanjiti dozu na 5 mg dva puta dnevno kada bi, u slučaju normalne funkcije bubrega, propisana doza bila 10 mg dvaput dnevno. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega trebaju nastaviti sa primjenom smanjene doze čak i nakon hemodijalize (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tofacitiniba kod djece s poliartikularnim JIA-om i juvenilnim PsA-om mlađe od 2 godine nisu ustanovljeni.

Nema dostupnih podataka.

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

Način primjene

Oralna primjena.

Tofacitinib se uzima kroz usta, sa hranom ili bez nje.

Kod bolesnika koji imaju problema s gutanjem, tablete tofacitiniba mogu da se smrve i popiju sa vodom.

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Tofacitinib se smije koristiti samo ako nema dostupnih alternativnih načina liječenja kod:
- pacijenata u dobi od 65 godina i starijih;
- pacijenata s anamnezom aterosklerotske kardiovaskularne bolesti ili drugih kardiovaskularnih faktora rizika (kao što su sadašnji ili bivši dugogodišnji pušači);
- pacijenata s faktorima rizika za malignitete (tj. trenutni malignitet ili anamneza maligniteta)

Upotreba kod pacijenata u dobi od 65 godina i starijih

Uzimajući u obzir povećani rizik od ozbiljnih infekcija, infarkta miokarda, maligniteta i smrtnosti od svih uzroka povezanih s tofacitinibom kod pacijenata u dobi od 65 godina i starijih, tofacitinib smiju koristiti samo pacijenti kojima nisu dostupne odgovarajuće alternative liječenja (pogledati više detalja u nastavku, u dijelovima 4.4 i 5.1).

Kombinacija s drugim terapijama

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

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

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

Venska tromboembolija (VTE)

Kod bolesnika koji su uzimali tofacitinib primijećeni su ozbiljni VTE događaji, uključujući plućnu emboliju (PE), od kojih su neki bili fatalni, i duboku vensku trombozu (DVT). Povećan rizik od VTE povezan s dozom je primijećen u kliničkom ispitivanju tofacitiniba u poređenju s inhibitorima TNF-a u randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka, nakon puštanja lijeka u promet, provedenom u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

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

Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno za terapiju održavanja se ne preporučuje bolesnicima s UC koji imaju poznate faktore rizika od VTE, MACE i maligniteta osim ako ne postoji dostupno alternativno liječenje (vidjeti dio 4.2).

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Kod pacijenata s faktorima rizika od kardiovaskularnih bolesti ili maligniteta (vidjeti i dio 4.4 „Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (MACE)“ i „Malignitet“) tofacitinib se smije koristiti samo ako nema dostupnih alternativnih načina liječenja.

Kod pacijenata s faktorima rizika od VTE koji nisu faktori rizika od MACE ili maligniteta, tofacitinib treba primjenjivati s oprezom. Faktori rizika od VTE, osim faktora rizika od MACE ili maligniteta, uključuju prethodnu VTE, pacijente podvrgnute velikoj operaciji, imobilizaciju, uzimanje kombinacije hormonskih kontraceptiva ili hormonska nadomjesna terapija, nasljedni poremećaj koagulacije. Bolesnici se trebaju periodično ponovo ocjenjivati za vrijeme liječenja tofacitinibom kako bi se procijenile promjene u riziku od VTE.

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

Odmah procijenite bolesnike sa znakovima i simptomima VTE i prekinite liječenje tofacitinibom onih bolesnika kod koji se sumnja na VTE, bez obzira na dozu ili indikaciju.

Venska tromboza retine

Venska tromboza retine (RVT) je uočena kod pacijenata liječenih tofacitinibom (vidjeti odjeljak 4.8). Pacijentima se savjetuje da odmah potraže ljekarsku pomoć u slučaju simptoma koji ukazuju na vensku trombozu retine .

Ozbiljne infekcije

Ozbiljne i ponekad smrtonosne infekcije zbog bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih gljivičnih, virusnih ili drugih oportunističkih patogena prijavljene su kod bolesnika koji primaju tofaticinib (vidjeti dio 4.8). Rizik od oportunističkih infekcija je veći na azijskom geografskom području (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s reumatoidnim artritisom koji uzimaju kortikosteroide mogu biti predisponirani za infekciju.

Liječenje tofacitinibom ne smije se započinjati kod bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući lokalizovane infekcije.

Rizike i koristi liječenja treba razmotriti prije početka liječenja tofacitinibom kod bolesnika:

- s rekurentnim infekcijama,
- s anamnezom ozbiljne ili oportunističke infekcije,
- koji su boravili ili putovali u područja s endemskom mikozom,
- koji imaju osnovnu bolest zbog koje mogu biti skloniji infekciji,

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

S obzirom da generalno postoji veća incidencija infekcija kod starijih osoba i kod dijabetičke populacije, potreban je oprez u liječenju starijih bolesnika i bolesnika s dijabetesom (vidjeti dio 4.8). Za pacijente u dobi od 65 godina i starije, liječenje tofacitinibom se treba koristiti samo ako nema drugog odgovarajućeg načina liječenja (vidjeti dio 5.1).

Rizik od infekcije može biti veći uz porast stepena limfopenije, a kod procjene rizika od infekcije pojedinog bolesnika treba uzeti u obzir i broj limfocita. Kriteriji za prekid terapije i praćenje pacijenata sa limfopenijom prikazani su u dijelu 4.2.

Tuberkuloza

Prije primjene tofacitiniba, treba razmotriti rizike i koristi liječenja kod bolesnika koji su:

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

- bili izloženi tuberkulozi
- boravili ili putovali u područja s endemskom tuberkulozom

Bolesnike treba pregledati i ispitati na latentnu ili aktivnu infekciju prije i tokom liječenja tofacitinibom u skladu sa važećim smjernicama.

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

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

Reaktivacija virusa

Reaktivacija virusa i slučajevi reaktivacije herpes virusa (na primjer, herpes zoster) zabilježeni su kod pacijenata koji su primali tofacitinib (vidjeti dio 4.8).

Čini se da je rizik od herpes zostera veći kod:
- japanskih i korejskih bolesnika.
- bolesnika kod kojih je apsolutni broj limfocita (ALC) manji od 1000 ćelija /mm^3 (vidjeti dio 4.2)
- bolesnika s hroničnim oblikom RA koji su prethodno primili dva ili više bioloških antireumatskih lijekova koji mijenjaju tok bolesti (DMARD-ovi)
- bolesnika liječenih dozom od 10 mg dva puta dnevno.

Uticaj tofacitiniba na reaktivaciju hroničnog virusnog hepatitisa nije poznat. Bolesnici koji su bili pozitivni na hepatitis B ili C, isključeni su iz kliničkih studija. Testiranje na virusni hepatitis treba provesti u skladu s kliničkim smjernicama prije početka terapije tofacitinibom.

Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (uključujući infarkt miokarda)

Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (eng. major adverse cardiovascular events, MACE) su opaženi kod pacijenata koji uzimaju tofacitinib.

U randomiziranoj studiji sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet s pacijentima sa RA u dobi od 50 godina ili starijim s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim faktorom rizika, povećana incidenca od infarkta miokarda uočena je s liječenjem tofacitinibom u poređenju s TNF inhibitorima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Kod pacijenata u dobi od 65 godina i starijih, pacijenti koji su trenutni ili bivši dugogodišnji pušači i pacijenti s anamnezom aterosklerotske kardiovaskularne bolesti ili drugim kardiovaskularnim faktorima rizika, tofacitinib se treba koristiti samo ako nema dostupnih alternativnih načina liječenja (vidjeti dio 5.1).

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Maligniteti i limfoproliferativni poremećaj

Tofacitinib može uticati na odbranu domaćina od maligniteta.

U radnomiziranoj studiji sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet s pacijentima s RA u dobi od 50 godina ili starijim s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim faktorom rizika, povećana incidenca od maligniteta, posebno NMSC, rak pluća i limfom, uočena je s liječenjem tofacitinibom u poređenju s TNF inhibitorima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

NMSC, rak pluća i limfom kod pacijenata liječenih tofacitinibom također su uočeni u drugim kliničkim studijama i nakon stavljanja lijeka u promet.

Drugi maligniteti kod pacijenata liječenih tofacitinibom su uočeni u kliničkim studijama i nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući ali bez ograničenja na rak dojke, melanom, rak prostate i rak pankreasa.

Kod pacijenata u dobi od 65 godina i starijih, pacijenata koji su trenutni ili bivši dugogodišnji pušači i pacijenata s drugim rizicima faktora maligniteta (npr. trenutni malignitet ili historija maligniteta osim uspješno izliječenog nemelanomskog raka kože) tofacitinib se treba koristiti samo ako nema dostupnog alternativnog načina liječenja (vidjeti dio 5.1). Povremeni pregledi kože preporučuju se svim bolesnicima, posebno onim koji su u povećanom riziku od karcinoma kože (vidjeti Tabelu 8 u dijelu 4.8).

Intersticijska bolest pluća

Potreban je oprez kod bolesnika s hroničnom bolesti pluća u anamnezi, jer mogu biti skloniji infekcijama. Slučajevi intersticijske bolesti pluća (neki od njih s fatalnim ishodom) prijavljeni su kod bolesnika liječenih tofacitinibom u kliničkim studijama RA i u postmarketinškom praćenju iako uloga inhibicije janus kineze (JAK) u ovim slučajevima nije poznata. Poznato je da su azijatski bolesnici s RA u većem riziku od intersticijske bolesti pluća, stoga je u liječenju tih bolesnika potreban oprez.

Gastrointestinalne perforacije

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

Frakture

Frakture su uočene kod pacijenata liječenih tofacitinibom.

Tofacitinib se treba oprezno primjenjivati kod pacijenata s poznatim rizikom od fraktura kao što su stariji pacijenti, žene i pacijenti koji koriste kortikosteroide bez obzira na indikaciju i dozu.

Enzimi jetre

Liječenje tofacitinibom bilo je povezano s povećanom incidencijom porasta enzima jetre kod nekih bolesnika (vidjeti dio 4.8 testovi enzima jetre). Potreban je oprez prilikom razmatranja početka terapije tofacitinibom kod bolesnika s povišenom alanin aminotransferazom (ALT) ili aspartat aminotransferazom (AST), posebno kad se započinje u kombinaciji s potencijalno hepatotoksičnim lijekovima poput MTX-a. Nakon uvođenja terapije, preporučuje se redovno praćenje testova funkcije jetre i hitno ispitivanja uzroka u slučaju povećanja vrijednosti enzima jetre, kako bi se identifikovali mogući slučajevi oštećenja jetre izazvanog lijekom. Ako se sumnja na oštećenje jetre izazvano lijekom, primjenu tofacitiniba treba prekinuti dok se ova dijagnoza ne isključi.

Preosjetljivost

U postmarketinškom periodu zabilježeni su slučajevi preosjetljivosti povezani s primjenom tofacitiniba. Alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju; zabilježene su ozbiljne reakcije. Ako se pojavi bilo kakva ozbiljna alergijska ili anafilaktička reakcija, primjenu tofacitiniba treba odmah prekinuti.

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Laboratorijski parametri

Limfociti
Liječenje tofacitinibom bilo je povezano s povećanom učestalošću pojave limfopenije u poređenju sa placebom. Broj limfocita manji od 750 ćelija/mm^3 bio je povezan s povećanom učestalošću pojava ozbiljnih infekcija. Ne preporučuje se započeti ili nastaviti liječenje tofacitinibom kod bolesnika čiji je potvrđeni broj limfocita manji od 750 ćelija/mm^3. Limfocite treba odrediti na početku terapije a zatim na svaka 3 mjeseca. Preporučeno prilagođavanje doze na osnovu broja limfocita vidjeti u odjeljku 4.2.

Neutrofili
U poređenju s placebom, liječenje tofacitinibom bilo je povezano s povećanom učestalošću pojave neutropenije (manje od 2000 ćelija/m^3). Ne preporučuje se započeti liječenje tofacitinibom kod odraslih bolesnika čiji je ANC manji od 1000 ćelija/mm^3 i djece čiji je ANC manji od 1200 ćelija/mm^3. ANC treba odrediti na početku liječenja, zatim 4 do 8 sedmica nakon početka a zatim na svaka 3 mjeseca. Preporučeno prilagođavanje doze na osnovu broja neutrofila vidjeti u dijelu 4.2.

Hemoglobin
Liječenje tofacitinibom bilo je povezano sa smanjenjem nivoa hemoglobina. Ne preporučuje se započeti liječenje tofacitinibom kod odraslih bolesnika kod kojih je nivo hemoglobina manji od 9 g/dl i djece čiji je nivo hemoglobina manji od 10 g/dl. Hemoglobin treba odrediti na početku liječenja, zatim 4 do 8 sedmica nakon početka liječenja, a nakon toga svaka 3 mjeseca. Preporučeno prilagođavanje doze na osnovu vrijednosti hemoglobina vidjeti u odjeljku 4.2.

Praćenje lipida
Liječenje tofacitinibom bilo je povezano s povećanjem lipidnih parametara kao što su ukupni holesterol, lipoproteini niske gustine (LDL) i lipoproteini visoke gustine (HDL). Maksimalni učinci obično se primjećuju u roku od 6 sedmica. Procjenu lipidnih parametara treba izvršiti nakon 8 sedmica od početka liječenja tofacitinibom. Bolesnike treba liječiti prema kliničkim smjernicama za liječenje hiperlipidemije. Povećanje ukupnog i LDL holesterola usljed primjene tofacitiniba može se primjenom statina vratiti na bazalne vrijednosti.

Hipoglikemija kod pacijenata koji se liječe od dijabetesa

Kod pacijenata koji su primali lijekove za dijabetes uočena je hipoglikemija nakon početka uzimanja tofacitiniba. U slučaju pojave hipoglikemije može biti potrebno prilagođavanje doze lijekova za dijabetes.

Vakcinacije

Prije početka liječenja tofacitinibom preporučuje se da su svi bolesnici, posebno pacijenti s pJIA i jPsA, vakcinisani prema trenutnim smjernicama za vakcinaciju. Ne preporučuje se istovremeno davanje žive vakcine s tofacitinibom. Kod odluke o primjeni živih vakcina prije liječenja tofacitinibom treba uzeti u obzir već postojeću imunosupresiju kod svakog pojedinačnog bolesnika.

