

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab tofatsitiniibtsitraati, mis vastab 5 mg tofatsitiniibile.

Tedaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 59,44 mg laktoosi.

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab tofatsitiniibtsitraati, mis vastab 10 mg tofatsitiniibile.

Tedaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 118,88 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge ümmargune tablett läbimõõduga 7,9 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel „JKI 5“.

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine ümmargune tablett läbimõõduga 9,5 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel „JKI 10“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Tofatsitiniib kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, kes ei talu üht või mitut haigust modifitseerivat antireumaatilist ravimit või kelle ravivastus neile oli ebapiisav (vt lõik 5.1). Tofatsitiniibi võib kasutada monoteraapiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui ravi metotreksaadiga on sobimatu (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Psoriaatiline artriit

Tofatsitiniib kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutele, kelle ravivastus eelnevale ravile haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega on olnud ebapiisav või ravi suhtes on esinenud talumatus (vt lõik 5.1).

Anküloseeriv spondüliit

Tofatsitiniib on näidustatud aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle ravivastus tavapärasele ravile on olnud ebapiisav.

Haavandiline koliit

Tofatsitiniib on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutele, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes ei talu nimetatud raviviise (vt lõik 5.1).

Juveniilne idiopaatiline artriit

Tofatsitiniib on näidustatud aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi (positiivse reumatoidfaktoriga või negatiivse reumatoidfaktoriga polüartriit ja edasiarenenud oligoartriit) ja juveniilse psoriaatilise artriidi raviks 2-aastastele ja vanematele patsientidele, kelle ravivastus varasemale ravile haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega on olnud ebapiisav.

Tofatsitiniibi võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või monoterapiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui ravi metotreksaadiga on sobimatu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemusi selliste haigusseisundite diagnoosimises ja ravis, milleks tofatsitiniib on näidustatud.

Annustamine

Reumatoidartriit ja psoriaatiline artriit

Soovitav annus on 5 mg õhukese polümeerikattega tablett kaks korda ööpäevas, mida ei tohi ületada.

Kasutamisel koos MTX-iga ei ole annuse kohandamine vajalik.

Teave ülemineku kohta tofatsitiniibi õhukese polümeerikattega tablettidelt tofatsitiniibi toimeainet prolongeeritult vabastavatele tablettidele ja vastupidi vt tabel 1.

Tabel 1. Üleminek tofatsitiniibi õhukese polümeerikattega tablettidelt tofatsitiniibi toimeainet prolongeeritult vabastavatele tablettidele ja vastupidi

Üleminek tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablettidelt tofatsitiniibi 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastavatele tablettidele ja vastupidi ^a	Tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablette manustatuna kaks korda ööpäevas ja tofatsitiniibi 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette manustatuna üks kord ööpäevas võib omavahel vahetada järgmisel päeval pärast emma-kumma viimase annuse manustamist.
---	---

^a Toimeainet prolongeeritult vabastava ja õhukese polümeerikattega ravimvormi farmakokineetika võrdlus vt lõik 5.2.

Anküloseeriv spondüliit

Tofatsitiniibi soovitatav annus on 5 mg manustatuna kaks korda ööpäevas.

Haavandiline koliit

Induktsioonravi

Induktsioonravi soovitatav annus on 10 mg suukaudselt manustatuna kaks korda ööpäevas 8 nädala jooksul.

Patsientidel, kes ei saavuta 8. nädalaks piisavat ravivastust, võib pikendada alustusannust 10 mg kaks korda ööpäevas veel 8 nädalaks (kokku 16 nädalat), millele järgneb säilitusannus 5 mg kaks korda ööpäevas. Tofatsitiniibi induktsioonravi tuleb lõpetada kõigil patsientidel, kellel ei ilmne 16. nädalaks mingit ravivastust.

Säilitusravi

Säilitusravi soovitatav annus on 5 mg tofatsitiniibi manustatuna suukaudselt kaks korda ööpäevas.

Säilitusravi annust 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ei soovitata haavandilise koliidiga patsientidele, kellel on teadaolevad venoosse trombemboolia (VTE), tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ja pahaloomuliste kasvajate riskitegurid, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv muu ravi (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Haavandilise koliidiga patsientidel, kellel ei esine suurenenud riski VTE, tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ega pahaloomuliste kasvajate tekkeks (vt lõik 4.4), võib kaaluda 10 mg tofatsitiniibi suukaudset manustamist kaks korda ööpäevas, kui patsiendi ravivastus 5 mg tofatsitiniibi manustamisele kaks korda ööpäevas on vähenenud või kui patsient ei ole reageerinud haavandilise koliidi teistele ravivõimalustele, näiteks ravile tuumori nekroosi faktori inhibiitoriga (TNF-i inhibiitor). Säilitusravi annust 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas tohib kasutada võimalikult lühikese aja jooksul. Kasutama peab väikseimat annust, mis on vajalik ravivastuse säilitamiseks.

Patsientidel, kellel on tekkinud ravivastus tofatsitiniibile, võib vähendada ja/või lõpetada ravi kortikosteroididega tavapärase ravijuhiste kohaselt.

Ravi taasalustamine haavandilise koliidi korral

Ravi katkestamisel võib kaaluda tofatsitiniibiga ravi uuesti alustamist. Ravivastuse kadumisel võib kaaluda tofatsitiniibiga ravi uuesti alustamist annusega 10 mg kaks korda ööpäevas. Kliinilistes uuringutes kestis ravi katkestamise periood kuni üks aasta. Efektiivsus võidakse uuesti saavutada 8-nädalase raviga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1).

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (JIA) ja juveniilne aktiivne psoriaatiline artriit (active psoriatic arthritis, PsA) (lapsel vanuses 2...18 aastat)

Tofatsitiniibi võib kasutada monoterapiiana või kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX).

Soovitatav annus 2-aastastele ja vanematele patsientidele põhineb järgmistel kehakaalu kategooriatel.

