Tofacitinib STADA 5 mg comprimate filmate
Tofacitinib STADA 10 mg comprimate filmate
tofacitinib

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tofacitinib STADA 5 mg comprimate filmate
Tofacitinib STADA 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tofacitinib STADA 5 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține tofacitinib citrat, echivalent cu tofacitinib 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat conține lactoză 57,95 mg (sub formă de monohidrat).

Tofacitinib STADA 10 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține tofacitinib citrat, echivalent cu tofacitinib 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat conține lactoză 115,90 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Tofacitinib STADA 5 mg comprimate filmate
Comprimat filmat de culoare albă până la aproape albă, rotund (cu diametrul de 8,1 mm), marcat cu „5” pe o parte și neted pe cealaltă parte.

Tofacitinib STADA 10 mg comprimate filmate
Comprimat filmat de culoare albă până la aproape albă, rotund (cu diametrul de 9,6 mm), marcat „10” pe o parte și neted pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

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

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

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

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Întreruperea temporară și permanentă a dozei la pacienții adulți și la copii și adolescenți
Tratamentul cu tofacitinib trebuie întrerupt dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, până când infecția este controlată.

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

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

Tabelul 3: Număr absolut de limfocite scăzut

Număr absolut de limfocite (NAL) scăzut (vezi pct. 4.4)	
Valoare de laborator (celule/mm^3)	**Recomandare**
NAL mai mare sau egal cu 750	Doza trebuie menținută.
NAL 500-750	Pentru o scădere persistentă în acest interval (valori cuprinse în acest interval la 2 testări de rutină consecutive), doza trebuie redusă sau întreruptă temporar. Pentru pacienții cărora li se administrează tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, doza trebuie redusă la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi. Pentru pacienții cărora li se administrează tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, doza trebuie întreruptă temporar. Atunci când NAL este mai mare de 750, tratamentul trebuie reluat, așa cum este corespunzător din punct de vedere clinic.
NAL mai mic de 500	Dacă valoarea de laborator se confirmă prin testarea repetată în interval de 7 zile, doza trebuie întreruptă permanent.

Se recomandă să nu fie inițiat tratamentul la pacienții adulți cu un număr absolut de neutrofile (NAN) mai mic de 1000 celule/mm^3. Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții copii și adolescenți cu un număr absolut de neutrofile (NAN) mai mic de 1200 celule/mm^3.

Tabelul 4: Număr absolut de neutrofile scăzut

Număr absolut de neutrofile (NAN) scăzut (vezi pct.4.4)	
Valoare de laborator (celule/mm^3)	**Recomandare**
NAN mai mare de 1000	Doza trebuie menținută.
NAN 500 -1000	Pentru o scădere persistentă în acest interval (valori cuprinse în acest interval la 2 testări de rutină consecutive), doza trebuie redusă sau întreruptă temporar. Pentru pacienții cărora li se administrează tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, doza trebuie redusă la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Număr absolut de neutrofile (NAN) scăzut (vezi pct.4.4)	
Valoare de laborator (celule/mm^3)	**Recomandare**
	Pentru pacienții cărora li se administrează tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, doza trebuie întreruptă temporar. Atunci când NAN este mai mare de 1000, tratamentul trebuie reluat, așa cum este corespunzător din punct de vedere clinic.
NAN mai mic de 500	Dacă valorile de laborator se confirmă prin testare repetată în interval de 7 zile, doza trebuie întreruptă permanent.

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

Tabelul 5: Valoare scăzută a hemoglobinei

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

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

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. Există date limitate despre

pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste. Vezi pct. 4.4 pentru utilizarea la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

Insuficiență hepatica

Tabelul 6: Ajustarea dozei pentru insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

Tabelul 7: Ajustarea dozei pentru insuficiență renală

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

Copii și adolescenți

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

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

Mod de administrare

Administrare orală.
Tofacitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente.
Pentru pacienții care au dificultăți la înghițire, tofacitinib comprimate filmate poate fi sfărâmat și administrat cu apă.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- tuberculoza activă (TBC), infecțiile grave cum sunt sepsisul sau infecțiile oportuniste (vezi pct. 4.4)
- insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2)
- sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tofacitinib trebuie utilizat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate la pacienții:

- cu vârsta de 65 de ani și peste
- cu antecedente de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alți factori de risc cardiovascular (cum sunt fumătorii actuali sau foștii fumători, care au fumat o perioadă îndelungată)
- cu factori de risc pentru afecțiuni maligne (de exemplu, afecțiuni maligne curente sau antecedente de afecțiuni maligne)

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

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

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

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

Tromboembolism venos (TEV)
La pacienții care luau tofacitinib au fost observate evenimente de TEV grave, inclusiv embolism pulmonar (EP), dintre care unele au fost letale, tromboză a sinusului venos cerebral (TSVC) și tromboză venoasă profundă (TVP) (vezi Tabelul 8 în secțiunea 4.8). Într-un studiu randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, a fost observat un risc crescut de TEV, dependent de doză, la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu inhibitori de TNF (vezi pct. 4.8 și 5.1).

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

acestea, s-au observat valori ale D-dimerilor ≥ 2 × LSN în luna 12, la aproximativ 30% dintre pacienții fără evenimente de TEV ulterioare, ceea ce indică specificitatea limitată a testării D-dimerilor în acest studiu.

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

La pacienții cu factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru afecțiuni maligne (vezi și pct. 4.4 „Evenimente adverse cardiovasculare majore (inclusiv infarct miocardic)" și „Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative"), tofacitinib trebuie utilizat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

La pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru TEV, alții decât factorii de risc pentru MACE sau factorii de risc pentru afecțiuni maligne, tofacitinib trebuie utilizat cu precauție. Factorii de risc pentru TEV, alții decât factorii de risc pentru MACE sau factorii de risc pentru afecțiuni maligne, includ TEV în antecedente, pacienți supuși intervențiilor chirurgicale majore, imobilitate, utilizarea de contraceptive hormonale combinate sau terapie de substituție hormonală, tulburare de coagulare ereditară. Pacienții trebuie reevaluați periodic în timpul tratamentului cu tofacitinib pentru a evalua modificările riscului de TEV.

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

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

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

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

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

Riscurile și beneficiile tratamentului trebuie avute în vedere înainte de inițierea tratamentului cu tofacitinib, la pacienții:
- cu infecții recurente
- cu antecedente de infecții grave sau oportuniste
- care au locuit sau au călătorit în zone cu micoze endemic
- care au afecțiuni de fond care îi pot predispune la infecții

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

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

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

Tuberculoză
Riscurile și beneficiile tratamentului trebuie luate în considerare înainte de inițierea tofacitinib la pacienții:
- care au fost expuși la TBC
- care s-au întors sau au călătorit în zone TBC endemice

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

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

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

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

La pacienții tratați cu tofacitinib, incidența herpes zoster pare să fie crescută la:
- pacienții japonezi sau coreeni
- pacienții cu un NAL mai mic de 1000 celule/mm^3 (vezi pct. 4.2)
- pacienții cu PR cu evoluție îndelungată, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) biologice
- pacienții tratați cu 10 mg de două ori pe zi

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

După punerea pe piață, a fost raportat cel puțin un caz confirmat de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) la pacienții cu PR cărora li s-a administrat tofacitinib. LMP poate fi letală și trebuie avută în vedere pentru diagnosticul diferențial la pacienții imunocompromiși cu debut recent sau cu agravare a simptomelor neurologice.

Evenimente adverse cardiovasculare majore (inclusiv infarct miocardic)
La pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib au fost observate evenimente adverse cardiovasculare

majore (MACE).

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

Afecțiuni maligne și tulburare limfoproliferativă
Tofacitinib poate să afecteze sistemul imunitar al gazdei, de apărare împotriva neoplaziilor.

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

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

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

La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, la pacienții fumători actuali sau foști fumători, care au fumat o perioadă îndelungată și la pacienții cu alți factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie, altele decât cancerul de piele non-melanom tratat cu succes), tofacitinib trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate (vezi pct. 5.1). Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special a celor care au un risc crescut pentru cancer de piele (vezi Tabelul 8 de la pct. 4.8).

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

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

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

Tofacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru fracturi, precum

pacienți vârstnici, pacienți de sex feminin și pacienți care utilizează corticosteroizi, indiferent de indicație și doză.