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Potrebno je uzeti u obzir profilaktičko vakcinisanje protiv herpesa zostera, prema smjernicama za vakcinaciju. Posebnu pažnju treba posvetiti bolesnicima s dugotrajnim RA koji su prethodno primili dva ili više bioloških DMARD-ova. Ako se primjenjuje živa vakcina protiv herpes zostera; treba je primijeniti samo kod bolesnika s poznatom anamnezom preboljelih vodenih kozica ili kod onih koji su seropozitivni na virus varicelle zoster (VZV). Ako se vodene kozice ne mogu sa sigurnošću potvrditi iz istorije bolesti, preporučuje se napraviti test na antitijela protiv VZV.

Vakcinaciju živim vakcinama treba provesti najmanje 2 sedmice, a poželjno je i 4 sedmice prije početka liječenja tofacitinibom ili prema trenutnim smjernicama za vakcinaciju obzirom na primjenu imunomodulatornih lijekova. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prenosu infekcije živim vakcinama kod bolesnika koji primaju tofacitinib.

Sadržaj pomoćnih supstanci

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uticaj drugih lijekova na farmakokinetiku (PK) tofacitiniba

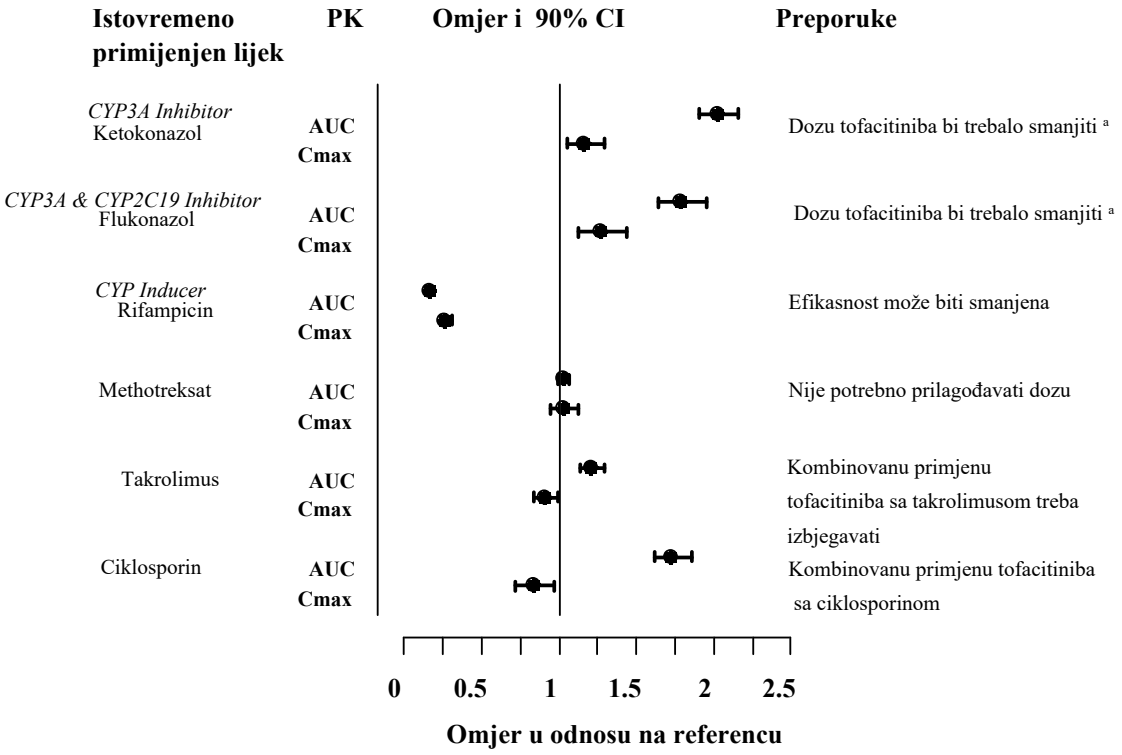
S obzirom da se tofacitinib metabolizuje putem enzima CYP3A4, vjerovatna je interakcija s lijekovima koji inhibiraju ili induciraju CYP3A4. Izloženost tofacitinibu povećava se kad se lijek primjenjuje istovremeno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom) ili kad istovremena primjena jednog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

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

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

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

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



Napomena: Referentna grupa je primila tofacitinib sam.
[a] Dozu tofacitiniba treba smanjiti na 5 mg dva puta dnevno kod bolesnika koji primaju 10 mg dva puta dnevno. Dozu tofacitiniba treba smanjiti na 5 mg jednom dnevno kod bolesnika koji primaju 5 mg dva puta dnevno (vidjeti dio 4.2).

Mogućnost uticaja tofacitiniba na farmakokinetiku drugih lijekova

Istovremena primjena tofacitiniba nije imala uticaj na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva, levonorgestrela i etinilestradiola kod zdravih ženskih dobrovoljaca.

Kod bolesnika s RA, istovremena primjena tofacitiniba i MTX-a od 15 do 25 mg jednom sedmično smanjila je AUC i C_{max} MTX-a za 10%, odnosno za 13%. Izloženost metotreksatu je smanjena u tolikom obimu da ne zahtijeva prilagođavanje doze metotreksata kod svakog pojedinačnog pacijenta.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su izvršena samo na odraslim osobama.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Kao mjera opreza, primjena tofacitiniba tokom trudnoće je kontraindikovana (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste odgovarajuću kontracepciju tokom liječenja tofacitinibom i do najmanje 4 sedmice nakon zadnje doze.

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tofacitinib u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Tobacitinib se izlučivao u mlijeko liječenih ženki štakora (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, primjena tofacitiniba je kontraindikovana tokom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

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

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Reumatoidni artritis
Najčešće ozbiljne nuspojave bile su ozbiljne infekcije (vidjeti dio 4.4). U populaciji svih izloženih pacijenata kod kojih je ispitivana dugoročna sigurnost, najčešće ozbiljne nuspojave prijavljene uz tofacitinib bile su pneumonija (1,7%), herpes zoster (0,6%), infekcija urinarnog trakta (0,4%), celulitis (0,4%), divertikulitis (0,3%) i apendicitis (0,2%). Među oportunističkim infekcijama, TBC i ostale mikobakterijske infekcije, kriptokokna infekcija, histoplazmoza, ezofaringealna kandidijaza, multidermatomski herpes zoster, infekcija citomegalovirusom, infekcija BK virusom i listerioza bile su prijavljene uz tofacitinib. Neki bolesnici su imali kliničku sliku više diseminovane nego lokalizovane bolesti. Mogu se javiti i druge ozbiljne infekcije koje nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima (npr. kokcidioidomikoza).

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

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

Psorijatični artritis
Profil sigurnosti zabilježen kod bolesnika s aktivnim PsA koji su liječeni tofacitinibom bio je generalno u skladu sa sigurnosnim profilom kod bolesnika s RA liječenih tofacitinibom.

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

Ulcerozni kolitis
Najčešće prijavljivane neželjene reakcije u studijama sa primjenom početne doze tofacitiniba od 10 mg dva puta dnevno bile su glavobolja, nazofaringitis, mučnina i artralgija.

Najčešće kategorije ozbiljnih neželjenih reakcija u studijama sa primjenom početne doze, kao i doze održavanja, u svim grupama koje su primale tofacitinib ili placebo, bile su gastrointestinalni poremećaji i infekcije a najčešća ozbiljna neželjena reakcija bila je pogoršanje ulceroznog kolitisa (UC).

Sveukupno, profil sigurnosti zabilježen kod bolesnika sa UC liječenim tofacitinibom bio je u skladu s profilom sigurnosti tofacitiniba u indikaciji RA.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u tablici u nastavku uzete su iz kliničkih ispitivanja kod bolesnika s RA, PsA, AS i UC i klasifikovane su prema organskim sistemima (engl. System Organ Class (SOC)) i kategorijama

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

učestalosti koje su definisane na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), ili nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 8: Nuspojave

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

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Klasifikacija organskih sistema	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko <1/10 000	Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji disajnog sistema, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Dispneja Kongestija sinusa			
Poremećaji probavnog sistema	Bol u abdomenu Povraćanje Proljev Mučnina Gastritis Dispepsija				
Poremećaji jetre i žuči		Steatoza jetre Povišene vrijednosti jetrenih enzima Povišene vrijednosti transaminaza Povišena vrijednost gamaglutamil transferaze	Abnormalne vrijednosti testova funkcije jetren		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, akne	Eritem Pruritus			
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija	Oticanje zglobova Tendonitis	Mišićno-koštana bol		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Periferni edem	Pireksija Umor			
Pretrage	Porast kreatinin fosfokinaze u krvi	Povišena vrijednost kreatinina u krvi Porast holesterola u krvi Povišena vrijednost lipoproteina niske gustine Povećanje tjelesne težine			

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Klasifikacija organskih sistema	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko <1/10 000	Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Istegnuće ligamenta Istegnuće mišića			

*Spontano prijavljivanje podataka
**Venska tromboembolija uključuje PE, DVT i vensku trombozu retine

Opis odabranih nuspojava

Venska tromboembolija

Reumatoidni artritis
U velikom (N = 4.362), randomizovanom ispitivanju sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet, kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom, starosti od 50 godina i više a koji su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika od kardiovaskularnih (CV) bolesti, primijećeno je da se VTE javio u povećanom broju i učestalosti, ovisno o dozi kod bolesnika liječenih s tofacitinibom u poređenju sa bolesnicima liječenih inhibitorima TNF-a (vidjeti dio 5.1). Većina ovih događaja je ozbiljne prirode i neki od njih su imali smrtan ishod. Stopa incidencije (95% CI) za PE za tofacitinib 5 mg dva puta dnevno, tofacitinib 10 mg dva puta dnevno i inhibitore TNF-a bila je 0,17 (0,08-0,33), 0,50 (0,32-0,74) odnosno 0,06 (0,01-0,17) kod bolesnika s događajima na 100 bolesnika-godina. U poređenju s inhibitorima TNF-a omjer opasnosti (HR) za PE bio je 2,93 (0,79-10,83) i 8,26 (2,49; 27,43) za tofacitinib 5 mg dva puta dnevno i tofacitinib 10 mg dva puta dnevno (vidjeti dio 5.1). Kod pacijenata liječenih tofacitinibom kod kojih je zabilježena PE, većina (97%) je imala faktore rizika za VTE.

Ankilozantni spondilitis

U randomiziranim kontrolisanim kliničkim studijama kombinovane faze 2 i faze 3 događaji venske tromboembolije nisu zabilježeni u 420 bolesnika (233 bolesnik-godine praćenja) koji su primali tofacitinib najviše 48 sedmica.

Ulcerozni kolitis (UC)
U produženom ispitivanju UC koje se trenutno provodi, slučajevi PE i DVT-a primijećeni su kod bolesnika koji uzimaju tofacitinib 10 mg dva puta dnevno i s postojećim faktorom/ima rizika od VTE-a.

Infekcije (opštenito)

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

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

Ukupna stopa učestalosti infekcija prilikom terapije tofacitinibom u populaciji svih izloženih pacijenata kod kojih je ispitivana dugoročna bezbjednost (ukupno 4867 bolesnika) iznosila je 46,1 bolesnik sa neželjenim događajem na 100 bolesnik-godina (43,8 pacijenata sa neželjenim događajima pri dozi od 5 mg dva puta dnevno, odnosno 47,2 pacijenta sa neželjenim događajima pri dozi od 10 mg dva puta dnevno). Za pacijente (ukupno 1750 njih) na monoterapiji, stope su bile 48,9, odnosno 41,9 bolesnik sa neželjenim događajem na 100 bolesnik-godina pri dozi od 5 mg, odnosno 10 mg primijenjene dva

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

puta dnevno. Za pacijente (ukupno 3117 njih) na liječenju sa pratećim DMARD lijekovima, stopa je iznosila 41,0 odnosno 50,3 pacijenta sa neželjenim događajem na 100 bolesnik-godina za primijenjenu dozu od 5 mg, odnosno od 10 mg dva puta dnevno.

*Ankilozantni spondilitis*U kliničkim studijama kombinovane Faze 2 i Faze 3, tokom placebom kontrolisanog razdoblja od najviše 16 sedmica, učestalost infekcija u grupi liječenoj s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno (185 bolesnika) iznosila je 27,6%, dok je učestalost infekcija u grupi liječenoj s placebom (187 bolesnika) iznosila 23,0%. U kliničkim studijama kombinovane Faze 2 i Faze 3 učestalost infekcija iznosila je 35,1% među 316 bolesnika liječenih s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno do najviše 48 sedmica.

Ulcerozni kolitis
U randomizovanoj studiji Faze 2/3 sa primjenom početne doze tofacitiniba u trajanju od 8 sedmica, udio bolesnika s infekcijama bio je 21,1% (198 bolesnika) u skupini koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno u poređenju s 15,2% (43 bolesnika) u skupini koja je primala placebo. U randomiziranom ispitivanju sa dozom održavanja 3. faze u trajanju od 52 sedmice, udio bolesnika s infekcijama bio je 35,9% (71 bolesnik) u skupini koja je primala 5 mg dva puta dnevno i 39,8% (78 bolesnika) u skupinama koje su primale tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno, u poređenju s 24,2% (48 bolesnika) u skupini koja je primala placebo.

U cjelokupnom iskustvu liječenja tofacitinibom, najčešće prijavljivana infekcija bio je nazofaringitis, koji je zabilježen kod 18,2% bolesnika (211 bolesnika).

U cjelokupnom iskustvu liječenja tofacitinibom, ukupna stopa incidencije infekcija bila je 60,3 događaja na 100 bolesnik-godina (što je uključivalo 49,4% bolesnika; ukupno 572 bolesnika).

Ozbiljne infekcije

Reumatoidni artritis

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

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

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

U velikom (N=4.362) randomizovanom ispitivanju sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet, kod pacijenata s RA koji su u dobi od 50 godina ili stariji s najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, primijećeno je povećanje ozbiljnih infekcija ovisno o dozi kod liječenja tofacitinibom u poređenju s inhibitorima TNF-a (vidjeti dio 4.4).