Tabel 2. Tofatsitiniibi annus kaheaastastele ning vanematele polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja juveniilse PsA-ga patsientidele

Kehakaal (kg)	Annustamisskeem
10...< 20	3,2 mg (3,2 ml suukaudset lahust) kaks korda ööpäevas
20...< 40	4 mg (4 ml suukaudset lahust) kaks korda ööpäevas
≥ 40	5 mg (5 ml suukaudset lahust või 5 mg õhukese polümeerikattega tablett) kaks korda ööpäevas

Üle 40 kg kaaluvad patsiendid, keda ravitakse tofatsitiniibi 5 ml suukaudse lahusega kaks korda ööpäevas, võib üle viia ravile tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablettidega kaks korda ööpäevas. Alla 40 kg kaaluvaid patsiente ei tohi tofatsitiniibi suukaudse lahusega ravilt üle viia.

Manustamise katkestamine ja lõpetamine täiskasvanutel ja lastel

Ravi tofatsitiniibiga tuleb katkestada raske infektsiooni tekkimisel kuni infektsiooni nähtude kadumiseni.

Manustamise katkestamine võib olla vajalik annusega seotud laboratoorsete analüüside kõrvalekallete puhul, sh lümfopenia, neutropeenia ja aneemia korral. Nagu kirjeldatud alltoodud tabelites 2, 3 ja 4,

sõltuvad manustamise ajutise katkestamise või täieliku lõpetamise soovitusel laboratoorsete analüüside kõrvalekallete raskusest (vt lõik 4.4).

Manustamist ei ole soovitatav alustada patsientidel, kelle lümfotsüütide absoluutarv (*Absolute Lymphocyte Count*, ALC) on alla 750 raku mm³ kohta.

Tabel 3. Väike lümfotsüütide absoluutarv

Väike lümfotsüütide absoluutarv (ALC) (vt lõik 4.4)	
Laboratoorne väärtus (rakku mm³ kohta)	Soovitus
ALC on suurem kui või võrdne 750-ga	Annust mitte muuta.
ALC 500...750	Juhul kui ALC vähenemine sellesse vahemikku on püsiv (rutiinse analüüsi tulemused on 2 korda järjest selles vahemikus), tuleb annust vähendada või manustamine katkestada. Tofatsitiniibi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas saaval patsiendil tuleb annust vähendada tofatsitiniibi annuseni 5 mg kaks korda ööpäevas. Tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas saaval patsiendil tuleb manustamine katkestada. Kui ALC on üle 750, tuleb ravi jätkata nii nagu kliiniliselt asjakohane.
ALC alla 500	Kui laboratoorne väärtus on kinnitatud 7 päeva jooksul toimunud kordusanalüüsiga, tuleb manustamine katkestada.

Manustamist ei ole soovitatav alustada täiskasvanud patsientidel, kelle neutrofiilide absoluutarv (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) on alla 1000 raku mm³ kohta. Manustamist ei ole soovitatav alustada lastel, kelle neutrofiilide absoluutarv (ANC) on alla 1200 raku mm³ kohta.

Tabel 4. Väike neutrofiilide absoluutarv

Väike neutrofiilide absoluutarv (ANC) (vt lõik 4.4)	
Laboratoorne väärtus (rakku mm³ kohta)	Soovitus
ANC üle 1000	Annust mitte muuta.
ANC 500...1000	Juhul kui ANC vähenemine sellesse vahemikku on püsiv (rutiinse analüüsi tulemused on 2 korda järjest selles vahemikus), tuleb annust vähendada või manustamine katkestada. Tofatsitiniibi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas saaval patsiendil tuleb annust vähendada tofatsitiniibi annuseni 5 mg kaks korda ööpäevas. Tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas saaval patsiendil tuleb manustamine katkestada. Kui ANC on üle 1000, tuleb ravi jätkata nii nagu kliiniliselt asjakohane.
ANC alla 500	Kui laboratoorne väärtus on kinnitatud 7 päeva jooksul toimunud kordusanalüüsiga, tuleb manustamine katkestada.

Manustamist ei ole soovitatav alustada täiskasvanud patsientidel, kelle hemoglobiini väärtus on alla 9 g/dl. Manustamist ei ole soovitatav alustada lastel, kelle hemoglobiini väärtus on alla 10 g/dl.

Tabel 5. Madal hemoglobiini väärtus

Madal hemoglobiini väärtus (vt lõik 4.4)	
Laboratoorne väärtus (g/dl)	Soovitus
Langus vähem kui või kuni 2 g/dl ning väärtus kõrgem kui või võrdne 9,0 g/dl	Annust mitte muuta.
Langus rohkem kui 2 g/dl või väärtus madalam kui 8,0 g/dl (kinnitatud kordusanalüüsidega)	Manustamine tuleb katkestada kuni hemoglobiini väärtuste normaliseerumiseni.

Koostoimed

Tofatsitiniibi ööpäevast koguannust tuleb vähendada poole võrra patsientidel, kes saavad tsütokroom (CYP) P450 3A4 tugevatoimelisi inhibiitoreid (nt ketokonasool), ja patsientidel, kes saavad samaaegselt ühte või mitut ravimpreparaati, mille tulemusena tekib nii CYP3A4 mõõdukas pärstus kui ka CYP2C19 tugev pärstus (nt flukonasool) (vt lõik 4.5), järgmiselt:

- Tofatsitiniibi annust tuleb vähendada 5 mg-ni üks kord ööpäevas patsientidel, kes saavad 5 mg kaks korda ööpäevas (täiskasvanud patsientidel ja lastel).
- Tofatsitiniibi annust tuleb vähendada 5 mg-ni kaks korda ööpäevas patsientidel, kes saavad 10 mg kaks korda ööpäevas (täiskasvanud patsientidel).