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

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

Parametri de laborator

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

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

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

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

Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet zaharat
S-au raportat cazuri de hipoglicemie, ca urmare a inițierii tratamentului cu tofacitinib, la pacienții cărora li

s-au administrat medicamente pentru diabet zaharat. Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor antidiabetice în eventualitatea în care apare hipoglicemia.

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

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

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

Excipienți
Lactoză: Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.
Sodiu: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

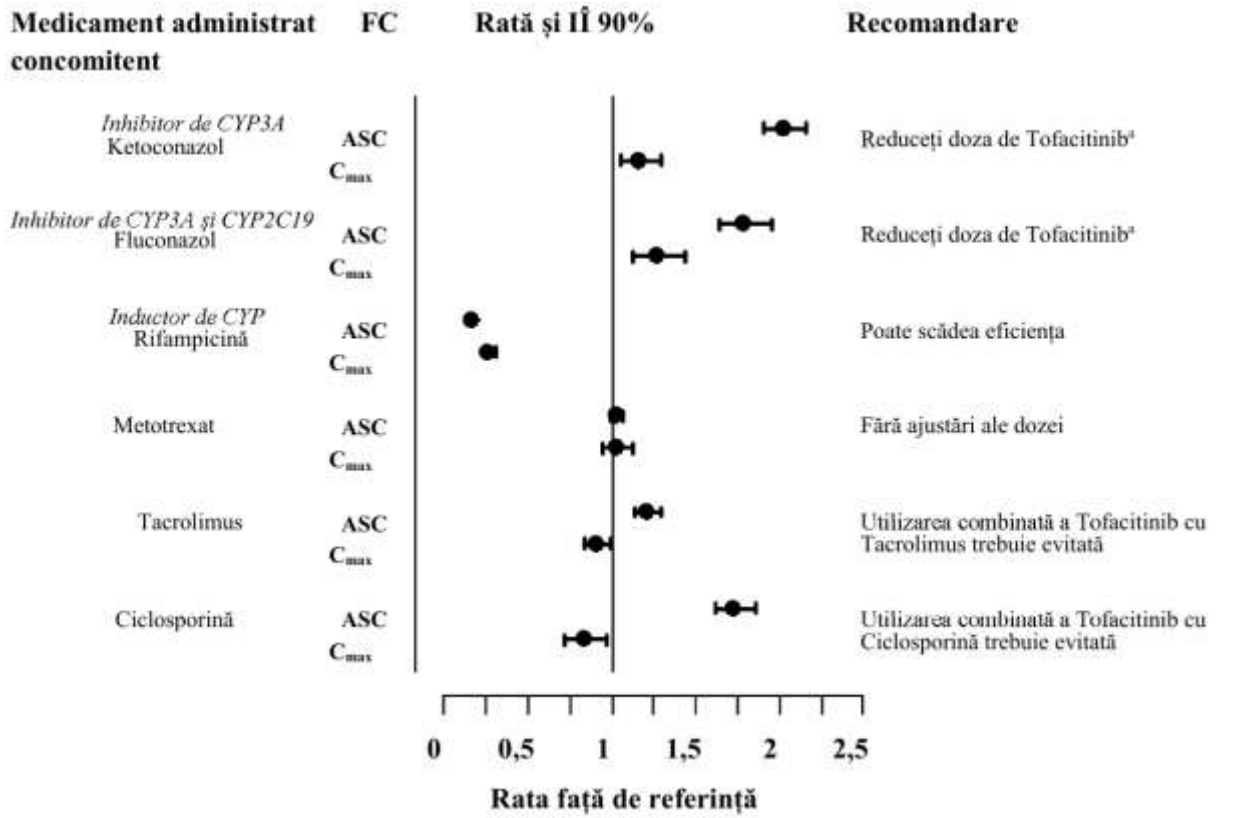
4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

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

Figura 1. Impactul altor medicamente asupra FC tofacitinib



Notă: grupul de referință este administrarea tofacitinib în monoterapie

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

Potențialul tofacitinib de a influența FC altor medicamente

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

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

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

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

Alăptarea

Pe baza datelor publicate, tofacitinib se excretă în laptele uman. Efectele tofacitinib asupra sugarului, observate din literatura de specialitate publicată și din datele de după punerea pe piață, nu sunt cunoscute și sunt limitate la un număr mic de cazuri, fără reacții adverse cu asociere cauzală. Riscul la copilul alăptat nu poate fi exclus. Ca o măsură de precauție, utilizarea tofacitinib în timpul alăptării este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Poliartrita reumatoidă

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

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

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

Artrita psoriazică

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

Spondilita anchilozantă

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

Colita ulcerativă

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

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

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

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

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

Tabelul 8: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	**Frecvente**	**Mai puțin frecvente**	**Rare**	**Foarte rare**	**Cu frecvență necunoscută**
Infecții și infestări	Pneumonie, gripă, herpes zoster, infecție a tractului urinar, sinuzită, bronșită, nazofaringită, faringită.	Tuberculoză, diverticulită, pielonefrită, celulită, herpes simplex, gastroenterită virală, infecție virală.	Sepsis, urosepsis, TBC diseminată, bacteriemie, pneumonie cu *pneumocystis jirovecii*, pneumonie pneumococică, pneumonie bacteriană, infecție cu cytomegalovirus, artrită bacteriană.	Tuberculoză a sistemului nervos central, meningită criptococică, fasceită necrozantă, encefalită, bacteriemie stafilococică, infecție cu complexul *Mycobacterium avium*, infecție micobacteriană atipică.	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Cancer pulmonar, cancere de piele non-melanom.	Limfom.		
Tulburări hematologice și limfatice	Limfopenie, anemie.	Leucopenie, neutropenie.			
Tulburări ale sistemului imunitar					Hipersensibilitate*, angioedem*, urticarie*.
Tulburări metabolice și		Dislipidemie, hiperlipidemie,			

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	**Frecvente**	**Mai puțin frecvente**	**Rare**	**Foarte rare**	**Cu frecvență necunoscută**
de nutriție		deshidratare.			
Tulburări psihice		Insomnie.			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee.	Parestezie.			
Tulburări cardiace		Infarct miocardic.			
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială.	Tromboembolism venos**.			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse.	Dispnee, congestie a sinusurilor.			
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală, Vărsături, diaree, greață, gastrită, dispepsie.				
Tulburări hepatobiliare		Steatoză hepatica, enzime hepatice crescute, transaminaze crescute, Gama-glutamiltransferază crescută.	Modificări ale testelor funcției hepatice.		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată, acnee.	Eritem, prurit.			
Tulburări Musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie.	Tumefacţie articulară, tendinită.	Durere musculo-scheletică.		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic.	Febră, Fatigabilitate.			
Investigații diagnostice	Creatin fosfokinaza sangvină crescută.	Creatinină sangvină crescută, colesterol sangvin crescut, creștere a lipoproteinei cu densitate scăzută,			

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
		greutate corporală crescută.			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Entorsă ligamentară, întindere musculară.			

* Date raportate spontan

** Tromboembolismul venos include EP, TVP, tromboză venoasă retiniană și tromboză a sinusului venos cerebral

Descrierea anumitor reacții adverse

Tromboembolism venos

Poliartrită reumatoidă
Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular (CV) suplimentar, TEV a fost observat cu o incidență crescută și dependentă de doză, la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu inhibitori de TNF (vezi pct. 5.1). Majoritatea acestor evenimente au fost grave și unele au dus la deces. Ratele de incidență (IÎ 95%) pentru EP pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, și inhibitori de TNF au fost de 0,17 (0,08-0,33), 0,50 (0,32-0,74) și, respectiv, 0,06 (0,01-0,17) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Comparativ cu inhibitorii de TNF, riscul relativ pentru EP a fost de 2,93 (0,79-10,83) și 8,26 (2,49, 27,43) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și, respectiv, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.1). Dintre pacienții tratați cu tofacitinib care au fost diagnosticați cu EP, majoritatea (97%) au avut factori de risc pentru TEV.

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

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

Infecții

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

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

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

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

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

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

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

Infecții grave

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

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

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

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani sau peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, a fost observată o creștere dependentă de doză a infecțiilor grave la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu cei tratați cu inhibitorii de TNF (vezi pct. 4.4).