Stope incidencije (95% CI) za ozbiljne infekcije za tofacitinib 5 mg dva puta dnevno, tofacitinib 10 mg dva puta dnevno i inhibitore TNF-a bile su 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) i 2,44 (2,02; 2,92) pacijenata s događajima na 100 pacijent-godina. U poređenju s inhibitorima TNF-a, omjer rizika (HR) za ozbiljne infekcije bio je 1,17 (0,92; 1,50) i 1,48 (1,17; 1,87) za tofacitinib 10 mg dva puta dnevno i tofacitinib 5 mg dva puta dnevno.

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

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Ulcerozni kolitis
Stope incidencije i vrste ozbiljnih infekcija u kliničkim ispitivanjima UC-a bile su generalno slične onima prijavljivanim u kliničkim ispitivanjima RA kod skupina koje su primale monoterapiju tofacitinibom.

Ozbiljne infekcije kod starijih osoba

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

U velikom (N=4.362) randomizovanom ispitivanju sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet, kod pacijenata s RA u dobi od 50 godina ili starijih s barem jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, primijećen je porast ozbiljnih infekcija kod pacijenata u dobi od 65 godina i starijih liječenih tofacitinibom 10 mg dva puta dnevno u poređenju s inhibitorima TNF-a i tofacitinibom 5 mg dva puta dnevno (vidjeti dio 4.4). Stope incidencije (95% CI) za ozbiljne infekcije kod pacijenata u dobi od 65 godina i starijih bile su 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) i 3,73 (2,81; 4,85) pacijenata s događajima na 100 pacijent-godina za tofacitinib 5 mg dva puta dnevno, tofacitinib 10 mg dva puta dnevno, odnosno inhibitore TNF-a.

U poređenju s inhibitorima TNF-a, omjer rizika (HR) za ozbiljne infekcije kod pacijenata u dobi od 65 godina i starijih bio je 1,08 (0,74; 1,58) i 1,55 (1,10; 2,19) za tofacitinib 5 mg dva puta dnevno i tofacitinib 10 mg dva puta dnevno.

Ozbiljne infekcije iz intervencijske studije bezbjednosti nakon stavljanja lijeka u promet
Podaci iz neintervencijske studije sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet u okviru koje je procijenjen tofacitinib kod pacijenata s reumatoidnim artritisom iz registra (US Corrona) pokazuju da je brojčano veća stopa incidencije ozbiljnih infekcija uočena kod tablete s produženim otpuštanjem od 11 mg primijenjene jednom dnevno nego kod filmom obložene tablete od 5 mg primijenjene dvaput dnevno. Neobrađene stope incidencije (95% CI) (tj. nije prilagođena za dob i pol) iz dostupnosti svake formulacije u 12. mjesecu nakon početka liječenja su bile 3,45 (1,93; 5,69) i 2,78 (1,74; 4,21), a u 36. mjesecu su bile 4,71 (3,08; 6,91) i 2,79 (2,01; 3,77) pacijenata s događajima po 100 pacijent godina u grupama koje su primale tabletu s produženim otpuštanjem od 11 mg jednom dnevno odnosno filmom obloženu tabletu od 5 mg dvaput dnevno. Neprilagođeni omjer rizika je bio 1,30 (95% CI: 0,67; 2,50) u 12. mjesecu i 1,93 (95% CI: 1,15; 3,24) u 36. mjesecu za dozu tablete s produženim otpuštanjem od 11 mg jednom dnevno u poređenju s dozom filmom obložene tablete od 5 mg dvaput dnevno. Podaci se zasnivaju na malom broju pacijenata kod kojih su događaji uočeni u relativno velikim intervalima pouzdanosti i ograničenim vremenom praćenja.

Reaktivacija virusa

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

U velikim (N=4.362) randomiziranim studijama sigurnosti nakon puštanja lijeka u promet kod pacijenata s RA od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim faktorom rizika, povećanje događaja herpesa zostera uočeno je kod pacijenata liječenih tofacitinibom u poređenju s TNF inhibitorima. Stope incidencije (95% CI) za herpes zoster za tofacitinib od 5 mg dvaput dnevno, tofacitinib od 10 mg dvaput dnevno i TNF inihbitore bili su 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) odnosno 1,18 (0,90; 1,52) pacijenata s događajima po 100 pacijent-godina.

Laboratorijski testovi

Limfociti

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

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

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

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

U kliničkim ispitivanjima UC, promjene u ALC-u uočene pri liječenju tofacitinibom bile su slične promjenama koje su uočene u kliničkim ispitivanjima RA.

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

U populaciji u ispitivanju dugoročne sigurnosti RA, obrazac i incidencija potvrđenog smanjenja ANC ostali su dosljedni onima zabilježenima u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima UC-a, promjene u ANC-u zabilježene u liječenju tofacitinibom bile su slične promjenama zabilježenim u kliničkim ispitivanjima RA.

Trombociti
Bolesnici koji su bili uključeni u kontrolisana klinička ispitivanja Faze 3 (RA, PsA, AS, UC) trebali su imati broj trombocita ≥ 100 000 stanica/mm3 kako bi zadovoljili kriterije za uključivanje u ispitivanja. Stoga nema dostupnih informacija za bolesnike s brojem trombocita < 100 000 stanica/mm3 prije početka liječenja tofacitinibom.

Testovi enzima jetre
Potvrđeni porast enzima jetre veći od trostrukevrijednosti gornje normalne granice (3 x GGN) zabilježeni su manje često kod bolesnika s RA. Kod onih bolesnika koji su iskusili porast enzima jetre, promjena režima liječenja poput sniženja doze istovremeni primijenjenog DMARD-a, prekid primjene tofacitiniba ili sniženje doze tofacitiniba rezultirao je sniženjem ili normalizacijom vrijednosti enzima jetre.

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

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

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

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

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

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

U velikim (N=4.362) randomiziranim studijama sigurnosti nakon puštanja lijeka u promet kod pacijenata s RA koji su imali 50 godina ili su bili stariji s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim faktorom rizika, porast ALT-a veći ili jednak od 3x GGN uočen je kod 6,01%, 6,54% odnosno 3,77% kod pacijenata koji su primali tofacitinib od 5 mg dvaput dnevno, tofacitinib od 10 mg dvaput dnevno i TNF inihbitore. Porast AST-a veći ili jednak od 3x GGN uočen je kod 3,21%, 4,57% odnosno 2,38% kod pacijenata koji su primali tofacitinib od 5 mg dvaput dnevno, tofacitinib od 10 mg dvaput dnevno i TNF inhibitore.

U kliničkim ispitivanjima UC, promjene u testovima enzima jetre koje su uočene pri liječenju tofacitinibom bile su slične promjenama koje su uočene u kliničkim ispitivanjima RA.

Lipidi
Povećanja lipidnih parametara (ukupni holesterol, LDL holesterol, HDL holesterol, trigliceridi) prvo su procjenjivana 1 mjesec nakon početka liječenja tofacitinibom u kontrolisanim, dvostruko slijepim kliničkim studijama RA. Porasti su uočeni u ovoj vremenskoj tački i ostali su stabilni nakon toga.

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

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

Nakon prekida liječenja tofacitinibom, nivoi lipida vratili su se na početne vrijednosti.

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

U kontrolisanoj kliničkoj studiji RA, povišenja LDL holesterola i ApoB smanjila su se na nivoe prije liječenja kao odgovor na terapiju statinima.

U populacijama u ispitivanju dugoročne sigurnosti RA, povišenja lipidnih parametara ostala su dosljedna onima viđenim u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

U velikim (N=4.362) randomiziranim studijama sigurnosti nakon puštanja lijeka u promet kod pacijenata s RA koji su imali 50 godina ili više s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim faktorom rizika, promjene parametara lipida od osnovice do 24 mjeseci detaljno su prikazane u nastavku:

- Srednja vrijednost porasta LDL holesterola za 13,80%, 17,04% odnosno 5,50% kod pacijenata koji su primali tofacitinib od 5 mg dvaput dnevno, tofacitinib od 10 mg dvaput dnevno i TNF inihbitore u 12. mjesecu. U 24. mjesecu, ovaj porast je bio 12,71%, 18,14% odnosno 3.64%.
- Srednja vrijednost porasta HDL holesterola za 11,71%, 13,63% odnosno 2,82% kod pacijenata koji su primali tofacitinib od 5 mg dvaput dnevno, tofacitinib od 10 mg dvaput dnevno i TNF inhibitore u 12. mjesecu. U 24. mjesecu, ovaj porast je bio 11,58%, 13,54% odnosno 1,42%.

U kliničkim ispitivanjima UC, promjene lipida zabilježene pri liječenju tofacitinibom bile su slične promjenama zabilježenim u kliničkim ispitivanjima RA.

Infarkt miokarda

Reumatoidni artritis
U velikoj (N=4.362) randomiziranoj studiji procjene sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet, kod pacijenata s RA u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim rizikom, stope incidence (95% CI) za nefatalni infarkt miokarda za tofacitinib od 5 mg dvaput dnevno su bile 0,37 (0,22; 0,57), za tofacitinib od 10 mg dvaput dnevno 0,33 (0,19; 0,53) i za TNF inhibitore 0,16 (0,07; 0,31) za pacijente s događajima po 100 pacijent-godina. Nekoliko fatalnih infarkta miokarda je

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

prijavljeno sa sličnim stopama kod pacijenata liječenih tofacitinibom u poređenju s TNF inhibitorima (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Studija je zahtijevala praćenje najmanje 1500 pacijenata tokom 3 godine.

Maligniteti isključujući NMSC

Reumatoidni artritis
U velikoj (N=4.362) randomiziranoj studiji procjene sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet, kod pacijenata s RA u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim rizikom, stope incidence (95% CI) za rak pluća za tofacitinib od 5 mg dvaput dnevno su bile 0,23 (0,12; 0,40), za tofacitinib od 10 mg dvaput dnevno 0,32 (0,18; 0,51) i za TNF inhibitore 0,13 (0,05; 0,26) za pacijente s događajima po 100 pacijent-godina (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.1). Studija je zahtijevala praćenje najmanje 1500 pacijenata tokom 3 godine.

Stope incidence (95% CI) za limfom za tofacitinib od 5 mg dvaput dnevno su bile 0,07 (0,02; 0,18), za tofacitinib od 10 mg dvaput dnevno 0,11 (0,04; 0,24) i za TNF inhibitore 0,02 (0,00; 0,10) za pacijente s događajima po 100 pacijent-godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i juvenilni PsA
Neželjene reakcije kod pacijenata s JIA u kliničkom razvojnom programu su bile dosljedne po pitanju vrste i učestalosti s onima opaženim kod odraslih pacijenata s RA, izuzev nekih infekcija (gripa, faringitis, sinusitis, virusna infekcija) i gastrointestinalnih ili općšth poremećaja (bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, pireksija, glavobolja, kašalj), koji nisu bili česti kod pedijatrijske populacije s JIA. MTX je bio najčešće korišten prateći csDMARD (1. dana, 156 pacijenata je uzelo MTX od 157 pacijenata koji su uzimali csDMARD). Nema dovoljno podataka u vezi sa sigurnosnim profilom tofacitiniba koji se istovremeno uzimao s drugim csDMARD-ovima.

Infekcije
U dvostruko slijepom dijelu glavnog ispitivanja Faze 3 (ispitivanje JIA-I), infekcija je bila najčešće prijavljena neželjena reakcija (44,3%). Infekcije su generalno bile blage do umjerene po težini.

U integriranoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost, 7 pacijenata je imalo ozbiljne infekcije tokom liječenja tofacitinibom unutar perioda obuhvaćenog izvještajem (do 28 dana nakon posljednje doze ispitivanog lijeka), što predstavlja stopu incidencije od 1,92 pacijenta s događajima na 100 pacijent godina: upala pluća, epiduralni empiem (sa sinusitisom i subperiostalnim apscesom), pilonidalna cista, apendicistis, ešerihija pijelonefritis, apsces na udovima i UTI.

U integriranoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost, 3 pacijenta su imala događaje herpesa zostera koji nisu bili ozbiljni, unutar perioda obuhvaćenog izvještajem, što predstavlja stopu incidencije od 0,82 pacijenta s događajima na 100 pacijent godina. Jedan (1) dodatni pacijent je imao ozbiljni HZ izvan perioda obuhvaćenog izvještajem.

Jetreni događaji

Pacijenti u glavnom ispitivanju s JIA su morali imati AST i ALT nivoe manje od 1,5 puta gornje granice normale kako bi ispunjavali uslove za učešće u ispitivanju. U integriranoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost bila su 2 pacijenta s povišenjem ALT nivoa od > 3 puta GGN pri 2 uzastopne posjete. Niti jedan događaj nije ispunio kriterij Hyjevog zakona. Oba pacijenta su primala pozadinsku terapiju MTX-om i svaki neželjeni događaj je prošao nakon prekida uzimanja MTX-a i trajnog prekida tofacitiniba.

Laboratorijski testovi

Promjene u laboratorijskim testovima kod pacijenata s JIA u kliničkom razvojnom programu su bile dosljedne s onima opaženim kod odraslih pacijenata s reumatoidnim artritisom. Pacijenti u glavnom ispitivanju s JIA su morali imati broj trombocita od ≥ 100.000 ćelija/mm^3 kako bi ispunjavali uslove za učšeće u ispitivanju, stoga nema dostupnih informacija za pacijente s JIA s brojem trombocita od < 100.000 ćelija/mm^3 prije početka liječenja tofacitinibom.

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.
Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:
•putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

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

Farmakokinetički podaci dobijeni promjenom pojedinačne doze od 100 mg kod zdravih dobrovoljaca pokazuju da se očekuje eliminacija više od 95% primijenjene doze unutar 24 sata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijske skupine: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi; ATC oznaka: L04AA29

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

Kod bolesnika s RA, liječenje do 6 mjeseci tofacitinibom bilo je povezano sa o dozi ovisnim smanjenjem broja cirkulišućih ćelija ubica - NK ćelija CD16/56+ (engl. natural killer cells), s procijenjenim maksimalnim smanjenjem koje se javlja približno 8-10 sedmica nakon početka liječenja. Te su se promjene generalno povukle unutar 2 do 6 sedmica nakon prekida liječenja. Liječenje tofacitinibom bilo je povezano s porastima broja B ćelija ovisnim o dozi. Promjene u broju cirkulišućih T-limfocita i podskupini T-limfocita (CD3+, CD4+ i CD8+) bile su male i nedosljedne.