Ainult lapsed: olemasolevad andmed näitavad, et kliinilist paranemist täheldatakse 18 nädala jooksul alates tofatsitiniibiga ravi alustamisest. Kui patsiendil ei ole selle aja jooksul kliinilist paranemist ilmnenud, tuleb ravi jätkamist hoolikalt uuesti kaaluda.

Ravi lõpetamine anküloseeriva spondüliidi korral

Olemasolevad andmed näitavad, et anküloseeriva spondüliidi kliinilist paranemist täheldatakse 16 nädala jooksul alates tofatsitiniibiga ravi alustamisest. Kui patsiendil ei ole selle aja jooksul kliinilist paranemist ilmnenud, tuleb ravi jätkamist hoolikalt uuesti kaaluda.

Eirirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Andmed kasutamise kohta 75-aastastel ja vanematel patsientidel on piiratud. 65-aastastel ja vanematel patsientidel kasutamise kohta vt lõik 4.4.

Maksakahjustus

Tabel 6. Annuse kohandamine maksakahjustuse korral

Maksakahjustuse raskusaste	Klassifikatsioon	Erineva tugevusega tablettide annuste kohandamine maksakahjustuse korral
Kerge	Child-Pugh A	Annust ei ole vaja kohandada.
Mõõdukas	Child-Pugh B	Annust tuleb vähendada kuni annuseni 5 mg üks kord ööpäevas, kui näidustatud annus normaalse maksafunktsiooni korral on 5 mg kaks kord ööpäevas. Annust tuleb vähendada kuni annuseni 5 mg kaks korda ööpäevas, kui näidustatud annus normaalse maksafunktsiooni korral on 10 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.2).
Raske	Child-Pugh C	Tofatsitiniibi ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Tabel 7. Annuse kohandamine neerukahjustuse korral

Neerukahjustuse raskusaste	Kreatiniini kliirens	Erineva tugevusega tablettide annuste kohandamine neerukahjustuse korral
Kerge	50...80 ml/min	Annust ei ole vaja kohandada.
Mõõdukas	30...49 ml/min	Annust ei ole vaja kohandada.
Raske (sh hemodialüüsi saavad patsiendid)	< 30 ml/min	Annust tuleb vähendada kuni annuseni 5 mg üks kord ööpäevas, kui näidustatud annus normaalse neerufunktsiooni korral on 5 mg kaks korda ööpäevas. Annust tuleb vähendada kuni annuseni 5 mg kaks korda ööpäevas, kui näidustatud annus normaalse neerufunktsiooni korral on 10 mg kaks korda ööpäevas. Raske neerukahjustusega patsiendid peavad jätkama vähendatud annusega ka pärast hemodialüüsi (vt lõik 5.2).

Lapsed

Tofatsitiniibi ohutus ja efektiivsus poliartikulaarse JIA ja juveniilse PsA-ga lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Tofatsitiniibi ohutus ja efektiivsus teiste näidustustega (nt haavandilise koliidiga) lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tofatsitiniibi võetakse suukaudselt, koos toiduga või ilma.

Patsiendid, kellel on raskusi neelamisega, võivad tofatsitiniibi tabletid purustada ja koos veega alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Aktiivne tuberkuloos (TB), rasked infektsioonid, nt sepsis, või oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).
- Raske maksakahjustus (vt lõik 4.2).
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tofatsitiniibi tohib kasutada ainult siis, kui järgmistele kriteeriumitele vastavatel patsientidel teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole:

- 65-aastased ja vanemad;
- patsiendid, kellel on anamneesis aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus või kellel on muud kardiovaskulaarsed riskitegurid (nt praegused või varasemad pikaajalised suitsetajad);
- pahaloomuliste kasvaja riskiteguritega patsiendid (nt praegune pahaloomuline kasvaja või selle olemasolu anamneesis).

Kasutamine 65-aastastel ja vanematel patsientidel

Arvestades tõsiste infektsioonide, müokardiinfarkti, pahaloomuliste kasvaja ja mis tahes põhjusel suurenenud riski tofatsitiniibi kasutamisel 65-aastastel ja vanematel patsientidel, tohib tofatsitiniibi nendel patsientidel kasutada ainult siis, kui teisi sobivad ravivõimalusi ei ole (vt lisateave allpool lõikudes 4.4 ja 5.1).

Kombinatsioon teiste raviviisidega

Tofatsitiniibi ei ole uuritud ning selle kasutamist tuleb vältida kombinatsioonis bioloogiliste ravimitega, nt TNF-antagonistide, interleukiin (IL)-1R antagonistide, IL-6R antagonistide ja CD20 vastaste monoklonaalsete antikehadega, IL-17 antagonistide, IL-12/IL-23 antagonistide, integriinivastaste ravimitega, selektiivsete kostimulatsiooni modulaatorite ja tugevatoimeliste immunosuppressantide, nt asatiopriini, 6-merkaptopuriini, tsüklosporiini ja takroliimusega, kuna need võivad suurendada immunosupressiooni ja infektsiooniohtu.

RA kliinilistes uuringutes esines tofatsitiniibi kooskasutamisel MTX-iga kõrvaltoimeid sagedamini kui tofatsitiniibi monoterapiaga korral.

Tofatsitiniibi kliinilistes uuringutes ei ole uuritud tofatsitiniibi kasutamist kombinatsioonis fosfodiesteraasi-4 inhibiitoritega.