Ratele de incidență (IÎ 95%) privind infecțiile grave în cazul administrării de tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și inhibitori de TNF au fost de 2,86 (2,41, 3,37), 3,64 (3,11, 4,23), și respectiv 2,44 (2,02, 2,92) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Comparativ cu inhibitorii de TNF, HR (hazard ratio = raportul riscurilor instantanee) pentru infecțiile grave a fost de 1,17 (0,92, 1,50) în cazul administrării de tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și de 1,48 (1,17, 1,87) în cazul administrării de tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

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

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

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

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani sau peste, și care au avut cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, a fost observată o creștere a infecțiilor grave la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, la tofacitinib 10 mg de două ori pe zi comparativ cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și cu inhibitorii de TNF (vezi pct. 4.4). Ratele de incidență (IÎ 95%) pentru infecțiile grave la pacienții ≥65 ani au fost de 4,03 (3,02, 5,27), 5,85 (4,64, 7,30) și 3,73 (2,81, 4,85) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, și, respectiv, pentru inhibitori de TNF.

Comparativ cu inhibitorii de TNF, riscul relativ pentru infecțiile grave la pacienții ≥65 ani a fost de 1,08 (0,74, 1,58) și 1,55 (1,10, 2,19) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și, respectiv, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi.

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

de două ori pe zi. Datele se bazează pe un număr mic de pacienți cu evenimente observați, cu intervale de încredere relativ ample și o perioadă de urmărire limitată.

Reactivarea virală
Pacienții tratați cu tofacitinib care sunt japonezi sau coreeni, sau pacienții cu PR cu evoluție îndelungată cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe DMARD biologice, sau pacienții cu un NAL mai mic de 1000 celule/mm^3, sau pacienți tratați cu 10 mg de două ori pe zi pot avea un risc crescut de herpes zoster (vezi pct. 4.4).

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

Teste de laborator

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

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

NAL confirmat mai mic de 750 celule/mm^3 a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave (vezi pct. 4.4).

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

Neutrofile
În studiile clinice controlate efectuate pentru PR, scăderile confirmate ale NAN sub 1000 celule/mm^3 au avut loc la 0,08% dintre pacienți pentru dozele combinate de 5 mg de două ori pe zi și 10 mg de două ori pe zi. Nu au existat scăderi confirmate ale NAN sub 500 celule/mm^3 observate în orice grup de tratament. Nu a existat o relație clară între neutropenie și apariția infecțiilor grave.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani sau peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, modificările parametrilor lipidici din momentul inițial până la 24 de luni sunt rezumate mai jos:
- Valorile medii ale LDL colesterol au crescut cu 13,80%, 17,04% și 5,50% la pacienții care primeau tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și respectiv inhibitori de TNF, în luna 12. În luna 24, creșterea a fost de 12,71%, 18,14% și respectiv 3,64%,
- Valorile medii ale HDL colesterol au crescut cu 11,71%, 13,63% și 2,82% la pacienții care primeau tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și respectiv inhibitori de TNF, în luna 12. În luna 24, creșterea a fost de 11,58%, 13,54% și respectiv 1,42%.

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

Infarct miocardic

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

Neoplazii, altele decât CPNM

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

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

Copii și adolescenți

Artrita idiopatică juvenilă poliarticulară și APs juvenilă
Reacțiile adverse la pacienții cu AIJ din programul de dezvoltare clinică au fost consistente ca tip și frecvență cu cele observate la pacienții adulți cu PR, cu excepția unor infecții (gripă, faringită, sinuzită, infecție virală) și tulburări gastrointestinale sau generale (dureri abdominale, greață, vărsături, febră, cefalee, tuse), care au fost mai frecvente la copiii cu AIJ.
MTX a fost cel mai frecvent DMARDcs administrat concomitent (în ziua 1, 156 din 157 de pacienți tratați cu DMARDcs, erau în tratament cu MTX). Nu există date suficiente privind profilul de siguranță al tofacitinib utilizat concomitent cu orice alte DMARDcs.

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

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

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

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

Analize de laborator
Modificările testelor de laborator la pacienții cu AIJ, incluși în cadrul programului de dezvoltare clinică, au fost în concordanță cu cele observate la pacienții adulți cu PR. Pacienții din studiul de autorizare pentru AIJ trebuiau să aibă un număr de trombocite $\geq$ 100000 celule/mm^3 pentru a fi eligibili pentru înrolare, prin urmare, nu există informații disponibile pentru pacienții cu AIJ cu un număr de trombocite < 100000 celule/mm^3 înainte de a începe tratamentul cu tofacitinib.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de Janus kinază (JAK), codul ATC: L04AF01

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

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

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

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

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

o durată mai mare a activității farmacodinamice comparativ cu timpul de înjumătățire plasmatică.

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

Studii	**Studiul I (ORAL Solo)**	**Studiul II (ORAL Sync)**	**Studiul III (ORAL Standard)**	**Studiul IV (ORAL Scan)**	**Studiul V (ORAL Step)**	**Studiul VI (ORAL Start)**	**Studiul VII (ORAL Strategy)**
Populații	DMARD-RI	DMARD-RI	MTX-RI	MTX-RI	TNFi-RI	MTX-netratați anterior[a]	MTX-RI
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Tratment de fond	None [b]	csDMARDs	MTX	MTX	MTX	Niciunul[b]	3 grupuri de studiu paralele: • Tofacitinib în monoterapie • Tofacitinib+MTX • ADA+MTX
Caracteristici cheie	Monoterapie	Diferite DMARDcs	Control activ (ADA)	Evaluare radiologică	TNFi-RI	Monoterapie, comparator activ (MTX), evaluare	Tofacitinib cu și fără MTX în comparație cu ADA + MTX

Studii	**Studiul I (ORAL Solo)**	**Studiul II (ORAL Sync)**	**Studiul III (ORAL Standard)**	**Studiul IV (ORAL Scan)**	**Studiul V (ORAL Step)**	**Studiul VI (ORAL Start)**	**Studiul VII (ORAL Strategy)**
						radiologică	
Număr de pacienți tratați	610	792	717	797	399	956	1146
Durata totală a studiului	6 luni	1 an	1 an	2 ani	6 luni	2 ani	1 an
Criterii finale principale asociate de evaluare a eficienței[c]	Luna 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSH) < 2,6	Luna 6: ACR20 DAS28-4(VSH) < 2,6 Luna 3: HAQ-DI	Luna 6: ACR20 DAS28-4(VSH) < 2,6 Luna 3: HAQ-DI	Luna 6: ACR20 mTSS DAS28-4(VSH) < 2,6 Luna 3: HAQ-DI	Luna 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSH) < 2,6	Luna 6: mTSS ACR70	Luna 6: ACR50
Timp de salvare obligatorie de la placebo la tofacitinib 5 sau 10 mg de două ori pe zi	Luna 3	Luna 6 (pacienții din grupul placebo cu < 20% îmbunătățire pentru articulațiile tumefiate și dureroase au fost trecuți pe tratament cu tofacitinib în luna 3)			Luna 3	NC	NC

a. ≤ 3 doze săptămânale (MTX-netratați anterior).
b. Antimalaricele au fost permise.
c. Criterii finale principale asociate de evaluare: modificarea medie față de momentul inițial a mTSS; procent de subiecți care ating răspunsurile ACR20 sau ACR70; modificarea medie față de momentul inițial a HAQ-DI; procent de subiecți care ating un DAS28-4(VSH) < 2,6 (remisie).