Nakon dugotrajnog liječenja (medijan trajanja liječenja tofacitinibom od približno 5 godina), CD4+ i CD8+ broj pokazao je medijan smanjenja od 28% odnosno 27% u odnosu na početne vrijednosti. Nasuprot uočenom padu nakon kratkoročnog doziranja, broj NK ćelija CD16/56+ pokazao je medijan porasta od 73% u odnosu na početne vrijednosti. Broj CD19+ B ćelija nije pokazao daljnji porast nakon dugoročne primjene tofacitiniba. Promjene broja svih podtipova limfocita vratile su se na početne vrijednosti nakon privremenog prekida liječenja. Nije bilo dokaza o povezanosti između ozbiljnih ili oportunističkih infekcija ili herpesa zostera i sa brojem podtipova limfocita (vidjeti dio 4.2 za nadzor apsolutnog broja limfocita).

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

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Nakon liječenja tofacitinibom kod bolesnika s RA, uočena su brza smanjenja u vrijednosti serumskog C-reaktivnog proteina (CRP) a ovaj efekat se održavao tokom cjelokupnog trajanja terapije. Primijećena odstupanja u CRP vrijednostima tokom liječenja tofacitinibom ne povlače se u potpunosti unutar 2 sedmice nakon prekida liječenja, što ukazuje na duže trajanje farmakodinamičke aktivnosti u poređenju sapoluvremenom eliminacije.

Ispitivanja s vakcinama

U kontrolisanoj kliničkoj studiji bolesnika s RA koji počinju liječenje tofacitinibom u dozi od 10 mg dva puta dnevno ili placebom, broj bolesnika s odgovorom na vakcinu protiv influence bio je sličan u obje skupine: tofacitinib (57%) i placebo (62%). Za polisaharidnu vakcinu protiv pneumokoka broj bolesnika s odgovorom je bio sljedeći: 32% kod bolesnika koji primaju i tofacitinib i MTX; 62% za monoterapiju tofacitinibom; 62% za monoterapiju metotreksatom i 77% za placebo. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat, međutim slični rezultati dobijeni su u zasebnom ispitivanju vakcina gdje je ispitivana vakcina za influencu i polisaharidna vakcina protiv pneumokoka kod bolesnika koji primaju tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno dugoročno.

Kontrolisano ispitivanje provedeno je kod bolesnika sa RA uz osnovno liječenje MTX-om, vakcinisanih živom atenuiranom herpes virusnom vakcinom 2 do 3 nedelje prije početka 12-sedmičnog liječenja tofacitinibom u dozi od 5 mg dva puta dnevno ili placebom. Dokaz humoralnih i ćelijama posredovanih odgovora na VZV zabilježen je kroz 6 sedmica i kod bolesnika liječenih tofacitinibom i kod bolesnika liječenih placebom. Ti su odgovori bili vrlo slični onima zabilježenima kod zdravih dobrovoljaca u dobi od 50 godina i starijih. Bolesnik bez prethodne infekcije vodenim kozicama u anamnezi i bez antitijela protiv vodenih kozica prije početka liječenja iskusio je diseminaciju vakcinalnog soja vodenih kozica 16 dana nakon vakcinacije. Liječenje tofacitinibom je prekinuto i bolesnik se oporavio nakon liječenja standardnim dozama antivirusnih lijekova. Bolesnik je naknadno ostvario jak, mada odgođeni humoralni i ćelijski odgovor na vakcinu (vidjeti dio 4.4).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

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

Tabela 9: Kliničke studije faze 3 tofacitiniba u dozama od 5 mg i 10 mg dva puta dnevno kod bolesnika s RA

Ispitivanja	Ispitivanje I (ORAL Solo)	Ispitivanje II (ORAL Sync)	Ispitivanje III (ORAL Standard)	Ispitivanje IV (ORAL Scan)	Ispitivanje V (ORAL Step)	Ispitivanje VI (ORAL Start)	Ispitivanje VII (ORAL Strategy)
Populacija	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naivni[a]	MTX-IR
Kontrola	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Osnovno liječenje	Nema[bb]	csDMARD-ovi	MTX	MTX	MTX	Nema[b]	3 paralelne skupine: • Monoterapija tofacitinibom • Tofacitinib+MTX ADA+MTX
Glavne značajke	Monoterapija	Različiti csDMARD-ovi	Aktivna kontrola (ADA)	X- zraci	TNFi-IR	Monoterapija, aktivni komparator (MTX), RTG	Tofacitinib s MTX-om i bez MTX-a u poređenju s ADA-om s MTX-om

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Ispitivanja	Ispitivanje I (ORAL Solo)	Ispitivanje II (ORAL Sync)	Ispitivanje III (ORAL Standard)	Ispitivanje IV (ORAL Scan)	Ispitivanje V (ORAL Step)	Ispitivanje VI (ORAL Start)	Ispitivanje VII (ORAL Strategy)
Broj liječenih bolesnika	610	792	717	797	399	956	1.146
Ukupno trajanje ispitivanja	6 mjeseci	1 godina	1 godina	2 godine	6 mjeseci	2 godine	1 godina
Koprimarne mjere ishoda djelotvornosti[c]	3. mjesec: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. mjesec: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mjesec: HAQ-DI	6. mjesec: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mjesec: HAQ-DI	6. mjesec: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 3. mjesec: HAQ-DI	3. mjesec: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. mjesec: mTSS ACR70	6. mjesec: ACR50
Vrijeme obaveznog prebacivanja s placeba na tofacitinib 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno	3. mjesec	6. mjesec (ispitanici koji su primali placebo i imali <20% poboljšanja u broju otečenih i bolnih zglobova prebačeni su na tofacitinib u 3. mjesecu).			3. mjesec	NP	NP

[a.] ≤ 3 doze sedmično (MTX- naïve , tj. koji prethodno nisu liječeni metotreksatom).
[b.] Antimalarici su bili dozvoljeni.
[c.] Ko-primarne mjere ishoda su sljedeće: srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti u mTSS (engl. modified Total Sharp Score); postotak ispitanika koji su postigli ACR20 ili ACR70 odgovore; srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti u HAQ-DI; postotak ispitanika koji postižu DAS28-4(ESR) < 2,6 (remisija).

mTSS=skor na modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali, ACR20(70)= ACR odgovor ≥ 20% (≥ 70%) poboljšanja, DAS28= Rezultat aktivnosti bolesti za 28 zglobova, ESR = brzina sedimentacije eritrocita, HAQ-DI=Upitnik o zdravstvenom stanju - indeks onesposobljenosti, DMARD= antireumatik koji modifikuje tok bolesti, IR=bolesnici s neodgovarajućim odgovorom, csDMARD= konvencionalni sintetski DMARD, TNFi=inhibitor faktora tumorske nekroze, NP=nije primjenjivo, ADA=adalimumab, MTX=metotreksat

Klinički odgovor

ACR odgovor

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

Tokom ispitivanja ORAL Strategy, odgovori s tofacitinibom u dozi od 5 mg dva puta dnevno + MTX bili su brojčano slični u poređenju s adalimumabom 40 mg + MTX, i oba su bila brojčano veća od 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

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

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Tabela 10: Udio (%) bolesnika s ACR odgovorom

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

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

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

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

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

	12. mjesec	NP	32	39
	24. mjesec	NP	28	40
ACR70	3. mjesec	3	10**	17***
	6. mjesec	1	14***	22***
	12. mjesec	NP	18	27
	24. mjesec	NP	17	26
ORAL Step: Bolesnici s neodgovarajućim odgovorom na inhibitor TNF-a				
Mjera ishoda	**Vrijeme**	**Placebo + MTX N=132**	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno + MTX N=133**	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno + MTX N=134**
ACR20	3. mjesec	24	41*	48***
	6. mjesec	NP	51	54
ACR50	3. mjesec	8	26***	28***
	6. mjesec	NP	37	30
ACR70	3. mjesec	2	14***	10*
	6. mjesec	NP	16	16

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

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

*p < 0,05,

**p < 0,001,

***p < 0,0001 naspram placeba (naspram MXT-a za ORAL Start),

‡p<0,05 - tofacitinib 5 mg + MTX naspram tofacitiniba 5 mg za ispitivanje ORAL Strategy (normalne p-vrijednosti bez prilagođavanja za višestruko poređenje)

N=broj analiziranih ispitanika, ACR20/50/70= poboljšanje ≥ 20, 50, 70% prema kriterijumima Američkog koledža za reumatologiju, NP=nije primjenjivo, MTX=metotreksat

Odgovor DAS28-4 (ESR)

Bolesnici u fazi 3 ispitivanja imali su na početku ispitivanja srednju vrijednost indeksa aktivnosti bolesti (engl. Disease Activity Score, DAS28-4[ESR]) od 6,1 do 6,7. U 3. mjesecu je zabilježeno značajno smanjenje vrijednosti DAS28(ESR) od 1,8-2,0 kod bolesnika liječenih s 5 mg dva puta dnevno i 1,9-2,2 za 10 mg dva puta dnevno u odnosu na početnu vrijednost, za razliku od bolesnika koji su primali placebo (0,7-1,1). Udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju prema DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) u ispitivanjima ORAL Step, ORAL Sync i ORAL Standard prikazan je u Tabeli 11.

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

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

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

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

Radiografski odgovor

U studijama ORAL Scan i ORAL Start, inhibicija progresije strukturalnog oštećenja zglobova procijenjena je radiografski i izražena je kao srednja promjena u odnosu na početnu vrednost mTSS i njegovim komponentama i rezultatu erozije i sužavanja zglobnog prostora (engl. jointspacenarrowing - JSN) u 6. i 12. mesecu.

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

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

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

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

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Tabela 12: Radiografske promjene u 6. i 12. mjesecu

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

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

Odgovor s obzirom na fizičku funkciju i zdravstvene ishode

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

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

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

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

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

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

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

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

Trajnost kliničkih odgovora

Trajnost učinka procijenjena pomoću stopa odgovora prema kriterijima ACR 20, ACR50 i ACR70 u ispitivanjima koja su trajala do dvije godine. Promjene u HAQ-DI i DAS28-4(ESR) održane su u obje terapijske skupine tofacitiniba do kraja ispitivanja.

Dokaz postojanosti djelotvornosti s terapijom tofacitinibom do 5 godina također je dobijen iz podataka iz randomizirane studije sigurnosti nakon puštanja lijeka u promet kod pacijenata s RA od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim faktorom rizika kao i iz jednog dovršenog, otvorenog ispitivanja dugoročnog praćenja do 8 godina.

Dugotrajno kontrolisani podaci o sigurnosti

Ispitivanje ORAL Surveillance (A3921133) je bilo veliko (N=4362), randomizovano, aktivno kontrolisano ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet kod bolesnika s reumatoidnim artritisom starosti 50 godina i starijih a koji su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika od kardiovaskularnih bolesti (rizici od kardiovaskularnih bolesti definisani kao: trenutni pušač cigareta, dijagnoza hipertenzije, dijabetes mellitus, porodična istorija rane srčane bolesti, porodična istorija

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

koronarne arterijske bolesti uključujući istoriju postupka revaskulizacije, aortokoronarno premoštenje, infarkt miokarda, srčani zastoj, nestabilna angina, akutni koronarni sindrom i prisutnost izvanzglobne bolesti povezane s RA, npr. čvorići, Sjögrenov sindrom, anemija zbog hronične bolesti, plućne manifestacije). Većina (više od 90%) pacijenata koji koriste tofacitinib koji su trenutni ili bivši pušači koji su pušili više od 10 godina i medijanom od 35,0 odnosno 39,0 godina pušenja. Pacijenti su zahtijevali stabilnu dozu metotreksata prilikom pristupanja studiji; prilagođavanje doze je bilo dozvoljeno tokom studije.

Bolesnici su randomzirani u otvorenom ispitivanju s tofacitinibom 10 mg dva puta dnevno, tofacitinibom 5 mg dva puta dnevno ili s inhibitorom TNF-a (inhibitor TNF-a bio je ili etanercept 50 mg jednom sedmično ili adalimumab 40 mg svake druge sedmice) u omjeru 1:1:1. Koprimarni ishodi su bili procijenjeni maligniteti osim NMSC-a i procijenjeni glavni neželjeni kardiovaskularni događaji (MACE); kumulativna incidencija i statistička ocjena ishoda su bili zamaskirani. Ispitivanje se obavljalo na temelju događaja što je također zahtijevalo praćenje najmanje 1500 bolesnika tokom 3 godine. Studijsko liječenje tofacitinibom 10 mg dva puta dnevno je obustavljeno a bolesnici su prešli na 5 mg dva puta dnevno zbog signala događaja venske tromboembolije (VTE) povezanog s dozom. Za pacijente u grupi koja je uzimala tofacitinib od 10 mg dvaput dnevno, podaci prikupljeni prije i poslije zamjene doze su analizirani u njihovoj originalno radnomiziranoj grupi.

Ispitivanje nije ispunjavalo kriterij neinferiornosti za primarno poređenje kombinovanih doza tofacitiniba naspram TNF inhibitora jer je gornja granica od 95% CI za HR premašila unaprijed određeni kriterij neinferiornosti od 1,8 za procijenjene MACE i procijenjene malignitete isključujući NMSC.

Rezultati za procijenjeni MACE, procijenjene malignitete isključujući NMSC i odabrane druge događaje navedeni su u nastavku.