Venoosne trombemboolia (VTE)

Tofatsitiniibi võtvatel patsientidel on täheldatud raskeid VTE juhte, sealhulgas kopsuembooliat (pulmonaalne emboolia, PE), sh mõned letaalse lõppega, ja süvaveenitromboosi (SVT). Randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibi puhul annusest sõltuvat VTE riski suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Uuringu raames tehtud *post hoc* esimeses analüüsis teadaolevate VTE riskiteguritega patsientide andmetega täheldati, et järgnevate VTE juhtude esinemissagedus oli suurem nendel tofatsitiniibiga ravitud patsientidel, kellel pärast 12-kuulist ravi oli D-dimeeride sisaldus ≥ 2 korda üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN), võrreldes patsientidega, kellel D-dimeeride sisaldus oli $< 2 \times$ ULN. Juhtude esinemissageduse suurenemist ei täheldatud TNF-i inhibiitoriga ravitud patsientidel. Tõlgendamist piirab VTE juhtude vähesus ja D-dimeeride analüüsi piiratud kättesaadavus (hinnati ainult uuringu alguses, 12. kuul ja uuringu lõpus). Kõigi ravirühmade nendel patsientidel, kellel uuringu ajal VTE juhte ei esinenud, oli D-dimeeride keskmine sisaldus 12. kuul oluliselt

vähenenud võrreldes uuringu algusega. Kuid ligikaudu 30% patsientidest, kellel järgnevaid VTE juhte ei esinenud, täheldati 12. kuul D-dimeeride sisaldust $\geq 2 \times \text{ULN}$, mis näitab D-dimeeride määramise piiratud spetsiifilisust selles uuringus.

Säilitusravi annust 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ei soovitata haavandilise koliidiga patsientidele, kellel on teadaolevad venoosse trombemboolia (VTE), tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ja pahaloomuliste kasvajate riskitegurid, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv muu ravi (vt lõik 4.2).

Kardiovaskulaarsete või pahaloomuliste kasvajate riskiteguritega (vt ka lõik 4.4 „Tõsised kardiovaskulaarsed tüsistused“ ja „Pahaloomulised kasvajad“) patsientidel tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole.

Patsientidel, kellel on muud VTE riskitegurid peale tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste või pahaloomuliste kasvajate riskitegurite, tuleb tofatsitiniibi kasutada ettevaatusega. VTE riskitegurite (v.a tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste või pahaloomuliste kasvajate riskitegurid) hulka kuuluvad varasem VTE, ulatuslik kirurgiline operatsioon, liikumatus, kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide või hormoonasendusravi kasutamine, pärilik hüübimishäire. Ravi ajal tofatsitiniibiga peab patsiente regulaarselt hindama VTE riski muutumise suhtes.

Reumatoidartriidi ja teadaolevate VTE riskiteguritega patsientidel tuleb kaaluda D-dimeeride sisalduse analüüsi tegemist ligikaudu 12 kuud pärast ravi alustamist. Kui D-dimeeride analüüsi tulemus on $\geq 2 \times \text{ULN}$, tuleb enne otsuse tegemist ravi jätkamise kohta tofatsitiniibiga kindlaks teha, et ravist saadav kliiniline kasu on suurem kui riskid.

VTE nähtude ja sümptomitega patsiendid vajavad kohest hinnangut ning VTE kahtlusega patsientidel peab tofatsitiniibiga ravi katkestama olenemata ravimi annusest või näidustusest.

Reetina veeni tromboos

Tofatsitiniibiga ravitavatel patsientidel on teatatud reetina veeni tromboosist (RVT) (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada kohe arsti poole pöörduma, kui neil ilmnevad RVT-le viitavad sümptomid.

Rasked infektsioonid

Tofatsitiniibi saavate patsientide puhul on teatatud rasketest ja mõnikord fataalse lõppega infektsioonidest, mis tulenevad bakteriaalsetest, mükobakteriaalsetest, invasiivsetest fungaalsetest, viraalsetest või muudest oportunistlikest patogeenidest (vt lõik 4.8). Aasia geograafilistes piirkondades on oportunistlike infektsioonide risk suurem (vt lõik 4.8). Kortikosteroidravi saavatel reumatoidartriidiga patsientidel võib olla eelsoodumus infektsioonide tekkeks.

Ravi tofatsitiniibiga ei tohi alustada patsientidel, kellel on aktiivsed infektsioonid, sh lokaliseerunud infektsioonid.

Enne ravi alustamist tofatsitiniibiga tuleb ravi riske ja eeliseid kaaluda patsientidel:

- kellel esinevad korduvad infektsioonid;
- kellel esineb haigusloos raskeid või oportunistlikke infektsioone;
- kes on elanud või reisinud endeemsete mükokooside levialadel;
- kellel esineb haigusseisundeid, mis võivad nad muuta infektsioonidele vastuvõtlikuks.

Patsiente tuleb tofatsitiniibi võtmise ajal ja järel hoolikalt jälgida infektsiooninähtude ja -sümptomite tekke suhtes. Ravi tuleb katkestada, kui patsiendil tekib raske või oportunistlik infektsioon või sepsis. Kui patsiendil tekib tofatsitiniibravi vältel uus infektsioon, peab ta kohe läbima täieliku diagnostilise analüüsimise, mis sobib immuunkomprimeeritud patsiendile, alustada tuleb sobiva antimikroobse raviga ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida.

Kuna eakate ja diabeetikute hulgas esineb üldiselt rohkem infektsioone, peab eakate ja diabeetikute ravimisel olema ettevaatlik (vt lõik 4.8). 65-aastastel ja vanematel patsientidel tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole (vt lõik 5.1).

Lümfopeenia raskusastme suurenedes võib infektsioonirisk olla suurem ning individuaalsete patsientide infektsiooniriski hindamisel tuleb arvesse võtta lümfotsüütide arvu. Ravi katkestamise ja jälgimise kriteeriume lümfopeenia puhul on kirjeldatud lõigus 4.2.

Tuberkuloos

Enne ravi alustamist tofatsitiniibiga tuleb ravi riske ja eeliseid kaaluda patsientidel:

- kes on kokku puutunud TB-ga;
- kes on elanud või reisinud endemise TB levialadel.

Tofatsitiniibi manustamise eelselt ning vastavalt suunistele ka manustamise ajal tuleb patsiente hinnata ja testida latentse või aktiivse infektsiooni suhtes.