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

Răspunsul clinic

Răspuns ACR

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

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

Efectul tratamentului a fost similar la pacienți, independent de statusul factorului reumatoid, vârstă, sex,

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

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

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

ACR20	Luna 3	26	59 ***	57 ***	56 ***
	Luna 6	28	51 ***	51 ***	46 **
	Luna 12	NC	48	49	48
ACR50	Luna 3	7	33 ***	27 ***	24 ***
	Luna 6	12	36 ***	34 ***	27 **
	Luna 12	NC	36	36	33
ACR70	Luna 3	2	12 ***	15 ***	9 *
	Luna 6	2	19 ***	21 ***	9 *
	Luna 12	NC	22	23	17
ORAL Scan: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX					
Criteriul final de evaluare	**Timp**	**Placebo + MTX N=156**	**Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX N=316**		**Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX N=309**
ACR20	Luna 3	27	55 ***		66 ***
	Luna 6	25	50 ***		62 ***
	Luna 12	NC	47		55
	Luna 24	NC	40		50
ACR50	Luna 3	8	28 ***		36 ***
	Luna 6	8	32 ***		44 ***
	Luna 12	NC	32		39
	Luna 24	NC	28		40
ACR70	Luna 3	3	10 **		17 ***
	Luna 6	1	14 ***		22 ***
	Luna 12	NC	18		27
	Luna 24	NC	17		26
ORAL Step: pacienți cu răspuns inadecvat la inhibitor de TNF					
Criteriul final de evaluare	**Timp**	**Placebo + MTX N=132**	**Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX N=133**		**Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi + MTX N=134**
ACR20	Luna 3	24	41 *		48 ***
	Luna 6	NC	51		54
ACR50	Luna 3	8	26 ***		28 ***
	Luna 6	NC	37		30
ACR70	Luna 3	2	14 ***		10 *
	Luna 6	NC	16		16

ORAL Start: netratați anterior cu MTX				
Criteriul final de evaluare	**Timp**	**MTX N=184**	**Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi în monoterapie N=370**	**Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în monoterapie N=394**
ACR20	Luna 3	52	69 ***	77 ***
	Luna 6	51	71 ***	75 ***
	Luna 12	51	67 **	71 ***
	Luna 24	42	63 ***	64 ***
ACR50	Luna 3	20	40 ***	49 ***
	Luna 6	27	46 ***	56 ***
	Luna 12	33	49 **	55 ***
	Luna 24	28	48 ***	49 ***
ACR70	Luna 3	5	20 ***	26 ***
	Luna 6	12	25 ***	37 ***
	Luna 12	15	28 **	38 ***
	Luna 24	15	34 ***	37 ***
ORAL Strategy: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX				
Criteriul final de evaluare	**Timp**	**Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=384**	**Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi + MTX N=376**	**Adalimumab + MTX N=386**
ACR20	Luna 3	62,50	70,48ǂ	69,17
	Luna 6	62,84	73,14ǂ	70,98
	Luna 12	61,72	70,21ǂ	67,62
ACR50	Luna 3	31,51	40,96ǂ	37,31
	Luna 6	38,28	46,01ǂ	43,78
	Luna 12	39,31	47,61ǂ	45,85
ACR70	Luna 3	13,54	19,41ǂ	14,51
	Luna 6	18,23	25,00ǂ	20,73
	Luna 12	21,09	28,99ǂ	25,91

* p<0,05

** p<0,001

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

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

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

Răspunsul DAS28-4(VSH)

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

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

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

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

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

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

În grupul placebo plus MTX, 78% dintre pacienți nu au avut nicio progresie radiografică (modificare mTSS mai mică sau egală cu 0,5) în luna 6 comparativ cu 89% și 87% dintre pacienții tratați cu tofacitinib 5 sau, respectiv, 10 mg (plus MTX) de două ori pe zi (ambele semnificative statistic față de placebo plus MTX). În ORAL Start, tofacitinib în monoterapie a determinat o inhibare semnificativ mai mare a progresiei deteriorării structurale, comparativ cu MTX în lunile 6 și 12, așa cum se prezintă în Tabelul 12, ceea ce a fost de asemenea menținut și în luna 24. Analizele scorurilor de eroziune și JSN au fost concordante cu rezultatele generale.

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

Tabelul 12: Modificări radiografice în lunile 6 și 12

ORAL Scan: pacienți cu răspuns inadecvat la MTX					
	Placebo + MTX	**Tofacitinib**	**Tofacitinib**	**Tofacitinib 10**	**Tofacitinib**

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

[a] DS = Deviație standard

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

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

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

Răspunsul funcției fizice și rezultate legate de starea de sănătate

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Date controlate pe termen lung, privind profilul de siguranță
Studiul ORAL Surveillance (A3921133) a fost un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, controlat activ, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru supravegherea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar (factorii de risc CV definiți ca: fumător curent de țigarete, diagnostic de hipertensiune arterială, diabet zaharat, antecedente familiale de boală coronariană prematură, antecedente de boală arterială coronariană, inclusiv antecedente de proceduri de revascularizare, bypass de artere coronare, infarct miocardic, stop cardiac, angină pectorală instabilă, sindrom coronarian acut și prezența de boală extra-articulară asociată cu PR, de exemplu noduli, sindrom Sjögren, anemia din bolile cronice, manifestări pulmonare). Majoritatea (mai mult de 90%) pacienților tratați cu tofacitinib care erau fumători actuali sau care fumaseră în trecut, au avut o durată a fumatului de peste 10 ani, cu o mediană de 35,0 și respectiv 39,0 de ani de fumat. Pacienții trebuiau să fie în tratament cu o doză stabilă de metotrexat la intrarea în studiu; ajustarea dozei a fost permisă în timpul studiului.

Pacienții au fost randomizați în regim deschis în grupurile cu administrare de tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau un inhibitor de TNF (inhibitorul de TNF a fost fie etanercept 50 mg o dată pe săptămână, fie adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni) într-un raport 1:1:1. Criteriile finale principale asociate de evaluare au fost malignitățile atribuite excluzând CPNM și evenimentele

adverse cardiovasculare majore atribuite (MACE); incidența cumulată și evaluarea statistică a criteriilor finale de evaluare au fost făcute în regim orb. Studiul fiind unul potențat de eveniment a necesitat, de asemenea, cel puțin 1500 de pacienți care să fie urmăriți timp de 3 ani. Tratamentul de studiu cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a fost oprit și pacienții au fost trecuți la doza de 5 mg administrată de două ori pe zi, din cauza semnalării unor evenimente tromboembolice venoase (TEV), dependentede doză. În cazul pacienților din grupul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi, datele colectate înainte și după schimbarea dozei au fost analizate în grupul de tratament în care au fost randomizați inițial.

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

Rezultatele pentru MACE atribuite, afecțiuni maligne atribuite, altele decât CPNM, și alte evenimente selectate sunt prezentate mai jos.

MACE (inclusiv infarct miocardic) și tromboembolism venos (TEV)
La pacienții tratați cu tofacitinib s-a observat o creștere a ratei infarctului miocardic non-fatal comparativ cu pacienții tratați cu inhibitor de TNF. A fost observată o creștere a evenimentelor de TEV dependentă de doză la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu ceitratați cu inhibitori de TNF (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tabelul 14: Rata de incidență și riscul relativ pentru MACE, infarct miocardic și tromboembolism venos

	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	**Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi[a]**	**Tofacitinib Doze combinate[b]**	**Inhibitor de TNF (TNFi)**
MACE[c]				
RI (IÎ 95 %) la 100 pacient-ani (PY)	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
HR (IÎ 95 %) versus inhibitor de TNF	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
IM fatal[c]				
RI (IÎ 95 %) la 100 pacient-ani (PY)	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 (IÎ 95 %) versus inhibitor de TNF	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
IM non-fatal[c]				
RI (IÎ 95 %) la 100 pacient-ani (PY)	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
HR (IÎ 95 %) versus inhibitor de TNF	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
TEV[d]				
RI (IÎ 95 %) la 100 pacient-ani (PY)	0,33 (0,19, 0,53)	0,70 (0,49, 0,99)	0,51 (0,38, 0,67)	0,20 (0,10, 0,37)
HR (IÎ 95 %) versus inhibitor de TNF	1,66 (0,76, 3,63)	3,52 (1,74, 7,12)	2,56 (1,30, 5,05)	
EP[d]				
RI (IÎ 95 %) la 100 pacient-ani (PY)	0,17 (0,08, 0,33)	0,50 (0,32, 0,74)	0,33 (0,23, 0,46)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (IÎ 95 %) versus inhibitor de TNF	2,93 (0,79, 10,83)	8,26 (2,49, 27,43)	5,53 (1,70, 18,02)	
TVP[d]				
RI (IÎ 95 %) la 100 pacient-ani (PY)	0,21 (0,11, 0,38)	0,31 (0,17, 0,51)	0,26 (0,17, 0,38)	0,14 (0,06, 0,29)

	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi[a]	Tofacitinib Doze combinate[b]	Inhibitor de TNF (TNFi)
HR (IÎ 95 %) versus inhibitor de TNF	1,54 (0,60, 3,97)	2,21 (0,90, 5,43)	1,87 (0,81, 4,30)	

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

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

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

[d] Pe baza evenimentelor care au apărut în timpul tratamentului sau în interval de 28 de zile de la întreruperea permanentă a tratamentului..