MACE (uključujući infarkt miokarda) i venska tromboembolija (VTE)

Povećanje nefatalnog infarkta miokarda uočeno je kod pacijenata liječenih tofacitinibom u poređenju s TNF inhibitorom. Kod pacijenata liječenih tofacitinibom u poređenju s inhibitorom TNF-a primijećeno je povećanje VTE događaja ovisno o dozi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Tabela 14: Stopa incidencije i omjera rizika za MACE, infarkt miokarda i vensku tromboemboliju

	Tofacitinib 5 mg dvaput dnevno	Tofacitinib 10 mg dvaput dnevno[a]	Sve grupe s tofacitinibom[b]	TNF inhibitor (TNFi)
MACE[c]				
IR (95% CI) po 100 pacijent-godina	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (95% CI) naspram TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Fatalni infarkt miokarda[c]				
IR (95% CI) po 100 pacijent godina	0,00 (0,00; 0,07)	0.06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) naspram TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Nefatalni infarkt miokarda[c]				
IR (95% CI) po 100 pacijent-godina	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (95% CI) naspram TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
VTE[d]				
IR (95% CI) po 100 pacijent-godina	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95% CI) naspram TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
PE[d]				
IR (95% CI) po 100 pacijent-godina	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) naspram TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
DVT[d]				
IR (95% CI) po 100 pacijent-godina	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

HR (95% CI) naspram TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

[a] Grupa liječena tofacitinibom od 10 mg dvaput dnevno uključuje podatke pacijenata koji su prešli s liječenja tofacitinibom od 10 mg dvaput dnevno na tofacitinib od 5 mg dvaput dnevno kao rezultat izmjene studije.
[b] Kombinovana doza tofacitiniba 5 mg dvaput dnevno i tofacitiniba 10 mg dvaput dnevno.
[c] Na osnovu događaja koji se događaju nakon liječenja ili u roku od 60 dana od prekida liječenja.
[d] Na osnovu događaja koji su se dogodili tokom liječenja ili u roku od 28 dana od prekida liječenja.
Skraćenice: MACE = glavni neželjeni kardiovaskularni događaji, MI = infarkt miokarda, VTE = venska tromboembolija, PE = plućna embolija, DVT = duboka venska tromboza, TNF = faktor nekroze tumora, IR = stopa incidence, HR = omjer rizika, CI = interval pouzdanosti, PY = pacijent-godine, Inf = beskonačnost

Sljedeći predikativni faktori razvoja infarkta miokarda (fatalnog i nefatalnog) identifikovani su pomoću multivarijantnog Coxovog modela s odabirom unazad: dob ≥ 65 godina, muški spol, trenutni ili bivši pušač, historija dijabetesa i historija bolesti koronarnih arterija (uključujući infarkt miokarda, koronarnu bolest srca, stabilnu anginu pektoris ili postupke na koronarnim arterijama) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Maligniteti

Povećanje maligniteta isključujući NMSC, posebno rak pluća, limfom i povećanje NMSC-a, uočeno je kod pacijenata liječenih tofacitinibom u poređenju s inhibitorom TNF-a.

Tabela 15: Stopa incidencije i omjer rizika za malignitete[a]

	Tofacitinib 5 mg dvaput dnevno	**Tofacitinib 10 mg dvaput dnevno[b]**	**Sve grupe s tofacitinibom[c]**	**TNF inhibitor (TNFi)**
Maligniteti isključujući NMSC				
IR (95% CI) po 100 pacijent-godina	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (95% CI) naspram TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Rak pluća				
IR (95% CI) po 100 pacijent-godina	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (95% CI) naspram TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Limfom				
IR (95% CI) po 100 pacijent-godina	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (95% CI) naspram TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
NMSC				
IR (95% CI) po 100 pacijent-godina	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (95% CI) naspram TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

[a] Za malignitete isključujući NMSC, rak pluća i limfom, na osnovu događaja koji se pojavljuju tokom liječenja ili nakon prekida liječenja pa do kraja ispitivanja. Za NMSC na osnovu događaja koji su se dogodili tokom liječenja ili u roku od 28 dana od prekida liječenja.
[b] Grupa liječena tofacitinibom od 10 mg dvaput dnevno uključuje podatke pacijenata koji su prešli s liječenja tofacitinibom od 10 mg dvaput dnevno na tofacitinib od 5 mg dvaput dnevno kao rezultat izmjene studije.
[c] Kombinovana doza tofacitiniba 5 mg dvaput dnevno i tofacitiniba 10 mg dvaput dnevno.
Skraćenice: NMSC = nemelanomski rak kože, TNF = faktor nekroze tumora, IR = stopa incidence, HR = omjer rizika, CI = interval pouzdanosti, PY = pacijent-godine

Sljedeći predikativni faktori razvoja maligniteta isključujući NMSC identifikovani su pomoću multivarijantnog Coxovog modela s odabirom unazad: dob ≥ 65 godina i trenutni ili bivši pušač (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Mortalitet
Povećan mortalitet uočen je kod bolesnika liječenih tofacitinibom, u poređenju s inhibitorima TNF-a. Mortalitet je nastupao uglavnom zbog kardiovaskularnih događaja, infekcija i maligniteta.

Tabela 16: Stopa incidencije i omjer rizika za mortalitet[a]

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno[b]**	**Sve grupe s tofacitinibom[c]**	**Inhibitor TNF-a (TNFi)**

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Mortalitet (svi uzroci)				
IR (95% CI) po 100 pacijent-godina	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95% CI) naspram TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Fatalne infekcije				
IR (95% CI) po 100 pacijent-godina	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) naspram TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Fatalni kardiovaskularni događaji				
IR (95% CI) po 100 pacijent-godina	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95% CI) naspram TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Fatalni maligniteti				
IR (95% CI) po 100 pacijent-godina	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95% CI) naspram TNFi	4,88 (0,57, 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

[a] Na osnovu događaja koji su se dogodili tokom liječenja ili u roku od 28 dana od prekida liječenja.
[b] Grupa liječenja koja je primala tofacitinib 10 mg dva puta dnevno uključuje podatke pacijenata koji su prešli s liječenja tofacitinibom 10 mg dva puta dnevno na tofacitinib 5 mg dva puta dnevno uslijed modifikacije studije.
[c] Kombinirano liječenje tofacitinibom 5 mg dva puta dnevno i tofacitinibom 10 mg dva puta dnevno.
Skraćenice: TNF = tumorski faktor nekroze, IR = stopa incidencije, HR = omjer rizika, CI = interval pouzdanosti, PY = pacijent-godina, CV = kardiovaskularno, Inf = beskonačno

Psorijatični artritis
Djelotvornost i sigurnost filmom obloženih tableta tofacitiniba procijenjeni su u 2 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana ispitivanja Faze 3 u odraslih bolesnika s aktivnim PsA (≥ 3 otečena i ≥ 3 bolna zgloba). Bilo je potrebno da bolesnici imaju aktivnu plak psorijazu tokom posjete za skrining. U obje studije, primarni ishodi bili su stopa odgovora ACR20 i promjena u odnosu na polaznu vrijednost u HAQ DI poslije 3 mjeseca.

U ispitivanju PsA-I (OPAL BROADEN) procjenjivala su se 422 bolesnika koji su ranije imali neadekvatan odgovor (zbog nedostatka djelotvornosti ili nepodnošenja) na csDMARD (MTX za 92,7% bolesnika); 32,7% bolesnika u ovom ispitivanju imalo je prethodni neadekvatan odgovor na > 1 cSDMARD ili 1 cSDMARD i ciljani sintetički DMARD (tSDMARD). U ispitivanju OPAL BROADEN nije bilo dopušteno prethodno liječenje TNF inhibitorom. Bilo je potrebno da svi bolesnici imaju 1 konkomitantni cSDMARD; 83,9% bolesnika primalo je konkomitantni MTX, 9,5% bolesnika primalo je konkomitantni sulfasalazin, a 5,7% bolesnika primalo je konkomitantni leflunomid. Srednje trajanje PsA bilo je 3,8 godina. Na početku terapije 79,9% bolesnika je imalo entezitis a 56,2% bolesnika je imalo daktilitis. Bolesnici randomizirani na tofacitinib primali su dozu od 5 mg dva puta dnevno ili dozu od 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno tokom 12 mjeseci. Bolesnici randomizirani na placebo prebačeni su slijepom metodom poslije 3 mjeseca ili na tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno ili na tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno, a liječili su se do 12. mjeseca. Bolesnici randomizirani na adalimumab (aktivna kontrolna skupina) primali su supkutano 40 mg svake 2 sedmice tokom 12 mjeseci.

U ispitivanju PsA-II (OPAL BEYOND) procjenjivano je 394 bolesnika koji su prestali uzimati inhibitor TNF usljed nedostatka djelotvornosti ili nepodnošenja; 36,0% je imalo prethodno neadekvatan odgovor na > 1 biološki DMARD. Bilo je potrebno da svi bolesnici imaju 1 konkomitantni cSDMARD; 71,6% bolesnika primalo je konkomitantni MTX, 15,7% bolesnika primalo je konkomitantni sulfasalazin, a 8,6% bolesnika primalo je konkomitantni leflunomid. Srednje trajanje PsA bilo je 7,5 godina. Na početku je 80,7% odnosno 49,2% bolesnika imalo entezitis i daktilitis. Bolesnici randomizirani na tofacitinib primali su dozu od 5 mg dva puta dnevno ili dozu od 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno tokom 6 mjeseci. Bolesnici randomizirani na placebo prebačeni su slijepom metodom poslije 3 mjeseca na tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno ili na tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno i liječeni su do 6. mjeseca.

Znaci i simptomi

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Liječenje tofacitinibom rezultiralo je značajnim poboljšanjima u nekim znakovima i simptomima PsA, što je procijenjeno prema kriterijima odgovora ACR20 u poređenju s placebom poslije 3 mjeseca. Rezultati djelotvornosti za procijenjene važne ishode prikazani su u Tabeli 17.

Tabela 17: Udio (%) bolesnika s PsA koji su postigli klinički odgovor i srednju promjenu u odnosu na početne vrijednosti u ispitivanjima OPAL BROADEN i OPAL BEYOND

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

[*] Nominalno p≤0,05; [**] Nominalno p<0,001; [***] Nominalno p<0,0001 za aktivno liječenje naspram placeba poslije 3 mjeseca.

Skraćenice: BSA = površina tijela (engl. body surface area); ΔLEI=promjena u odnosu na početnu vrijednost u Leeds indeksu entezitisa; ΔDSS=promjena u rezultatu ozbiljnosti daktilitisa u odnosu na početnu vrijednost; ACR20/50/70= poboljšanje od ≥ 20%, 50%, 70% prema Američkom koledžu za reumatologiju (engl. American College of Rheumatology); csDMARD=konvencionalni sintetski antireumatski lijek koji modifikuje bolest (engl. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug); N=broj randomiziranih i liječenih bolesnika; NP=Nije primjenjivo, jer podaci za liječenje placebom nisu dostupni nakon 3. mjeseca zbog prelaska s placeba na tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno ili tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno; TNFi=inhibitor faktora tumorske nekroze; PASI=Indeks područja zahvaćenog psorijazom i ozbiljnosti psorijaze; PASI75= poboljšanje od ≥ 75% u PASI.

[a] Neadekvatan odgovor na najmanje 1 csDMARD usljed nedostatka djelotvornosti i/ili nepodnošljivosti.

[b] Neadekvatan odgovor na najmanje 1 TNFi usljed nedostatka djelotvornosti i/ili nepodnošljivosti.

[c] Ispitivanje OPAL BEYOND trajalo je 6 mjeseci.

[d] Postignuta statistička značajnost na globalnom nivou od p≤ 0.05 prema unaprijed definisanom postupku ispitivanja s postepenim smanjivanjem doze.

[e] Postignuta statistička značajnost unutar ACR porodice (ACR50 i ACR70) pri p≤ 0.05 prema unaprijed definiranom postupku ispitivanja s postepenim smanjivanjem doze.

[f] Kod bolesnika s početnom vrijednošću > 0.

[g] Kod bolesnika s BSA ≥ 3% i PASI > 0 na početku.

I bolesnici koji nisu prethodno primali inhibitor TNF-a i oni koji su imali neadekvatan odgovor na liječenje inhibitorom TNF-a, a koji su primali tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno imali su u 3.

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

mjesecu značajno više stope odgovora na terapiju ACR20 u poređenju s bolesnicima koji su primali placebo. Ispitivanje dobi, pola, rase, aktivnosti bolesti na početnoj posjeti i podtipa PsA nije pokazalo razlike u odgovoru na tofacitinib. Broj bolesnika s artritisom mutilansom ili aksijalnom zahvaćenošću bio je premalen da bi se omogućila značajna procjena. U obje studije uočena je statistički značajna stopa odgovora ACR20 s tofacitinibom u dozi od 5 mg dva puta dnevno već poslije 2 sedmice (prva procjena nakon početnog određivanja vrijednosti) u poređenju s bolesnicima koji su primali placebo.

U ispitivanju OPAL BROADEN, odgovor minimalne aktivnosti bolesti (engl. minimal disease actvity - MDA) postignut je kod 26,2%, 25,5% i 6,7% bolesnika koji su primali tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno, adalimumab odnosno placebo (razlika u liječenju tofacitinibom u dozi od 5 mg naspram placeba 19,5% [95% CI 9,9, 29,1]) u 3 mjesecu. U ispitivanju OPAL BEYOND, MDA je postignuta kod 22,9% i 14,5% bolesnika liječenih tofacitinibom u dozi od 5 mg dva puta dnevno odnosno placebom; međutim, tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno nije postigao nominalnu statističku značajnost (razlika u liječenju naspram placeba 8,4% [95% CI: -1,0, 17,8] u 3. mjesecu).

Radiološki odgovor
U ispitivanju OPAL BROADEN radiološki je procijenjena progresija strukturnog oštećenja zglobova korištenjem Ukupnog rezultata po Sharpu s modifikacijom van der Heijdeove (engl. van der Heijde modified Total Sharp Score - mTSS), dok je udio bolesnika s radiografskom progresijom (porast mTSS-a u odnosu na početnu vrijednost veći od 0,5) procijenjen u 12. mjesecu. U 12. mjesecu, 96% i 98% bolesnika koji su primali tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno odnosno adalimumab u dozi od 40 mg supbkutano svake 2 sedmice nisu imali radiološku progresiju (porast mTSS-a u odnosu na početnu vrijednost manji ili jednak 0,5).