Latentse TB-ga patsiente, kelle testi tulemus on positiivne, tuleb enne tofatsitiniibi manustamist ravida standardse mükobakterivastase raviga.

Enne tofatsitiniibi manustamist tuleb tuberkuloosivastast ravi kaaluda ka neil patsientidel, kelle TB test on negatiivne, kuid haigusloos on latentne või aktiivne TB ning kelle puhul ei ole võimalik asjakohast ravi kinnitada, ja nendel, kelle test on negatiivne, kuid kellel on TB infektsiooni riskitegureid. Otsustamiseks, kas antud patsiendi puhul on tuberkuloosivastase ravi alustamine asjakohane, on soovitatav konsulteerida TB ravikogemusega arstiga. Patsiente tuleb TB nähtude ja sümptomite tekke suhtes hoolikalt jälgida, sh neid patsiente, kes andsid enne ravi algust latentse TB infektsiooni suhtes negatiivse proovi.

Viiruse reaktivatsioon

Tofatsitiniibi saavatel patsientidel on täheldatud viiruse reaktivatsiooni ja herpesviiruse (nt *herpes zoster*) reaktivatsiooni (vt lõik 4.8).

Herpes zoster'i risk näib olevat suurem järgmistel tofatsitiniibiga ravitud patsientidel:

- Jaapani või Korea päritolu patsiendid;
- patsiendid, kelle ALC on alla 1000 raku mm³ kohta (vt lõik 4.2);
- kroonilise RA-ga patsiendid, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama bioloogilise haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga (HMR);
- patsiendid, keda ravitakse annusega 10 mg kaks korda ööpäevas.

Tofatsitiniibi toime kroonilise viirushepatiidi reaktiveerumisele on teadmata. Positiivse B- või C-hepatiidi proovi andnud patsiente kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud. Enne tofatsitiniibiga ravi alustamist tuleb patsiente viirushepatiidi suhtes testida kooskõlas ravijuhistega.

Tõsised kardiovaskulaarsed tüsistused (sh müokardiinfarkt)

Tofatsitiniibi võtvatel patsientidel täheldati tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemist.

Randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidiga ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel müokardiinfarkti esinemissageduse suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega (vt lõigud 4.8 ja 5.1). 65-aastastel ja vanematel patsientidel, praegu suitsetavatel või varem pikaajaliselt suitsetanud patsientidel ja patsientidel, kellel on anamneesis aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus või muud kardiovaskulaarsed riskitegurid, tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole (vt lõik 5.1).

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Tofatsitiniib võib mõjutada organismi pahaloomuliste kasvajate vastaseid kaitsemehhanisme.

Randomiseeritud, turuletulekujärgses ohutusuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel pahaloomuliste kasvajate, eriti mittemelanoomse nahavähi, kopsuvähi ja lümfoomi suurenenud esinemissagedust võrreldes TNF-i inhibiitoritega (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Mittemelanoomse nahavähi, kopsuvähi ja lümfoomi esinemist tofatsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati ka teistes kliinilistes uuringutes ja müügiloa saamise järgse kasutamise ajal.

Kliinilistes uuringutes ja müügiloa saamise järgse kasutamise ajal täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel ka teisi pahaloomulisi kasvaja, sh rinnavähki, melanoomi, eesnäärmevähki ja pankreasevähki.

65-aastastel ja vanematel patsientidel, praegu suitsetavatel või varem pikaajaliselt suitsetanud patsientidel ja pahaloomulise kasvaja muude riskiteguritega patsientidel (nt kellel on praegu või on varem diagnoositud pahaloomulisi kasvaja, v.a edukalt ravitud mittemelanoomne nahavähk), tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole (vt lõik 5.1).

Kõigil patsientidel, aga eriti suurenenud nahavähiriskiga patsientidel (vt tabel 8 lõik 4.8) on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Ettevaatlik tuleb olla ka kroonilise kopsuhaigusega patsientide ravimisel, kuna nad võivad olla infektsioonidele vastuvõtlikumad. RA kliinilistes uuringutes tofatsitiniibiga ravitud patsientidel ning turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest (millest mõned olid fataalse lõpuga), ehkki Janus-kinaasi (JAK) inhibeerimise roll neil juhtudel on teadmata. Teadaolevalt ohustab Aasia päritoluga RA-d põdevaid patsiente interstitsiaalse kopsuhaiguse suurem risk, seega tuleb nende patsientide ravimisel olla ettevaatlik.

Seedetrakti perforatsioonid

Kliinilistes uuringutes on teatatud seedetrakti perforatsiooni juhtudest, ehkki JAK-inhibitsiooni roll nende juhtumite puhul ei ole teada. Tofatsitiniibi tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel võib olla suurem seedetrakti perforatsiooni tekkerisk (nt varasema divertikuliidiga patsiendid, samaaegselt kortikosteroidide ja/või mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid kasutavad patsiendid). Patsiente, kellel esinevad kõhupiirkonnas uued nähud ja sümptomid, tuleb kohe hinnata, et seedetrakti perforatsioon varakult tuvastada.

Luumurrud

Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel on täheldatud luumurde.

Olenemata näidustusest ja annusest tuleb tofatsitiniibi kasutada ettevaatusega luumurdude tekke riskiteguritega patsientidel, nt eakatel, naistel ja kortikosteroidide kasutavatel patsientidel.

Maksaensüümid

Mõnedel patsientidel seostati maksaensüümide aktiivsuse suurenemist tofatsitiniibraviga (vt lõik 4.8, maksaensüümide analüüsid). Kaaludes tofatsitiniibiga ravi alustamist patsientidel, kellel on suurenenudalaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsus, tuleb olla ettevaatlik, seda eriti juhul, kui ravi alustatakse kombinatsioonis potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimpreparaatidega nagu MTX. Ravi alustamise järel on soovitatav teha rutiinseid maksaanalüüse ning igasuguste maksaensüümide aktiivsuse suurenemise põhjuseid otsekohe uurida, et

tuvastada võimalikud ravimipõhised maksakahjustused. Ravimitekkese maksakahjustuse kahtluse korral tuleb tofatsitiniibi manustamine katkestada kuni diagnoosi välistamiseni.