Abrevieri: MACE = evenimente adverse cardiovasculare majore, IM = infarct miocardic, TEV = tromboembolism venos; EP = embolism pulmonar, TVP = tromboză venoasă profundă, TNF = factor de necroză tumorală, RI = rată de incidență, HR = hazard ratio = raportul riscurilor instantanee, IÎ = interval de încredere, PY = pacient-ani, Inf = infinit

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

Neoplazii

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

Tabelul 15: Rata de incidență și riscul relativ pentru neoplazii[a]

	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi[b]	Tofacitinib Doze combinate[c]	Inhibitor de TNF (TNFi)
Neoplazii, altele decât CPNM				
RI (IÎ 95 %) la 100 pacient-ani (PY)	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
HR (IÎ 95 %) versus inhibitor de TNF	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Cancer pulmonar				
RI (IÎ 95 %) la 100 pacient-ani (PY)	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
HR (IÎ 95 %) versus inhibitor de TNF	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Limfom				
RI (IÎ 95 %) la 100 pacient-ani (PY)	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
HR (IÎ 95 %) versus inhibitor de TNF	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
NMSC				
RI (IÎ 95 %) la 100 pacient-ani (PY)	0,61 (0,41, 0,86)	0,69 (0,47, 0,96)	0,64 (0,50, 0,82)	0,32 (0,18, 0,52)
HR (IÎ 95 %) versus inhibitor de TNF	1,90 (1,04, 3,47)	2,16 (1,19, 3,92)	2,02 (1,17, 3,50)	

[a] Pentru afecțiuni maligne, altele decât CPNM, cancer pulmonar și limfom, pe baza evenimentelor care au apărut în perioada tratamentului sau după întreruperea tratamentului până la sfârșitul studiului. Pentru

CPNM, pe baza evenimentelor care au apărut în perioada tratamentului sau în interval de 28 de zile după întreruperea permanentă a tratamentului.

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

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

Abrevieri: CPNM = cancer de piele non-melanom, TNF = factor de necroză tumorală, RI = rată de incidență, HR = hazard ratio = raportul riscurilor instantanee, IÎ = interval de încredere, PY = pacient-ani

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

Mortalitate

A fost observată o mortalitate crescută la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu cei tratați cu inhibitori de TNF. Mortalitatea a fost, în principal, cauzată de evenimente cardiovasculare, infecții și neoplazii.

Tabelul 16: Rata de incidență și riscul relativ pentru mortalitate[a]

	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi	**Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi[b]**	**Toți pacienții cu tofacitinib[c]**	**Inhibitor de TNF (TNFi)**
Mortalitate (de orice cauză)				
RI (IÎ 95 %) la 100 pacient-ani (PY)	0,50 (0,33, 0,74)	0,80 (0,57, 1,09)	0,65 (0,50, 0,82)	0,34 (0,20, 0,54)
HR (IÎ 95 %) versus inhibitor de TNF	1,49 (0,81, 2,74)	2,37 (1,34, 4,18)	1,91 (1,12, 3,27)	
Infecții fatale				
RI (IÎ 95 %) la 100 pacient-ani (PY)	0,08 (0,02, 0,20)	0,18 (0,08, 0,35)	0,13 (0,07, 0,22)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (IÎ 95 %) versus inhibitor de TNF	1,30 (0,29, 5,79)	3,10 (0,84, 11,45)	2,17 (0,62, 7,62)	
Evenimente CV fatale				
RI (IÎ 95 %) la 100 pacient-ani (PY)	0,25 (0,13, 0,43)	0,41 (0,25, 0,63)	0,33 (0,23, 0,46)	0,20 (0,10, 0,36)
HR (IÎ 95 %) versus inhibitor de TNF	1,26 (0,55, 2,88)	2,05 (0,96, 4,39)	1,65 (0,81, 3,34)	
Afecțiuni maligne fatale				
RI (IÎ 95 %) la 100 pacient-ani (PY)	0,10 (0,03, 0,23)	0,00 (0,00, 0,08)	0,05 (0,02, 0,12)	0,02 (0,00, 0,11)
HR (IÎ 95 %) versus inhibitor de TNF	4,88 (0,57, 41,74)	0 (0,00, Inf)	2,53 (0,30, 21,64)	

[a] Pe baza evenimentelor care au apărut în timpul tratamentului sau în interval de 28 de zile de la întreruperea permanentă a tratamentului.

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

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

Abrevieri: TNF = factor de necroză tumorală, RI = rată de incidență, HR = hazard ratio = raportul riscurilor instantanee, IÎ = interval de încredere, PY = pacient-ani, CV = cardiovascular, Inf = infinit

Artrita psoriazică

Eficiența și profilul de siguranță al tofacitinib comprimate filmate au fost evaluate în 2 studii de fază 3, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienți adulți cu APs activă (≥ 3 articulații tumefiate și ≥ 3 articulații dureroase). Pacienții trebuiau să aibă psoriazis în plăci activ la vizita de selecție. Pentru ambele

studii criteriile finale principale de evaluare au fost rata de răspuns ACR20 și modificarea față de momentul inițial a scorului HAQ-DI în luna 3.

Studiul APs-I (OPAL BROADEN) a evaluat 422 de pacienți care au avut un răspuns anterior inadecvat (din cauza lipsei eficienței sau intoleranței) la un DMARDcs (MTX pentru 92,7% din pacienți); 32,7% din pacienții din acest studiu au avut un răspuns anterior inadecvat la > 1 DMARDcs sau 1 DMARDcs și un DMARD sintetic țintit (DMARDts). În OPAL BROADEN, tratamentul anterior cu un inhibitor de TNF nu a fost permis. A fost obligatoriu ca toți pacienții să aibă tratament concomitent cu 1 DMARDcs; 83,9% din pacienți au primit MTX concomitent, 9,5% din pacienți au primit concomitent sulfasalazină și 5,7% din pacienți au primit concomitent leflunomidă. Durata mediană a bolii APs a fost de 3,8 ani. La momentul inițial, 79,9% și, respectiv, 56,2% din pacienți au avut entezită și, respectiv, dactilită. Pacienții randomizați către tofacitinib au primit 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, timp de 12 luni. Pacienții randomizați către placebo au fost trecuți, în mod orb, în luna 3 fie pe tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și au primit tratament până în luna 12. Pacienții randomizați către adalimumab (grupul de control activ) au primit 40 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni, timp de12 luni.

Studiul APs-II (OPAL BEYOND) a evaluat 394 de pacienți care au întrerupt tratamentul cu un inhibitor de TNF din cauza lipsei eficienței sau intoleranței; 36,0% au avut un răspuns anterior inadecvat la>1 DMARD biologic. A fost obligatoriu ca toţi pacienţii să aibă tratament concomitent cu 1 DMARDcs; 71,6% din pacienți au primit MTX concomitent, 15,7% din pacienți au primit concomitent sulfasalazină și 8,6% din pacienți au primit concomitent leflunomidă. Durata mediană a bolii APs a fost de 7,5 ani. La momentul inițial, 80,7% și, respectiv, 49,2% din pacienți au avut entezită și, respectiv, dactilită. Pacienții randomizați către tofacitinib au primit 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib10 mg de două ori pe zi, timp de 6 luni. Pacienții randomizați către placebo au fost trecuți, în mod orb, în luna 3 fie pe tratament cu tofacitinib 5 mg două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg două ori pe zi și au primit tratament până în luna 6.

Semne și simptome
Tratamentul cu tofacitinib a dus la îmbunătățiri semnificative ale unor semne și simptome ale APs, așa cum au fost evaluate de criteriile de răspuns ACR20, comparativ cu placebo în luna3. Rezultatele privind eficiența, pentru criteriile finale de evaluare importante ale studiului sunt prezentate în Tabelul 17.