Fizičko funkcionisanje i kvalitet života povezan sa zdravljem
Poboljšanje fizičkih funkcija određeno je pomoću Upitnika za procjenu zdravlja bez indeksa invaliditeta (engl. Health Assessment Questionnaire without Didability Index - HAQ-DI). Bolesnici koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno pokazali su u 3. mjesecu veće poboljšanje fizičkih funkcija ($p < 0,05$) u odnosu na početnu vrijednost naspram bolesnika koji su primali placebo (vidi Tabelu 18).

Tabela 18: Promjena u odnosu na početnu vrijednost na upitniku HAQ-DI u ispitivanjima PsA OPAL BROADEN i OPAL BEYOND

	Srednja promjena od početne vrijednosti na upitniku HAQ-DI izračunata metodom najmanjih kvadrata				
	Konvencionalni sintetički DMARD Bolesnici s neadekvatnim odgovorom[a] (prethodno neliječeni TNFi-om)			Bolesnici s neadekvatnim odgovorom na TNFi[b]	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
Terapijska skupina	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno**	**Adalimumab 40 mg supkutano svake dvije sedmice**	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno**
N	104	107	106	131	129
3. mjesec	-0,18	-0,35[c,*]	-0,38[*]	-0,14	-0,39[c,***]
6. mjesec	NP	-0,45	-0,43	NP	-0,44
12. mjesec	NP	-0,54	-0,45	NP	NP

[*] Nominalno $p \leq 0,05$; [***] Nominalno $p < 0,0001$ za aktivno liječenje naspram placeba poslije 3 mjeseca.
Skraćenice: DMARD= antireumatski lijek koji modifikuje bolest (engl. disease-modifying antirheumatic drug); HAQ-DI=Upitnik za procjenu zdravlja bez indeksa invaliditeta (engl. Health Assessment Questionnaire without Disability Index); N=ukupan broj bolesnika u statističkoj analizi; SC q2w=supkutano jednom svake 2 sedmice; TNFi=inhibitor faktora tumorske nekroze;
[a] Neadekvatan odgovor na najmanje jedan konvencionalni sintetički DMARD (csDMARD) usljed nedostatka djelotvornosti i/ili nepodnošljivosti.
[b] Neadekvatan odgovor na najmanje jedan inhibitor TNF-a (TNFi) usljed nedostatka djelotvornosti i/ili nepodnošljivosti.
[c] Postignuta globalna statistička značajnost pri $p \leq 0.05$ prema unaprijed definisanom postupku ispitivanja s postepenim smanjivanjem doze.

Stopa odgovora prema HAQ-DI (pri čemu je odgovor definisan kao smanjenje od početne vrijednosti od ≥ 0,35) u 3. mjesecu u ispitivanjima OPAL BROADEN i OPAL BEYOND iznosila je 53% odnosno 50% kod bolesnika koji su primali tofacitinib 5 mg dva puta dnevno, 31% odnosno 28% kod bolesnika koji su primali placebo, i 53% kod bolesnika koji su primali 40 mg adalimumaba supkutano jednom svake 2 sedmice (samo u ispitivanju OPAL BROADEN).

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Kvalitet života vezan za zdravlje procijenjen je pomoću Ankete s kratkim obrascem (engl. Short Form - SF) SF-36v2, umor je procijenjen pomoću Ankete za funkcionalnu procjenu terapije za hronične bolesti - umor (engl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F). Bolesnici koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno pokazali su veće poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost u poređenju s bolesnicima koji su primali placebo u domenu fizičkog funkcioniranja SF-36v2, rezultatu sažetka fizičke komponente SF-36v2 i rezultatima na FACIT-F u 3. mjesecu u ispitivanjima OPAL BROADEN i OPAL BEYOND (nominalno p≤0,05). Poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti na SF-36v2 i FACIT-F održala su sve do kraja 6. mjeseca (OPAL BROADEN i OPAL BEYOND) i 12. mjeseca (OPAL BROADEN).

Bolesnici koji su primali dozu od 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno pokazali su veće poboljšanje bola uzrokovanog artritisom (mjereno na vizualno-analognoj skali s podiocima od 0-100) od početne vrijednosti poslije 2 sedmice (prva procjena nakon početnog određivanja vrijednosti) do kraja 3. mjeseca u poređenju sa bolesnicima koji su primali placebo u ispitivanjima OPAL BROADEN i OPAL BEYOND (nominalno p≤0.05).

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

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

Klinički odgovor

Bolesnici liječeni s 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno postigli su veća poboljšanja odgovora ASAS20 i ASAS40 u u poređenju sa placebom u 16. Sedmici (Tabela 19). Odgovori su se održali od 16. do 48. sedmice kod bolesnika koji su primali 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

Tabela 19: Odgovori ASAS20 i ASAS40 u 16.sedmici, Ispitivanje AS-I

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

* Kontrolisan greškom tipa I.
** p < 0,0001.

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

Tabela 20. Odgovori ASAS20 i ASAS40 (%) prema povijesti liječenja u 16. sedmici,Ispitivanje AS-I

Istorija prethodnog liječenja	Mjera ishoda djelotvornosti

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

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

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

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

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

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

	Placebo (N=136)		5 mg tofacitiniba dva puta dnevno (N=133)		
	Početna vrijednost (srednja)	16. sedmica (promjena u LSM-u od početne vrijednosti)	Početna vrijednost (srednja)	16. sedmica (promjena u LSM-u od početne vrijednosti)	Razlika od placeba (95% CI)
Komponente ASAS					
- Bolesnikova opšta procjena aktivnosti bolesti (0-10)[a],*	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**
- Ukupna bol u kičmi (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)**
- Upala (0-10)[c],*	6.8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
Rezultat prema BASDAI-u[d]	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88; -1,00)**
BASMI[e],*	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67; -0,37)**
hsCRP[f],* (mg/dL)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20; -0,72)**
ASDAScrp[g],*	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16; -0,79)**

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

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

Ulcerozni kolitis
Djelotvornost i sigurnost filmom obloženih tableta tofacitiniba u liječenju odraslih bolesnika s umjereno do jako aktivnim UC-om (rezultat na skali Mayo od 6 do 12 s endoskopskim podrezultatom od ≥ 2 i podrezultatom ≥ 1 za rektalno krvarenje) procijenjeni su u 3 multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana i placebom kontrolisana ispitivanja: 2 identične studije sa početnom dozom (OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2), nakon čega je slijedila 1 studija sa dozom održavanja (OCTAVE

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Sustain). Uključeni bolesnici nisu imali odgovor na najmanje jednu konvencionalnu terapiju, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore i/ili inhibitor TNF. Stabilne konkomitantne doze peroralnih aminosalicilata i kortikosteroida (prednizon ili ekvivalentna dnevna doza do 25 mg) bile su dopuštene uz postepeno smanjivanje kortikosteroida do prekida liječenja u roku od 15 sedmica od ulaska u studiju sa dozom održavanja. Tofacitinib je primjenjivan kao monoterapija (tj. bez konkomitantne primjene bioloških lijekova i imunosupresiva) za UC.

U Tabeli 22 date su dodatne informacije o relevantnom dizajnu ispitivanja i karakteristikama populacije.

Tabela 22: Klinička ispitivanja faze 3 tofacitiniba u dozama od 5 i 10 mg davanim dva puta dnevno kod bolesnika s UC

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Terapijske skupine (randomizacioni omjer)	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno placebo (4:1)**	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno placebo (4:1)**	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno placebo (1:1:1)**
Broj uključenih bolesnika	598	541	593
Trajanje ispitivanja	8 sedmica	8 sedmica	52 sedmice
Primarni ishod djelotvornosti	Remisija	Remisija	Remisija
Ključni sekundarni ishodi djelotvornosti	Poboljšanje u endoskopskom izgledu sluznice	Poboljšanje u endoskopskom izgledu sluznice	Poboljšanje u endoskopskom izgledu sluznice Trajna remisija bez kortikosteroida kod bolesnika u remisiji na početku
Prethodno neuspješno liječenje pomoću TNFi	51,3%	52,1%	44,7%
Prethodno neuspješno liječenje pomoću kortikosteroida	74,9%	71,3%	75,0%
Prethodno neuspješno liječenje imunosupresivima	74,1%	69,5%	69,6%
Upotreba kortikosteroida na početku	45,5%	46,8%	50,3%

Skraćenice: TNFi=inhibitor faktora tumorske nekroze; UC=ulcerozni kolitis.

Osim toga, sigurnost i djelotvornost tofacitiniba procijenjeni su u otvorenom dugoročnom nastavku ispitivanja (OCTAVE Open). Bolesnici koji su učestvovali u jednoj od studija sa početnom dozom (OCTAVE Induction 1 ili OCTAVE Induction 2), ali nisu postigli klinički odgovor ili bolesnici koji su završili ispitivanje ili bili prijevremeno povučeni zbog neuspjeha u studiji sa dozom održavanja (OCTAVE Sustain) bili su podobni za ispitivanje OCTAVE Open. Bolesnici iz ispitivanja OCTAVE Induction 1 ili OCTAVE Induction 2 koji nisu postigli klinički odgovor nakon 8 sedmica u ispitivanju OCTAVE Open trebali su prekinuti učešćče u ispitivanju OCTAVE Open. Po ulasku u ispitivanje OCTAVE Open takođe je bilo potrebno i postepeno smanjiti doze kortikosteroida.

<u>Podaci o efikasnosti u studijama sa početnom dozom (OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2)</u>
Primarni ishod ispitivanja OCTAVE Induction 1 i OCTAVE Induction 2 bio je udio bolesnika u remisiji poslije 8 sedmica, a ključni sekundarni ishod bio je udio bolesnika s poboljšanjem endoskopskog izgleda sluznice poslije 8 sedmica. Remisija je definisana kao klinička remisija (ukupni rezultat na skali Mayo ≤ 2 bez individualnog podrezultata > 1) i podrezultat 0 za rektalno krvarenje. Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice bilo je definisano kao endoskopska potkategorija od 0 ili 1.

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Znatno veći udio bolesnika liječenih tofacitinibom u dozi od 10 mg dva puta dnevno postigao je remisiju, poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice i klinički odgovor poslije 8 sedmica u poređenju s placebom u oba ispitivanja, kao što je prikazano u tabeli 23.

Rezultati vezani za djelotvornost zasnovani na endoskopskim očitavanjima u ispitivačkim centrima bili su u skladu sa rezultatima zasnovanim na endoskopskim očitavanjima u centralnoj laboratoriji.

Tabela 23: Udio bolesnika koji ispunjavaju ishod djelotvornosti poslije 8 sedmica (ispitivanje OCTAVE Induction 1 i ispitivanje OCTAVE Induction 2)

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

* p<0,0001; † p<0,001; ‡ p<0,05.
N=broj bolesnika u skupu za analizu.

a. Primarni ishod: Remisija je bila definisana kao klinička remisija (rezultat na skali Mayo ≤ 2 bez individualnog podrezultata > 1) i podrezultat 0 za rektalno krvarenje.
b. Ključni sekundarni ishod: Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice bilo je definisano kao endoskopski podrezultat 0 na skali Mayo (normalna ili neaktivna bolest) ili 1 (eritem, smanjena vaskularna šara).
c. Normalizacija endoskopskog izgleda sluznice bila je definisana kao endoskopski rezultat 0 na skali Mayo.
d. Klinički odgovor bio je definisan kao smanjenje u odnosu na početnu vrijednost u rezultatu na skali Mayo od ≥ 3 boda i ≥ 30%, uz propratno smanjenje podrezultata za rektalno krvarenje od ≥ 1 boda ili apsolutni podrezultat za rektalno krvarenje 0 ili 1.

U obje podskupine bolesnika s prethodnim neuspješnim liječenjem inhibitorom TNF-a ili bez njega, veći udio bolesnika liječenih tofacitinibom u dozi od 10 mg dva puta dnevno postigao je remisiju i poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice poslije 8 sedmica u odnosu na skupinu liječenu placebom. Ta razlika u liječenju bila je konzistentna između dvije podskupine (Tabela 24).

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Tabela 24. Udio bolesnika koji ispunjavanju primarne i ključne sekundarne ishode djelotvornosti poslije 8 sedmica prema terapijskim podskupinama sa inhibitorom TNF-a (ispitivanje OCTAVE Induction 1 i ispitivanje OCTAVE Induction 2, Endoskopsko očitavanje iz Centralne laboratorije)

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

TNF=faktor tumorske nekroze; N=broj bolesnika u skupu za analizu.

a. Remisija je bila definisana kao klinička remisija (rezultat na skali Mayo ≤ 2 bez individualnog podrezultata > 1) i podrezultat 0 za rektalno krvarenje.

b. Uključeni bolesnici prethodno neliječeni inhibitorima TNF-a

c. Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice bilo je definisano kao endoskopski podrezultat 0 na skali Mayo (normalna ili neaktivna bolest) ili 1 (eritem, smanjena vaskularna šara).

Već u 2. sedmici, na najranijoj zakazanoj posjeti u ispitivanju i na svakoj naknadnoj posjeti, zabilježene su značajne razlike između tofacitiniba primjenjenog u dozi od 10 mg dva puta dnevno i placeba u pogledu promjene od početne vrijednosti u rektalnom krvarenju i učestalosti stolice, te djelimičnog rezultata na skali Mayo.

Održavanje (OCTAVE Sustain)

Pacijenti koji su učestvovali 8 nedelja u jednoj od studija sa početnom dozom i kod kojih je postignut odgovor, randomizirani su u ispitivanje OCTAVE Sustain; 179 od 593 (30,2%) bolesnika bilo je u remisiji na početku ispitivanja OCTAVE Sustain.

Primarni ishod u ispitivanju OCTAVE Sustain bio je udio bolesnika u remisiji u 52. sedmici. Dva ključna sekundarna ishoda bili su udio bolesnika s poboljšanim endoskopskim izgledom u 52. sedmici i udio bolesnika s trajnom remisijom bez kortikosteroida poslije 24. kao i u 52. sedmici među bolesnicima u remisiji na početku ispitivanja OCTAVE Sustain.

Znatno veći udio bolesnika u terapijskoj skupini koja je primala tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno i u onoj koja je primala tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno postigao je sljedeće ishode u 52. sedmici u odnosu na placebo: remisija, poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice, normalizacija endoskopskog izgleda sluznice, održavanje kliničkog odgovora, remisija kod bolesnika u remisiji na početku i trajna remisija bez kortikosteroida u 24. kao i u 52. sedmici kod bolesnika u remisiji na početku, kao što je prikazano u Tabeli 25.