Ülitundlikkus

Turuletulekujärgselt on teatatud tofatsitiniibi manustamisega seotud ülitundlikkusreaktsioonidest. Teatatud allergiliste reaktsioonide hulgas olid angioödeem ja urtikaaria; esinenud on raskeid reaktsioone. Raskete allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide tekkimisel tuleb ravi tofatsitiniibiga kohe katkestada.

Laboratoorsed parameetrid

Lümfotsüüdid

Tofatsitiniibraviga seostati lümfopenia suuremat esinemissagedust võrreldes platseeboga. Lümfotsüütide arvu alla 750 raku mm³ kohta seostati raskete infektsioonide suurenenud esinemissagedusega. Ravi tofatsitiniibiga ei ole soovitatav alustada ega jätkata patsientidel, kelle lümfotsüütide arv on kinnitatult alla 750 raku mm³ kohta. Lümfotsüütide arvu tuleb mõõta ravi alustamisel ning seejärel iga 3 kuu järel. Soovituslikke annustamise kohandusi vastavalt lümfotsüütide arvule vt lõik 4.2.

Neutrofiilid

Tofatsitiniibraviga seostati neutropeenia (alla 2000 raku mm³ kohta) suuremat esinemissagedust võrreldes platseeboga. Ravi tofatsitiniibiga ei ole soovitatav alustada täiskasvanud patsientidel, kelle ANC on alla 1000 raku mm³ kohta, ja lastel, kelle ANC on alla 1200 raku mm³ kohta. ANC-d tuleb mõõta algtasemel ning pärast 4...8 ravinädalat ning seejärel iga 3 kuu järel. Soovitatavaid annustamise kohandusi vastavalt ANC-le vt lõik 4.2.

Hemoglobiin

Tofatsitiniibraviga on seostatud hemoglobiinisalduse langust. Ravi tofatsitiniibiga ei ole soovitatav alustada täiskasvanud patsientidel, kelle hemoglobiini väärtsus on alla 9 g/dl, ja lastel, kelle hemoglobiini väärtsus on alla 10 g/dl. Hemoglobiini tuleb mõõta algtasemel ning pärast 4...8 ravinädalat ning seejärel iga 3 kuu järel. Soovituslikke annustamise kohandusi vastavalt hemoglobiinitasemele vt lõik 4.2.

Lipiidide jälgimine

Tofatsitiniibraviga seostati lipiidinäitude tõusu, nt üldkolesterool, madala tihedusega lipoproteiin (LDL) ja kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL). Maksimaalne toime avaldus reeglina 6 nädala jooksul. Lipiidinäitude hindamine tuleb teha 8 nädalat pärast tofatsitiniibiga ravi alustamist. Patsiente tuleb ravida vastavalt hüperlipideemia ravijuhistele. Tofatsitiniibiga seotud üld- ja LDL-kolesterooli tõusu korral võib statiinravi kasutamine vähendada kolesterooli näitajad ravieelsele tasemele.

Hüoglükeemia diabeedivastast ravi saavatel patsientidel

Diabeedivastaseid ravimeid saavatel patsientidel on pärast tofatsitiniibiga ravi alustamist teatatud hüoglükeemiast. Hüoglükeemia ilmnemisel võib olla vaja kohandada diabeedivastaste ravimite annuseid.

Vaktsineerimised

Enne tofatsitiniibiga ravi alustamist on soovitatav kõiki patsiente, eriti polüartikulaarse JIA (pJIA) ja juveniilse PsA-ga (jPsA) patsiente, vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile. Tofatsitiniibiga koos ei ole soovitatav kasutada elusvaktsiine. Elusvaktsiinide kasutamise otsuse langetamisel tuleb arvestada patsiendil olemasoleva immunosupressiooniga.

Profülaktilist vaktsineerimist võõtohatise vastu tuleb kaaluda kooskõlas immuniseerimisjuhendiga. Eriti hoolikalt tuleb arvestada kroonilist RA-d põdevate patsientidega, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama bioloogilise HMR-iga. *Varicella zoster* viiruse elusvaktsiini tohib manustada üksnes

patsientidele, kes on teadaolevalt põdenud tuulerõugeid või kes on *varicella zoster* viiruse (VZV) suhtes seroposiitvused. Kui tuulerõugete anamneesis on kahtlusi või kui andmed ei ole usaldusväärsed, on soovitatav teha analüüs VZV-vastaste antikehade tuvastamiseks.

Elusvaktsiinidega vaksineerimine peab toimuma vähemalt 2 nädalat, aga eelistatavalt 4 nädalat enne tofatsitiniibiga ravi alustamist või kooskõlas kehtivate, immunomoduleerivate ravimitega seotud immuniseerimisjuhendiga. Elusvaktsiinide poolt ülekantud infektsiooni teisese edastamise kohta tofatsitiniibi saaval patsientidel andmed puuduvad.