Tabelul 17: Proporția (%) de pacienți cu Aps care au obținut răspuns clinic și modificarea medie față de momentul inițial în studiile OPAL BROADEN și OPAL BEYOND

	Pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD conventional sintetic[a] (netratați anterior cu TNFi)			**Pacienți cu răspuns inadecvat la TNFi[b]**	
	OPAL BROADEN			**OPAL BEYOND[c]**	
Grupul de tratament	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi**	**Adalimumab 40 mg s.c. la 2 săptămâni**	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi**
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Luna 3	33 %	50 % [d,]*	52 % *	24 %	50 % [d,]***
Luna 6	NC	59 %	64 %	NC	60 %
Luna 12	NC	68 %	60 %	-	-
ACR50					
Luna 3	10 %	28 % [e,]**	33 % ***	15 %	30 % [e,]*
Luna 6	NC	38 %	42 %	NC	38 %
Luna 12	NC	45 %	41 %	-	-
ACR70					
Luna 3	5 %	17 % [e,]*	19 % *	10 %	17 %
Luna 6	NC	18 %	30 %	NC	21 %
Luna 12	NC	23 %	29 %	-	-

	Pacienți cu răspuns inadecvat la DMARD conventional sintetic[a] (netratați anterior cu TNFi)			Pacienți cu răspuns inadecvat la TNFi[b]	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND[c]	
Grupul de tratament	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi**	**Adalimumab 40 mg s.c. la 2 săptămâni**	**Placebo**	**Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi**
ΔLEI [f]					
Luna 3	-0.4	-0.8	-1.1 *	-0.5	-1.3 *
Luna 6	NC	-1.3	-1.3	NC	-1.5
Luna 12	NC	-1.7	-1.6	-	-
ΔDSS [f]					
Luna 3	-2.0	-3.5	-4.0	-1.9	-5.2 *
Luna 6	NC	-5.2	-5.4	NC	-6.0
Luna 12	NC	-7.4	-6.1	-	-
PASI75 [g]					
Luna 3	15 %	43 % [d,]***	39 % **	14 %	21 %
Luna 6	NC	46 %	55 %	NC	34 %
Luna 12	NC	56 %	56 %	-	-

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

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

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

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

[c] OPAL BEYOND a avut o durată de 6 luni.

[d] Semnificație statistică obținută global la p ≤ 0,05 conform procedurii statistice pre-specificate de testare secvențială (step-down).

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

[f] Pentru pacienți cu scor la momentul inițial > 0.

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

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

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

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

Funcția fizică și calitatea vieții legată de starea de sănătate
Îmbunătățirea funcției fizice a fost măsurată cu HAQ-DI. Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au prezentat o îmbunătățire mai mare ($p \leq 0,05$), față de momentul inițial a funcției fizice comparativ cu placebo în luna 3 (vezi Tabelul 18).

Tabelul 18: Modificări față de momentul inițial ale scorului HAQ-DI în studiile pentru APs OPAL BROADEN și OPAL BEYOND

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

* p nominal ≤ 0,05; *** p nominal < 0,0001 pentru tratamentul activ față de placebo în luna 3.
Abrevieri: DMARD=medicament antireumatic modificator al bolii; HAQ-DI=Chestionarul de evaluare a stării de sănătate - indicele de dizabilitate; N= număr total de pacienți din analiza statistică; s.c. la două săptămâni = subcutanat o dată la 2 săptămâni; TNFi= inhibitor al factorului de necroză tumorală.
[a] Răspuns inadecvat la cel puțin un DMARD convențional sintetic (DMARDcs) din cauza lipsei eficacității și/sau intoleranței.
[b] Răspuns inadecvat la cel puțin un inhibitor TNF (TNFi) din cauza lipsei eficacității și/sau intoleranței.
[c] Semnificație statistică obținută global la $p \leq 0,05$ conform procedurii statistice pre-specificate de testare secvențială (step-down).

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

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

Pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au prezentat o reducere mai mare a durerii artritice (așa cum a fost măsurată cu o scală analogă vizuală 0-100) față de momentul inițial, în

săptămâna 2 (prima evaluare după momentul inițial) până în luna 3 comparativ cu placebo, în studiile OPAL BROADEN și OPAL BEYOND (p nominal ≤ 0,05).

Spondilita anchilozantă

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

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

Răspuns clinic

Pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi au obținut îmbunătățiri mai mari în răspunsurile ASAS20 și ASAS40, comparativ cu placebo în săptămâna 16 (Tabelul 19). Răspunsurile au fost menținute din săptămâna 16 până în săptămâna 48, la pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Tabelul 19: Răspunsuri ASAS20 și ASAS40 în săptămâna 16, Studiul AS-I

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

* Eroare de tip I controlată.

** p < 0,0001.

Eficiența tratamentului cu tofacitinib a fost demonstrată la pacienții care nu au avut tratament anterior cu bDMARD și la pacienții cu răspuns inadecvat (RI) la tratamentul cu inhibitori de TNF/ pacienții care au avut tratament anterior cu bDMARD (non-RI) (Tabelul 20).

Tabelul 20: Răspunsuri ASAS20 și ASAS40 (%) în funcție de istoricul de tratament în săptămâna 16, Studiul AS-I

Tratamentul urmat anterior	**Criteriul final de evaluare a eficienței**					
	ASAS20			**ASAS40**		
	Placebo N	**Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N**	**Diferența față de placebo (IÎ 95%)**	**Placebo N**	**Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N**	**Diferența față de placebo (IÎ 95%)**
Fără tratament anterior cu bDMARD	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)

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

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

Îmbunătățirile observate pentru componentele răspunsului ASAS și pentru alte criterii de măsurare a activității bolii, au fost mai mari pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, comparativ cu placebo în săptămâna 16, așa cum se prezintă în Tabelul 21.

Îmbunătățirile s-au menținut din săptămâna 16 până în săptămâna 48, la pacienții care au primit tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Tabelul 21: Componentele ASAS și alte criterii de măsurare a activității bolii în săptămâna 16, Studiul AS-I

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

* Eroare de tip I controlată.

** p < 0,0001.

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

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

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

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

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

[f] Proteina C-reactivă cu sensibilitate ridicată.

[g] Scorul activității bolii pentru spondilita anchilozanta cu proteina C-reactivă.

LSM = media celor mai mici pătrate

Alte rezultate privind starea de sănătate

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

Colita ulcerativă

Eficiența și profilul de siguranță al tofacitinib comprimate filmate pentru tratamentul pacienților adulți cu CU activă, moderată până la severă (scor Mayo 6 până la 12, cu subscor de endoscopie ≥ 2 și subscor de sângerare rectală ≥ 1) au fost evaluate în 3 studii randomizate multicentrice, în regim dublu-orb, controlate cu placebo: 2 studii identice de inducție (OCTAVE Induction 1 și OCTAVE Induction 2), urmate de 1 studiu de menținere (OCTAVE Sustain). Pacienții înrolați aveau eșec therapeutic la cel puțin 1 tratament convențional, inclusiv corticosteroizi, imunomodulatoare și/sau un inhibitor al TNF. Au fost permise doze concomitente stabile de aminosalicilați și corticosteroizi administrați pe cale orală (doza zilnică de prednison sau echivalent de până la 25 mg), cu solicitarea de diminuare progresivă a corticosteroizilor până la întrerupere, cerută în interval de 15 săptămâni de la intrarea în studiul de menținere. Tofacitinib a fost administrat ca monoterapie (adică fără utilizarea concomitentă de biologice și imunosupresoare) pentru CU.

Tabelul 22 oferă informații suplimentare referitoare la designul relevant al studiului și la caracteristicile populației.

Tabelul 22: Studii clinice de fază 3 cu doze de Tofacitinib de 5 mg și 10 mg de două ori pe zi, la pacienți cu CU

	OCTAVE Induction 1	**OCTAVE Induction 2**	**OCTAVE Sustain**
Grupuri de tratament (rata de randomizare)	**Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi placebo (4:1)**	**Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi placebo (4:1)**	**Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi placebo (1:1:1)**
Număr de pacienți înrolați	598	541	593
Durata studiului	8 săptămâni	8 săptămâni	52 săptămâni
Criteriul final principal de evaluare a eficienței	Remisie	Remisie	Remisie
Criterii finale secundare, esențiale de evaluare a eficienței	Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei	Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei	Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei Remisie susținută fără

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Grupuri de tratament (rata de randomizare)	**Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi placebo (4:1)**	**Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi placebo (4:1)**	**Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi placebo (1:1:1)**
			corticosteroizi în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial
Eșec anterior la TNFi	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Eșec anterior la corticosteroizi	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Eșec anterior la imunosupresoare	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Utilizare de corticosteroizi la momentul inițial	45,5 %	46,8 %	50,3 %

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

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

Date privind eficiența terapiei de inducție (OCTAVE Induction 1 și OCTAVE Induction 2)
Criteriul final principal de evaluare în studiile OCTAVE Induction 1 sau OCTAVE Induction 2 a fost proporția de pacienți aflați în remisie în săptămâna 8, iar criteriul final de evaluare secundar esențial a fost proporția de pacienți cu îmbunătățire a aspectului endoscopic al mucoasei, în săptămâna 8. Remisia a fost definită ca remisie clinică (un scor Mayo total ≤ 2, cu niciun subscor individual > 1) și subscorul de sângerare rectală de 0. Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca subscor endoscopic de 0 sau 1.

O proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a obținut remisia, îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei și răspunsul clinic în săptămâna 8, comparativ cu placebo, în ambele studii, după cum se arată în Tabelul 23.

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

Tabelul 23: Proporția de pacienți care au îndeplinit criteriile finale de evaluare a eficienței în săptămâna 8 (OCTAVE induction - studiul 1 și OCTAVE induction - studiul 2)

	OCTAVE induction studiul 1			
	Interpretarea centrală a endoscopiei		**Interpretarea locală a endoscopiei**	
Criteriul final de evaluare	**Placebo**	**Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi**	**Placebo**	**Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi**
	N=122	**N=476**	**N=122**	**N=476**
Remisie [a]	8,2 %	18,5 % ‡	11,5 %	24,8 % ‡
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei [b]	15,6 %	31,3 % †	23,0 %	42,4 % *

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

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

N= număr de pacienți în setul analizat.

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

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

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

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

În ambele subgrupuri de pacienți, cu sau fără eșec anterior la un inhibitor de TNF, o proporție mai mare de pacienți tratați cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a atins remisia și îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei în săptămâna 8, comparativ cu placebo. Această diferență de tratament a fost concordantă între cele 2 subgrupuri (Tabelul 24).

Tabelul 24: Proporția de pacienți care au atins criteriile finale principale și secundare esenţiale de evaluare a eficienței la săptămâna 8, în subgrupurile cu tratament anterior cu un inhibitor de TNF (OCTAVE induction - studiul 1 și OCTAVE induction - studiul 2, interpretare centrală a endoscopiei)

OCTAVE induction studiul 1		
Criteriul final de evaluare	**Placebo N=122**	**Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=476**
Remisie [a]		
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF [b]	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei [c]		
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF [b]	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)
OCTAVE induction studiul 2		
Criteriul final de evaluare	**Placebo N=112**	**Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi**

		N=429
Remisie [a]		
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF [b]	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei [c]		
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF [b]	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

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

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

b. Inclusiv pacienți netratați anterior cu inhibitor de TNF

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

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

Terapia de menținere (OCTAVE Sustain)

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

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

O proporție semnificativ mai mare de pacienți, atât din grupul de tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, cât și cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, a obținut următoarele obiective de studiu în săptămâna 52, comparativ cu placebo: remisie, îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei, normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei, menținerea răspunsului clinic, remisie în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial și remisie susținută fără corticosteroizi atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52, în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial, după cum se arată în Tabelul 25.

Tabelul 25: Proporția de pacienți care au atins criteriile finale de evaluare a eficienței la săptămâna 52 (OCTAVE sustain)

	Interpretarea centrală a endoscopiei			**Interpretarea locală a endoscopiei**		
Criteriul final de evaluare	**Placebo N=198**	**Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=198**	**Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=197**	**Placebo N=198**	**Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=198**	**Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=197**
Remisie [a]	11,1 %	34,3 % *	40,6 % *	13,1 %	39,4 % *	47,7 % *
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei [b]	13,1 %	37,4 % *	45,7 % *	15,7 %	44,9 % *	53,8 % *

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

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

N= număr de pacienți în setul analizat.

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

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

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

d. Menținerea răspunsului clinic a fost definită de scăderea scorului Mayo cu ≥3 puncte și ≥ 30% față de momentul inițial al studiului de inducție (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2), însoțită de o scădere a subscorului pentru sângerarea rectală de ≥ 1 punct sau subscorul pentru sângerarea rectală de 0 sau 1. Pacienții trebuiau să prezinte răspuns clinic la momentul inițial al studiului de menținere OCTAVE Sustain.

e. Remisia susținută fără corticosteroizi a fost definită ca pacientul aflat în remisie și fără administrare de corticosteroizi timp de cel puțin 4 săptămâni anterior vizitei atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52.

f. N=59 pentru placebo, N=65 pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, N=55 pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi.

g. N=101 pentru placebo, N=101 pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, N=87 pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi.

În ambele subgrupuri de pacienți, cu sau fără eșec anterior la inhibitorul de TNF, o proporție mai mare de pacienți tratați fie cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, fie cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi au obținut următoarele criterii finale de evaluare în săptămâna 52 a OCTAVE Sustain, comparativ cu placebo: remisie, îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei sau remisie susținută fără corticosteroizi atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52, în rândul pacienților aflați în remisie la momentul inițial (Tabelul 26). Această diferență de tratament față de placebo a fost similară între tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și tofacitinib 10

mg de două ori pe zi, în subgrupul de pacienți fără eșec anterior la inhibitorul de TNF. În subgrupul de pacienți cu eșec anterior la inhibitorul de TNF, diferența de tratament observată față de placebo a fost numeric mai mare pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi față de tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, cu 9,7 până la 16,7 puncte procentuale în cadrul criteriilor finale principale și secundare esenţiale, de evaluare.

Tabelul 26: Proporția de pacienți care au atins criteriile finale principale și secundare esenţiale de evaluare a eficienței la săptămâna 52 în subgrupul cu tratament anterior cu un inhibitor de TNF (OCTAVE sustain, interpretarea centrală a endoscopiei)

Criteriul final de evaluare	**Placebo N=198**	**Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi N=198**	**Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi N=197**
Remisie [a]			
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF [b]	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
Îmbunătățirea aspectului endoscopic al mucoasei [c]			
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39.8 %)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF [b]	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
Remisie susținută fără corticosteroizi atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52, în rândul pacienților aflaţi în remisie la momentul initial [d]			
Cu eșec anterior la inhibitorul de TNF	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
Fără eșec anterior la inhibitorul de TNF [b]	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)

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

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

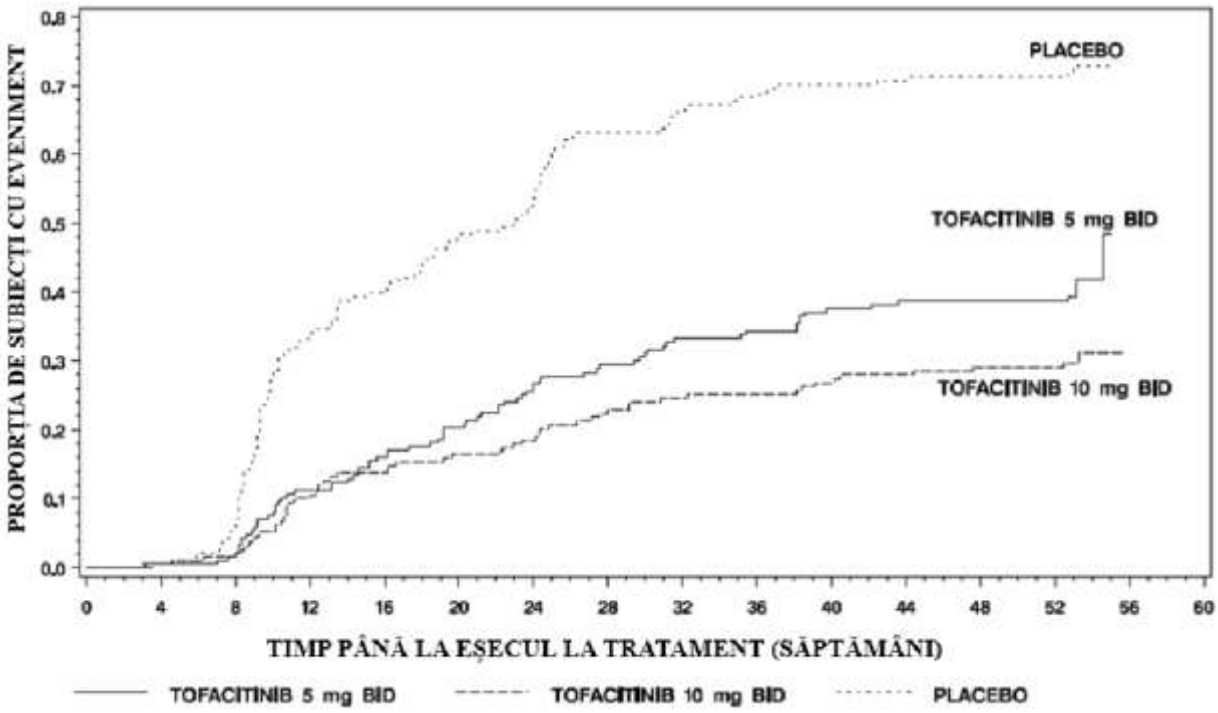
b. Inclusiv pacienți netratați anterior cu inhibitor de TNF.