Tabela 25: Udio bolesnika koji ispunjavaju ishode djelotvornosti u 52. sedmici (OCTAVE Sustain)

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

	Endoskopsko očitavanje iz centralne laboratorije			Lokalno endoskopsko očitavanje		
Ishod	**Placebo N=198**	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno N=198**	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno N=197**	**Placebo N=198**	**Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno N=198**	**Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno N=197**
Remisija[a]	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice[b]	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
Normalizacija endoskopskog izgleda sluznice[c]	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
Održavanje kliničkog odgovora[d]	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Remisija kod bolesnika u remisiji na početku[a,f]	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Trajna remisija bez kortikosteroida poslije 24 i 52 sedmice kod bolesnika u remisiji na početku[e,f]	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Remisija bez kortikosteroida kod bolesnika koji su uzimali kortikosteroide na početku[a,g]	10,9%	27,7%†	27,6%†	13,9%	32,7%†	31,0%†

* p<0,0001; **p<0,001; †p<0.05 za tofacitinib naspram placeba.
N=broj bolesnika u skupu za analizu.

a. Remisija je bila definisana kao klinička remisija (rezultat ≤ 2 na sklali Mayo bez individualnog podrezultata > 1) i podrezultat 0 za rektalno krvarenje.

b. Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice bilo je definisano kao endoskopski podrezultat 0 na skali Mayo (normalna ili neaktivna bolest) ili 1 (eritem, smanjena vaskularna šara).

c. Normalizacija endoskopskog izgleda sluznice bila je definisana kao endoskopski rezultat 0 na skali Mayo.

d. Održavanje kliničkog odgovora bilo je definisano smanjenjem rezultata na skali Mayo od početne vrijednosti u studiji sa početnom dozom (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) za ≥ 3 boda i ≥ 30%, uz propratno smanjenje podrezultata za rektalno krvarenje za ≥ 1 bod ili podrezultat 0 ili 1 za rektalno krvarenje. Bolesnici su trebali biti u kliničkom odgovoru na početku ispitivanja sa dozom održavanja OCTAVE Sustain.

e. Trajna remisija bez kortikosteroida bila je definisana kao remisija i neuzimanje kortikosteroida najmanje 4 sedmice prije posjete i u 24. sedmici i u 52. sedmici.

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

g. N=101 za placebo, N=101 za tofacitinib 5 mg dva puta dnevno, N=87 za tofacitinib 10 mg dva puta dnevno.

U obje podskupine bolesnika s prethodnim neuspješnim liječenjem inhibitorom TNF-a ili bez njega, veći udio bolesnika koji su primali ili tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno ili tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno postigao je sljedeće ishode u 52. sedmici u ispitivanju OCTAVE Sustain u poređenju s placebom: remisija, poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice, ili trajna remisije bez kortikosteroida u 24. kao i u 52. sedmici kod bolesnika u remisiji na početku (Tabela 26). Ta razlika u liječenju naspram placeba bila je slična između tofacitiniba u dozi od 5 mg dva puta dnevno i tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno u podskupni bolesnika bez prethodnog neuspješnog liječenja inhibitorom TNF-a. U podskupini bolesnika s prethodnim neuspješnim liječenjem inhibitorom

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

TNF-a, uočena razlika u liječenju naspram placeba bila je brojčano veća kod tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno nego kod tofacitiniba u dozi od 5 mg dva puta dnevno za 9,7 do 16,7 postotnih tačaka u svim primarnim i ključnim sekundarnim ishodima.

Tabela 26: Udio bolesnika koji ispunjavaju primarne i ključne sekundarne ishode djelotvornosti u 52. sedmici prema terapijskim podskupinama liječenim inhibitorom TNF-a (OCTAVE Sustain, centralno endoskopsko očitavanje)

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

TNF=faktor tumorske nekroze; N=broj bolesnika u skupu za analizu.

a. Remisija je bila definisana kao klinička remisija (rezultat ≤ 2 na skali Mayo bez individualnog podrezultata od > 1) i podrezultat 0 za rektalno krvarenje 0.

b. Uključeni bolesnici prethodno neliječeni inhibitorom TNFa.

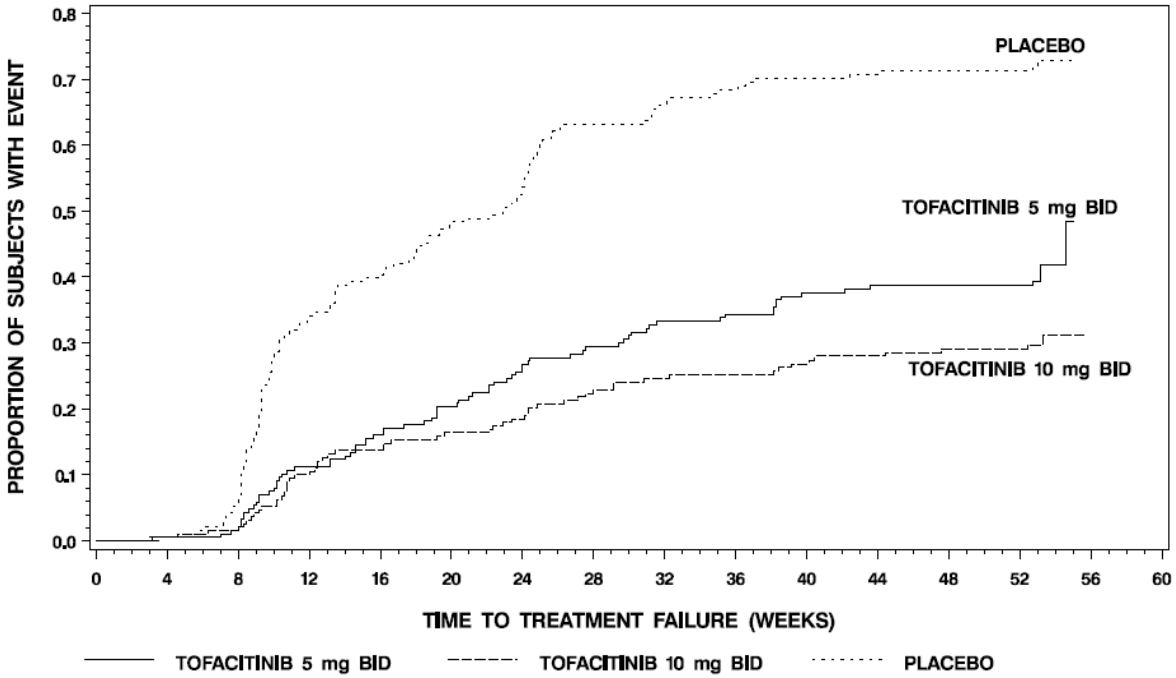
c. Poboljšanje endoskopskog izgleda sluznice bilo je definisano kao endoskopski podrezultat 0 na skali Mayo (normalna ili neaktivna bolest) ili 1 (eritem, smanjena vaskularna šara).

d. Trajna remisija bez kortikosteroida bila je definisana kao remisija i neuzimanje kortikosteroida najmanje 4 sedmice prije posjete i u 24. sedmici i u 52. sedmici.

Udio bolesnika u obje skupine koje su primale tofacitinib i kod kojih je liječenje bilo neuspješno niži je u poređenju s bolesnicima koji su primali placebo u svakoj vremenskoj tački već u 8. sedmici, prvoj vremenskoj tački u kojoj je procijenjen neuspjeh liječenja, kao što je prikazano na slici 2.

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

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



p<0,0001 za tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno naspram placeba.
p<0,0001 za tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno naspram placeba.
BID=dva puta dnevno.
Neuspjeh liječenja definisan je kao povećanje rezultata na skali Mayo od ≥ 3 boda od početnih vrijednosti u ispitivanju sa dozom održavanja, praćeno povećanjem podrezultata rektalnog krvarenja za ≥ 1 bod, te kao povećanje endoskopskog podrezultata od ≥ 1 boda, što daje apsolutni endoskopski podrezultat od ≥ 2 nakon minimalnog liječenja u trajanju od 8 sedmica u ispitivanju.

Ishodi vezani za zdravlje i kvalitet života
Tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno pokazao je veće poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost u poređenju s placebom u rezultatima sažetka fizičke komponente (engl. physical summary component - PCS) i sažetka mentalnih komponenti (engl. mental component summary - MCS), te u svih 8 domena SF-36 u studijama sa početnom dozom (OCTAVE Induction 1, OCTAVE induction 2). U studiji sa dozom održavanja (OCTAVE Sustain), tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno ili tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno pokazao je veće održavanje poboljšanja u poređenju s placebom u rezultatima PCS i MCS i u svih 8 domena SF-36 u 24. i 52. sedmici.

Tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno pokazao je veće poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost u poređenju s placebom poslije 8 sedmica u ukupnom rezultatu i u sva 4 domenska rezultata na Upitniku o upalnoj bolesti crijeva (engl. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire - IBDQ) (crijevni simptomi, sistemske funkcije, emocionalne funkcije i socijalne funkcije) u studijama sa početnom dozom (OCTAVE Induction 1, OCTAVE induction 2). U ispitivanju sa dozom održavanja (OCTAVE Sustain), tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno ili tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno pokazao je veće održavanje poboljšanja u poređenju s placebom u ukupnom rezultatu i u sva 4 domenska rezultata na IBDQ u 24. i 52. sedmici.

Poboljšanja su takođe zabilježena na Petodimenzionalnom upitniku EuroQoL o kvalitetu života (engl. EuroQoL 5-Dimension - EQ-5D) i u raznim domenima Upitnika o produktivnost rada i smanjenoj aktivnosti (engl. Work Productivity and Activity Impairment - WPAI-UC) kako u studijama sa početnom dozom tako i u ispitivanjima sa dozom održavanja u poređenju s placebom.

Otvoreni nastavak ispitivanja (OCTAVE Open)
Bolesnicima koji nisu postigli klinički odgovor u jednom od ispitivanja sa početnom dozom (OCTAVE Induction 1 ili OCTAVE Induction 2) nakon 8 sedmica primjene tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno dopušteno je da uđu u otvoreno ispitivanje (OCTAVE Open). Nakon dodatnih 8 sedmica primjene tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno u ispitivanju OCTAVE Open, 53% (154/293) bolesnika postiglo je klinički odgovor, a 14% (42/293) bolesnika postiglo je remisiju.

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Bolesnicima koji su postigli klinički odgovor u 1 od ispitivanja sa dozom održavanja (OCTAVE Induction 1 ili OCTAVE Induction 2) s tofacitinibom u dozi od 10 mg dva puta dnevno, ali su doživjeli neuspjeh liječenja nakon smanjenja doze tofacitiniba na 5 mg dva puta dnevno ili nakon prekida liječenja u ispitivanju OCTAVE Sustain (tj. bili su randomizirani na placebo), doza je povećana na 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno u ispitivanju OCTAVE Open. Nakon 8 sedmica primjene tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno u ispitivanju OCTAVE Open, postignuta je remisija kod 35% (20/58) bolesnika koji su primali tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno u ispitivanju OCTAVE Sustain i kod 40% (40/99) bolesnika s prekidom doziranja u ispitivanju OCTAVE Sustain. U 12. mjesecu u ispitivanju OCTAVE Open, 52% (25/48) odnosno 45% (37/83) tih bolesnika postiglo je remisiju.

Nadalje, u 12. mjesecu učešća u ispitivanju OCTAVE Open, 74% (48/65) bolesnika koji su postigli remisiju na kraju ispitivanja OCTAVE Sustain primajući bilo tofacitinib u dozi od 5 mg dvaput dnevno ili tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno ostalo je u remisiji dok su primali tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

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

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i juvenilni PsA

Program ispitivanja tofacitiniba faze 3 za JIA se sastojao od jednog završenog ispitivanja faze 3 (ispitivanje JIA-I [A3921104]) i jednog tekućeg dugotrajnog produžetka ispitivanja (LTE) (A3921145). U ovim studijama uključene su sljedeće podgrupe pacijenata s JIA: pacijenti s RF+ ili RF- poliartritisom, produženim oligoartritisom, sistemskim JIA s aktivnim artritisom i bez trenutnih sistemskih simptoma (tj. pJIA skup podataka) i dvije zasebne podgrupe pacijenata s juvenilnim PsA i artritisom povezanim s entesitisom (ERA). Međutim, populacija za procjenu efikasnosti pJIA uključuje samo podgrupe s bilo RF+ ili RF- poliartritisom ili produženim oligoartritisom; u podgrupi pacijenata sa sistemskim JIA s aktivnim artritisom i bez trenutnih sistemskih simptoma nisu uočeni uvjerljivi rezultati. Pacijenti s juvenilnim PsA su uključeni u zasebnu podgrupu za ispitivanje efikasnosti. Pacijenti s ERA nisu uključeni u analizu efikasnosti.

Svi pacijenti koji ispunjavaju uslove u ispitivanju JIA-I su primili otkrivene filmom obložene tablete tofacitiniba od 5 mg dvaput dnevno ili oralni rastvor tofacitiniba u dozi određenoj na osnovu tjelesne težine, dvaput dnevno u periodu od 18 mjeseci (faza uhodavanja); pacijenti koji su postigli najmanje JIA ACR30 odgovor na kraju otvorene faze su bili randomizirani (1:1) za primanje filmom obložene tablete aktivnog tofacitiniba od 5 mg ili oralni rastvor tofacitiniba; ili placeba u dvostruko slijepoj, placebom kontrolisanoj fazi u trajanju od 26 sedmica. Pacijenti koji nisu postigli JIA ACR30 odgovor na kraju otvorene faze uhodavanja ili su bilo kada iskusili jednu epizodu napada bolesti su isključeni iz ispitivanja. Ukupno 225 pacijenata je uključeno u otvorenu fazu uhodavanja. Od njih, 173 (76,9%) pacijenata je ispunjavalo uslove za randomiziranje u dvostruko slijepu fazu u kojoj su primali ili filmom obložene tablete aktivnog tofacitiniba od 5 mg ili oralni rastvor tofacitiniba u dozi zasnovanoj na tjelesnoj težini dvaput dnevno (n=88) ili placebo (n=85). U grupi koja je primala tofacitinib je bilo 58 (65,9%) pacijenata, a u grupi koja je uzimala MTX tokom dvostruko slijepe faze je bilo 58 (68,2%) pacijenata, što je bilo dozvoljeno ali nepotrebno prema protokolu.