Abiainete sisaldus

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

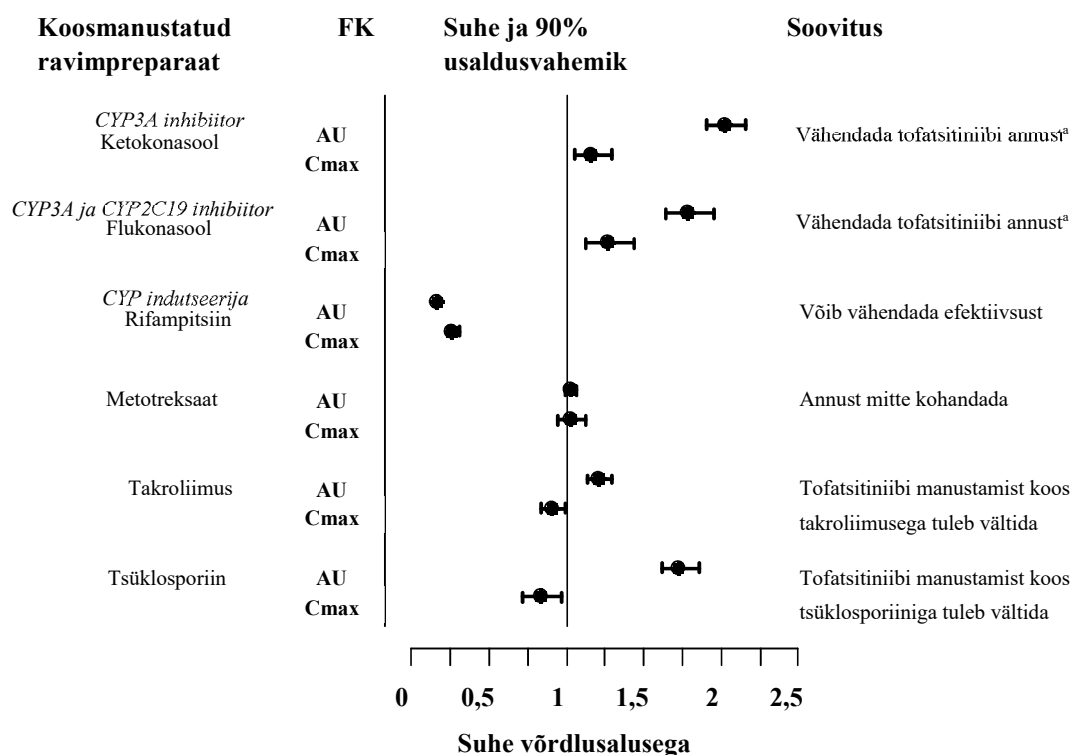
Teiste ravimpreparaatide võime mõjutada tofatsitiniibi farmakokineetikat (FK)

Kuna tofatsitiniib metaboliseerub CYP3A4 vahendusel, on tõenäoline koostoime ravimpreparaatidega, mis inhibeerivad või indutseerivad CYP3A4. Tofatsitiniibi kontsentratsioon plasmas suureneb, kui seda manustatakse koos CYP3A4 tugevate inhibiitoritega (nt ketokonasool) või kui ühe või mitme ravimpreparaadi samaaegselt manustamisest tuleneb nii CYP3A4 keskmine inhibitsioon ja CYP2C19 tugev inhibitsioon (nt flukonasool) (vt lõik 4.2).

Tofatsitiniibi kontsentratsioon plasmas väheneb, kui seda manustatakse koos tugevatoimeliste CYP indutseerijatega (nt rifampitsiin). Üksnes CYP2C19 inhibiitorid või P-glükoproteiin ei mõjuta tõenäoliselt oluliselt tofatsitiniibi FK-d.

Manustamine koos ketokonasooliga (tugev CYP3A4 inhibiitor), flukonasooliga (keskmine CYP3A4 ja tugev CYP2C19 inhibiitor), takroliimusega (nõrk CYP3A4 inhibiitor) ning tsüklosporiiniga (keskmine CYP3A4 inhibiitor) suurendas tofatsitiniibi AUC-d, rifampitsiin (tugev CYP indutseerija) aga vähendas tofatsitiniibi AUC-d. Tofatsitiniibi manustamine koos tugevate CYP indutseerijatega (nt rifampitsiin) võib põhjustada kliinilise ravivastuse kadumise või vähenemise (vt joonis 1). CYP3A4 tugevatoimeliste indutseerijate manustamine koos tofatsitiniibiga ei ole soovitatav. Manustamine koos ketokonasooli ja flukonasooliga suurendas tofatsitiniibi C_{max} -i, takroliimus, tsüklosporiin ja rifampitsiin aga vähendasid tofatsitiniibi C_{max} -i. Samaaegne manustamine koos MTX-iga (15...25 mg üks kord nädalas) ei mõjutanud tofatsitiniibi FK-d RA patsientidel (vt joonis 1).

Joonis 1. Teiste ravimpreparaatide mõju tofatsitiniibi FK-le



Märkus: referentsrühm manustas üksnes tofatsitiniibi

^a Patsientidel, kes saavad tofatsitiniibi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas, tuleb annust vähendada 5 mg-ni kaks korda ööpäevas. Patsientidel, kes saavad tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, tuleb annust vähendada 5 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2).

Tofatsitiniibi võime mõjutada muude ravimpreparaatide FK-d

Tofatsitiniibi koosmanustamine ei mõjutanud tervetel naissoost vabatahtlikel suukaudsete kontratseptiivide, levonorgestreeli ega etüüülöstradioli FK-d.

RA patsientidel vähendas tofatsitiniibi koosmanustamine MTX-iga (üks kord nädalas 15...25 mg) MTX-i AUC-d 10% ja C_{max}-i 13%. MTX-i ekspositsiooni vähenemismäär ei anna alust MTX-i individuaalsete annuste muutmiseks.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad piisavad ja head kontrolliga uuringud tofatsitiniibi kasutamise kohta rasedatel. Tofatsitiniib on osutunud teratogeenseks rottidel ja küülikutel ning avaldanud mõju poegimisele, sünnituseelsele ja -järgsele arengule (vt lõik 5.3).