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

d. Remisia susținută fără corticosteroizi a fost definită ca pacientul aflat în remisie și fără administrare de corticosteroizi timp de cel puțin 4 săptămâni anterior vizitei atât în săptămâna 24, cât și în săptămâna 52.

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

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



p < 0,0001 pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi față de placebo.
p < 0,0001 pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi față de placebo.
BID=de două ori pe zi.
Eșecul la tratament a fost definit drept o creștere a scorului Mayo de ≥ 3 puncte față de momentul inițial al studiului de menținere, însoțită de o creștere a subscorului de sângerare rectală cu ≥ 1 punct și o creștere a subscorului endoscopic de ≥ 1 punct, producând un subscor endoscopic absolut de ≥ 2 după un tratament minim de 8 săptămâni în studiu.

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

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

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

Studiul de extensie în regim deschis (OCTAVE Open)
Pacienților care nu au obținut răspuns clinic în unul din studiile de inducție (OCTAVE Induction 1 sau OCTAVE Induction 2), după 8 săptămâni de tratament cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, li s-a permis

să intre într-un studiu de extensie în regim deschis (OCTAVE Open). După 8 săptămâni suplimentare de tratament cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în OCTAVE Open, 53% (154/293) dintre pacienți au obținut răspuns clinic și 14% (42/293) dintre pacienți au obținut remisia.

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

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

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

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

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

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

Semne si simptome
O proporție semnificativ mai mică de pacienți cu AIJ poliarticulară în studiul AIJ-I tratați cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi sau tofacitinib soluție orală echivalent în funcție degreutatea corporală de două ori pe zi a avut puseu evolutiv de boală, în săptămâna 44 comparativ cu pacienții tratați cu placebo. O proporție semnificativ mai mare de pacienți cu AIJ poliarticulară tratați cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate sau tofacitinib soluție orală au obținut răspunsuri AIJ ACR30, 50 și 70, comparativ cu pacienții tratați cu placebo în săptămâna 44 (Tabelul 27).

Rata de apariție a puseului evolutiv de boală și rezultatele AIJ ACR30/50/70 au fost favorabile pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, comparativ cu placebo, în subgrupurile de AIJ cu poliartrită RF+, poliartrită RF-, oligoartrită extinsă și APs juvenilă și au fost în concordanță cu cele ale populației generale din studiu.
Rata de apariție a puseului evolutiv de boală și rezultatele AIJ ACR30/50/70 au fost favorabile pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo, la pacienții cu AIJ poliarticulară cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi cu utilizarea concomitentă de MTX în ziua 1 [n = 101 (76%)] și pentru cei cărora li s-a administrat tofacitinib în monoterapie [n = 32 (24%)]. Adițional, rata de apariție a puseului evolutiv de boală și rezultatele AIJ ACR30/50/70 au fost de asemenea, favorabile pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, comparativ cu placebo pentru pacienții cu AIJ poliarticulară care au avut tratament anterior cu DMARDbiologic [n = 39 (29%)] și cei cărora nu li s a administrat anterior tratament cu DMARDbiologic [n = 94 (71%)].

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

Tabelul 27: Criterii finale principale și secundare de evaluare a eficienței la pacienții cu AIJ poliarticulară în săptămâna 44* în studiul AIJ-I (toate valorile p <0,05)

Criteriul final principal de evaluare (Eroare de tip I controlată)	**Grupul de tratament**	**Rata de apariție**	**Diferență (%) față de placebo (IÎ 95%)**
Rata de apariție a puseului evolutiv de boală	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=67)	28 %	-24,7 (-40,8, -8,5)
	Placebo (N=66)	53 %	
Criteriile finale de evaluare secundare (Eroare de tip I controlată)	**Grupul de tratament**	**Rata de răspuns**	**Diferență (%) față de placebo (IÎ 95%)**
AIJ ACR30	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=67)	72 %	24,7 (8,50, 40,8)
	Placebo (N=66)	47 %	
AIJ ACR50	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=67)	67 %	20,2 (3,72, 36,7)
	Placebo (N=66)	47 %	
AIJ ACR70	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=67)	55 %	17,4 (0,65, 34,0)
	Placebo (N=66)	38 %	
Criteriul final de evaluare	**Grupul de tratament**	**Media SL (SEM)**	**Diferență (%) față**

secundar (Eroare de tip I controlată)			**de placebo (IÎ 95%)**
Modificarea față de momentul inițial în regim dublu-orb a indicelui de dizabilitate CHAQ	Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (N=67, n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22, -0,01)
	Placebo (N=66; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = Colegiul American de Reumatologie; CHAQ = chestionar de evaluare a sănătății copilăriei ; IÎ = interval de încredere; LS = cele mai mici pătrate; n = numărul pacienților cu observații la vizită; N = numărul total de pacienți; AIJ = artrita idiopatică juvenilă; SEM = eroare standard a mediei
* Săptămâna 26 a fazei dublu-orb este din săptămâna 18 până în săptămâna 44 în ziua de randomizare și după aceasta. Criteriile finale principale de evaluare cu eroare de tip I controlată sunt testate în această ordine: Puseu evolutiv de boală, AIJ ACR50, AIJ ACR30, AIJ ACR70, indicele de dizabilitate CHAQ.

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

Funcția fizică și calitatea vieții legată de starea de sănătate
Modificările funcției fizice în studiul AIJ-I au fost măsurate prin indicele de dizabilitate CHAQ. Modificarea medie a indicelui de dizabilitate CHAQ la pacienții cu AIJ poliarticulară, față de momentul inițial al perioadei în regim dublu-orb a fost semnificativ mai mică, in cazul tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi sau tofacitinib soluție orală echivalent în funcție de greutatea corporală de două ori pe zi, comparativ cu placebo în săptămâna 44 (Tabel 27). Rezultatele din faza dublu-orb privind modificarea medie a indicelui de dizabilitate CHAQ față de momentul inițial au fost favorabile pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo, în subgrupurile de AIJ cu poliartrită RF+, poliartrită RF-, oligoartrită extinsă și APs juvenilă și au fost în concordanță cu cele ale populației generale din studiu.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

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

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție este de 87 l. Aproximativ 40% din tofacitinib circulant este legat de proteine plasmatice. Tofacitinib se leagă predominant de albumină și nu pare să se lege de glicoproteina acidă α1. Tofacitinib se distribuie egal între celulele roșii și plasmă.

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

inhibarea JAK1/3. Nu au fost detectate dovezi de stereoconversie în probele umane. Activitatea farmacologică a tofacitinib este atribuită moleculei nemodificate. In vitro, tofacitinib este un substrat pentru MDR1, dar nu pentru proteina asociată rezistenţei la terapie în cancerul de sân (BCRP), OATP1B1/1B3 sau OCT 1/2.

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

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

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

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

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

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

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

Copii si adolescenți

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului
Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Învelișul comprimatului
Hipromeloză
Triacetină
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt ambalate în blistere din PA/Al/PVC//Al sau în blistere cu doze unitare din PA/Al/PVC//Al.

Mărimi de ambalaj:
56, 112 sau 182 comprimate filmate
56x1, 112x1 sau 182x1 comprimate filmate

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16994/2026/01-06
16995/2026/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2026