Ukupno 133 pacijenata s pJIA [RF+ ili RF- poliartritisom i produženim oligoartritisom] i 15 s juvenilnim PsA koji su randomizirani u dvostruko slijepu fazu ispitivanja i uključeni u dolje predstavljene analize djelotvornosti.

Znaci i simptomi
Značajno manji udio pacijenata s pJIA u ispitivanju JIA-I liječenih filmom obloženim tabletama tofacitiniba od 5 mg dvaput dnevno ili oralnim rastvorom tofacitiniba u dozi zasnovanoj na tjelesnoj težini dvaput dnevno imao je napad bolesti u 44. sedmici u poređenju s pacijentima liječenim placebom. Značajno veći udio pacijenata s pJIA liječenih filmom obloženim tabletama tofacitiniba od 5 mg ili oralnim rastvorom tofacitiniba postigli su reakciju na JIA ACR30, 50 i 70 u poređenju s pacijentima koji su primali placebo u 44. sedmici (Tabela 27).

Pojava napada bolesti i rezultati JIA ACR30/50/70 idu u korist tofacitinibu od 5 mg dvaput dnevno u poređenju s placebom u podtipovima RF+ poliartritis, RF- poliartritis, produženi oligoartritis i jPsA JIA i podudarali su se s onima za cjelokupnu populaciju u ispitivanju. Pojava napada bolesti i rezultati JIA ACR30/50/70 idu u korist tofacitinibu od 5 mg dvaput dnevno u poređenju s placebom za pacijente s

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

pJIA koji su primali tofacitinib od 5 mg dvaput dnevno istovremeno s MTX-om 1. dana 1 [n=101 (76%)] kao i za one koji su uzimali tofacitinib kao monoterapiju [n=32 (24%)]. Pored toga, pojava napada bolesti i rezultati JIA ACR30/50/70 idu u korist tofacitinibu od 5 mg dvaput dnevno u poređenju s placebom za pacijente s pJIA koji su prethodno uzimali bDMARD [n=39 (29%)] kao i za one koji prethodno nisu uzimali bDMARD [n=94 (71%)].

U ispitivanju JIA-I u 2. sedmici otvorene faze uhodavanja, odgovor JIA ACR30 kod pacijenata s pJIA je bio 45,03%.

Tabela 27: Primarni i sekundarni ishodi djelotvornosti kod pacijenata s pJIA u 44. sedmici* u ispitivanju JIA-I (sve p-vrijednosti <0,05)

Primarni ishod (Kontrolisana greška tipa I)	**Grupa liječenja**	**Učestalost pojave**	**Razlika (%) od placeba (95% CI)**
Pojava napada bolesti	Tofacitinib od 5 mg dvaput dnevno (N=67)	28%	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Placebo (N=66)	53%	
Sekundarni ishodi (Kontrolisana greška tipa I)	**Grupa liječenja**	**Stopa odgovora**	**Razlika (%) od placeba (95% CI)**
JIA ACR30	Tofacitinib od 5 mg dvaput dnevno (N=67)	72%	24,7 (8,50; 40,8)
	Placebo (N=66)	47%	
JIA ACR50	Tofacitinib od 5 mg dvaput dnevno (N=67)	67%	20,2 (3,72; 36,7)
	Placebo (N=66)	47%	
JIA ACR70	Tofacitinib od 5 mg dvaput dnevno (N=67)	55%	17,4 (0,65; 34,0)
	Placebo (N=66)	38%	
Sekundarni ishod (Kontrolisana greška tipa I)	**Grupa liječenja**	**Srednja vrijednost LS-a (SEM)**	**Razlika (%) od placeba (95% CI)**
Promjena od osnovice u dvostruko slijepom ispitivanju u indeksu invaliditeta CHAQ	Tofacitinib od 5 mg dvaput dnevno (N=67; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Placebo (N=66; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = Američki koledž za reumatologiju; CHAQ = upitnik za procjenu dječijeg zdravlja; CI = interval pouzdanosti; LS = najmanji kvadrati; n = broj pacijenata s opservacijama pri posjeti; N = ukupni broj pacijenata; JIA = juvenilni idiopatski artritis; SEM = standardna greška srednje vijednosti
* Dvostruko slijepa faza od 26 sedmica traje od 18. sedmice do 44. sedmice i na dan randomizacije i nakon njega.
Ishodi kontrolisanih grešaka tipa I su testirani sljedećim redoslijedom: Napad bolesti, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, Indeks invaliditeta CHAQ.

U dvostruko slijepoj fazi, svaka komponenta odgovora JIA ACR je pokazala veće poboljšanje od otvorene osnovice (1. dan) u 24. sedmici i 44. sedmici za pacijente s pJIA liječene oralnim rastvorom tofacitiniba u dozi od 5 mg dvaput dnevno ili dozi zasnovanoj na tjelesnoj težini dvaput dnevno u poređenju s onima koji su primali placebo u ispitivanju JIA-1.

Fizička funkcija i kvalitet života povezan sa zdravljem
Promjene u fizičkoj funkciji u ispitivanju JIA-I su izmjerene indeksom invaliditeta CHAQ. Srednja vrijednost promjene od dvostruko slijepe osnovice u indeksu invaliditeta CHAQ kod pacijenata s pJIA je bila značajno niža kod filmom obloženih tableta tofacitiniba od 5 mg dvaput dnevno ili oralnog rastvora tofacitiniba u dozi zasnovanoj na tjelesnoj težini dvaput dnevno u poređenju s placebom u 44. sedmici (Tabela 27). Srednja vrijednost promjene od dvostruko slijepe osnovice u rezultatima indeksa invaliditeta CHAQ su išle u prilog tofacitinibu od 5 mg dvaput dnevno u poređenju s placebom u

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

podtipovima RF+ poliartritis, RF- poliartritis, produženi oligoartritis i jPsA JIA i podudarali su se s onima za cjelokupnu populaciju u ispitivanju.

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija i distribucija

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

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

Biotransformacija i eliminacija

Klirens tofacitiniba čini približno 70% hepatički metabolizam i 30% renalno izlučivanje nepromijenjenog lijeka. Metabolizam tofacitiniba prvenstveno je posredovan enzimom CYP3A4 uz manji doprinos CYP2C19. U ispitivanju radioaktivno obilježenim lijekom kod ljudi, više od 65% ukupne cirkulišuće radioaktivnosti pripadalo je nepromijenjenoj aktivnoj supstanci, dok se preostalih 35% pripisuje 8 metabolita, pri čemu na svaki otpada manje od 8% ukupne radioaktivnosti. Svi metaboliti su proučavani na animalnim modelima te se pretpostavlja da će njihova potentnost za inhibiciju JAK 1/3 iznositi manje od 10% vrijednosti tofacitiniba. Nije nađen dokaz stereo konverzije na uzorcima kod ljudi. Farmakološka aktivnost tofacitiniba pripisuje se osnovnom molekulu. In vitro, tofacitinib je supstrat za MDR1, ali ne i za protein rezistencije na rak dojke (BCRP), OATP1B1/1B3, ili OCT1/2.

Farmakokinetika kod bolesnika

Enzimska aktivnost CYP enzima smanjena je kod bolesnika s RA zbog hronične upale. Kod bolesnika s RA, oralni klirens tofacitiniba ne mijenja se s vremenom što upućuje na zaključak da liječenje tofacitinibom ne normalizuje aktivnost CYP enzima.

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

Rezultati iz analize PK populacije kod bolesnika s aktivnom PsA, umjerenim do teškim oblikom UC ili AS bili su u skladu sa rezultatima kod bolesnika s RA.

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Interakcije

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

Poređenje farmakokinetike formulacija tableta produženim oslobađanjem i filmom obloženih tableta

Tablete tofacitiniba od 11 mg s produženim oslobađanjem jednom dnevnom su pokazale farmakokinetičku ekvivalentnost (AUC i C_{max}) s filmom obloženim tabletama tofacitiniba od 5 mg dvaput dnevno.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika kod pedijatrijskih pacijenata s juvenilnim idopatskim artritisom
FK analiza populacije na osnovu rezultata iz obje grupe, filmom obložene tablete tofacitiniba od 5 mg dvaput dnevno i oralni rastvor tofacitiniba u dozi zasnovanoj na tjelesnoj težini dvaput dnevno, ukazala je da su se klirens tofacitiniba i volumen distribucije smanjili sa smanjenjem tjelesne težine kod pacijenata s JIA. Dostupni podaci ukazuju da nema klinički relevantnih razlika između izloženosti tofacitiniba (AUC) na osnovu dobi, rase, pola, tipa pacijenta ili težine bolesti pri osnovici. Procijenjeno je da je varijabilnost između ispitanika (% koeficijenta varijacije) u (AUC) otprilike 24%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima uočeni su učinci na imunološki i hematopoetski sistem koji su bili pripisani farmakološkim svojstvima tofacitiniba (inhibicija JAK-a). Sekundarni učinci imunosupresije poput bakterijskih i virusnih infekcija te limfomi zabilježeni su pri klinički značajnim dozama. Limfom je nađen kod 3 od 8 odraslih majmuna pri nivou izloženosti tofacitinibu 6 ili 3 puta većim od kliničkih (AUC za nevezani lijek kod ljudi uz dozu od 5 mg ili10 mg dvaput dnevno) te kod 0 od 14 mladih majmuna uz nivo izloženosti 5 ili 2,5 puta veću od nivoa izloženosti u kliničkoj primjeni 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno. Nivo izloženosti pri kojem nisu opaženi štetni učinci (NOAEL) za limfome kod majmuna iznosio je približno 1 ili 0,5 puta nivoa izloženosti u kliničkoj primjeni 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno. Drugi nalazi pri dozama koje su premašivale izloženosti kod ljudi uključivali su učinke na jetru i probavni sistem.

Tofacitinib nije ni mutagen niti genotoksičan na osnovu rezultata serije in vitro i in vivo testova na genske mutacije i hromosomske aberacije.

Kancerogeni potencijal tofacitiniba procijenjen je u šestomjesečnoj studiji na rasH2 transgeničnim miševima te u dvogodišnjoj studiji kancerogenosti na štakorima. Tofacitinib nije bio kancerogen kod miševa pri izloženostima do 38 ili 19 puta većim od nivoa kliničke izloženosti pri 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno. Benigni tumori intersticijskih ćelija testisa (Leydigovih ćelija) uočeni su kod štakora; benigni tumori Leydigovih ćelija kod štakora nisu povezani s rizikom od tumora Leydigovih ćelija kod ljudi. Hibernomi (maligniteti smeđeg adipoznog tkiva) uočeni su kod ženki štakora pri izloženostima

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

većim ili jednakim 83 ili 41 x nivoi izloženosti u kliničkoj primjeni pri 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno. Benigni timomi uočeni su kod ženki štakora pri izloženosti 187 ili 94 x većoj od izloženosti u kliničkoj primjeni pri 5 mg ili 10 mg dvaput dnevno.

Dokazano je da je tofacitinib teratogen kod štakora i kunića te da ima učinke na plodnost ženki štakora (smanjena stopa gravidnosti; smanjenje broja žutih tijela, mjesta implantacije i održivih fetusa; i porast u ranoj resorpciji), okot i peri-/postnatalni razvoj. Tofacitinib nije imao učinaka na mušku plodnost, pokretljivost ili koncentraciju sperme. Tofacitinib se izlučivao u mlijeko liječenih ženki štakora u koncentracijama približno dva puta većima od onih u serumu od 1 do 8 sati nakon doze. U studijama na mladim štakorima i majmunima nisu utvrđeni učinci povezani s tofacitinibom na razvoj kostiju kod mužjaka i ženki pri izloženostima sličnim onima kod odobrenih doza kodljudi.

U ispitivanjima na mladuncima životinja nisu zapaženi nalazi povezani s tofacitinibom koji ukazuju na veću osjetljivost pedijatrijske populacije u poređenju s odraslima. U ispitivanju plodnosti mladih štakora nije bilo dokaza o toksičnosti po razvoj, posljedica na seksualno sazrijevanje i dokaza o reproduktivnoj toksičnosti (parenje i plodnost) nakon seksualnog sazrijevanja. U ispitivanjima kod 1-mjesečnog štakora i 39-sedmičnog majmuna posljedice povezane s tofacitinibom na imunološke i hematološke parametre se podudarala s uočenom inhibicijom JAK1/3 i JAK2. Ove posljedice su reverzibilne i dosljedne s onima uočenim kod odraslih životinja slične izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
karmeloza natrijum
magnezijev stearat

Film-ovojnica

hipromeloza 6cP (E464)
titanijev dioksid (E171)
laktoza monohidrat
makrogol 3350
triacetin
FD&C Plava #2/ Aluminijsko jezero Indigo Carmine (E132) (samo 10 mg)
FD&C Plava #1/ Sjajno plavo FCF aluminijsko jezero (E133) (samo 10 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju (blisteru) radi zaštite od vlage.

6.5 Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

XELJANZ 5 mg filmom obložene tablete

Perforirani blister od aluminijske folije s podlogom od aluminijske folije/PVC-a, koji sadrži 14 filmom obloženih tableta. Pakovanje sadrži 56 filmom obloženih tableta.

XELJANZ 10 mg filmom obložene tablete

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.

Perforirani blister od aluminijske folije s podlogom od aluminijske folije/PVC-a, koji sadrži 14 filmom obloženih tableta. Pakovanje sadrži 56 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu s lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na ljekarski recept (Rp).

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Pfizer Inc
235 East 42nd Street, New York, SAD

Proizvođač gotovog lijeka
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Njemačka.

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet
PFIZER BH d.o.o
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Xeljanz 56 x 5mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-8117/22, od 13.02.2024.
Xeljanz 56 x 10mg, filmom obložena tableta:04-07.3-1-5207/19, od 05.11.2020.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE
13.02.2024.godine

Odobreno
ALMBIH
13.2.2024.