Ettevaatusabinõuna on tofatsitiniibi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon naistel

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada tõhusate rasestumisvastaste vahendite kasutamist tofatsitiniibiga ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast viimase annuse manustamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas tofatsitiniib eritub rinnapiima. Riski imikutele ei saa välistada. Lakteerivatel rottidel eritus tofatsitiniib rinnapiima (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on tofatsitiniibi kasutamine imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Formaalseid uuringuid võimaliku toime kohta inimese viljakusele ei ole läbi viidud. Tofatsitiniib kahjustas emaste rottide viljakust, kuid mitte isaste rottide oma (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tofatsitiniib ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Reumatoidartriit

Kõige sagedamini esinenud tõsised kõrvaltoimed olid rasked infektsioonid (vt lõik 4.4). Pikaajalises ohutusuuringus kõigi eksponeeritud populatsioonidega olid tofatsitiniibi kõige tõsisemad kõrvaltoimed pneumoonia (1,7%), *herpes zoster* (0,6%), kuseteede infektsioon (0,4%), tselluliit (0,4%), divertikuliit (0,3%) ja apenditsiit (0,2%). Tofatsitiniibi kasutamisel teatati järgmistest oportunistlikest infektsioonidest: TB ja muud mükobakteriaalsed infektsioonid, krüptokokk, histoplasmoos, ösofageaalne kandidiaas, multidermatomaalne *herpes zoster*, tsütomegaloviiruse infektsioon, BK viirusinfektsioonid ja listerioos. Mõnel patsiendil avaldus haigus dissemineerunud, mitte lokaliseerunud kujul. Esineda võib ka teisi infektsioone, millest kliinilistes uuringutes ei teatatud (nt koktsidioidmükoos).

Topeltpimedates, platseebo või metotreksaadi kontrolliga kliiniliste uuringute esimese 3 kuu vältel olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu (3,9%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (3,8%), ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon (3,3%), kõhulahtisus (2,9%), iiveldus (2,7%) ja hüpertensioon (2,2%).

Patsientide osakaal, kes katkestasid ravi kõrvaltoimete tõttu topeltpimedate, platseebo- või MTX-kontrolliga uuringute esimese 3 kuu vältel, oli tofatsitiniibi võtvate patsientide seas 3,8%. Kõige sagedamad infektsioonid, mis põhjustasid kontrolliga kliiniliste uuringute esimese 3 kuu vältel ravi katkestamise, olid *herpes zoster* (0,19%) ja pneumoonia (0,15%).

Psoriaatiline artriit

Üldjoontes oli tofatsitiniibiga ravi saanud aktiivse PsA-ga patsientide ohutusprofiil kooskõlas tofatsitiniibiga ravi saanud RA-ga patsientidel täheldatuga.

Anküloseeriv spondüliit

Üldjoontes oli tofatsitiniibiga ravi saanud aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsientide ohutusprofiil kooskõlas tofatsitiniibiga ravi saanud RA-ga patsientidel täheldatuga.

Haavandiline koliit

Induktsioonravi uuringutes tofatsitiniibi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas saanud patsientidel olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu, nasofarüingiit, iiveldus ja artralgia.

Induktsioon- ja säilitusravi uuringutes olid nii tofatsitiniibi kui ka platseebo ravirühmades kõige sagedamini esinenud raskete kõrvaltoimete kategooriad seedetrakti häired ja infektsioonid ning kõige sagedasem raske kõrvaltoime oli haavandilise koliidi ägenemine.

Kokkuvõttes oli tofatsitiniibiga ravi saanud haavandilise koliidiga patsientide ohutusprofiil kooskõlas tofatsitiniibi ohutusprofiiliga RA näidustusel.

Kõrvaltoimete tabel

Alltoodud tabelis loetletud kõrvaltoimed pärinevad RA, PsA, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi patsientidega läbi viidud kliinilistest uuringutest ja on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi, mis on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 8. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	Harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$	Väga harv $< 1/10\ 000$	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Pneumoonia Gripp <i>Herpes zoster</i> Kusetee infektsioon Sinusiit Bronhiit Nasofarüingiit Farüingiit	Tuberkuloos Divertikuliit Püelonefriit Tselliit <i>Herpes simplex</i> Viraalne gastroenteriit Viirusinfektsioon	Sepsis Urosepsis Dissemineerunud TB Baktereemia <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia Pneumokokiline pneumoonia Bakteriaalne pneumoonia Tsütomegaloviiruse infektsioon Bakteriaalne artriit	Kesk- ja perifeersüsteemi tuberkuloos Krüptokokk-meningiit Nekrotiseeriv fastsüüt Entsefaliit Stafülokokk-baktereemia <i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleksinfektsioon Atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)		Kopsuvähk Mittemelanoosid nahavähid	Lümfoom		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfoopenia Aneemia	Leukopeenia Neutropeenia			
Immuunsüsteemi häired					Ülitundlikkus* Angioödeem* Urtikaaria*
Ainevahetus- ja toitumishäired		Düslipideemia Hüperlipideemia Dehüdratsioon			
Psühhiaatrilised häired		Insomnia			
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Paresteesia			
Südame häired		Müokardiinfarkt			
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Venoosne trombembolia**			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumi häired	Köha	Düspnoe Siinuste ummistus			

Organsüsteemi klass	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Väga harv < 1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Seedetrakti häired	Ülakõhuvalu Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus Gastriit Düspepsia				
Maksa ja sapiteede häired		Hepaatiline steatoos Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine Transaminaaside aktiivsuse suurenemine Gamma glutamüül-transferaasi aktiivsuse suurenemine	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsitulemustes		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahalööve Akne	Erüteem Kihelus			
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Liigeste paistetused Tendoniit	Lihaste ja luustiku valu		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Perifeersed tursed	Püreksia Kurnatus			
Uuringud	Vere kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine	Vere kreatiniinisalduse suurenemine Vere kolesteroolisisalduse suurenemine Madala tihedusega lipoproteiinide sisalduse suurenemine Kehakaalu tõus			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Sideme nihestus Lihasevenitus			

*Spontaansete teadete alusel

**Venoosne trombemboolia hõlmab PE-d, SVT-d ja reetina veeni tromboosi

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Venoosne trombemboolia

Reumatoidartriit

Suures (N = 4362) randomiseeritud turuletulekujärgses ohutusuuringus 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel VTE esinemissageduse annusest sõltuvat suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidega (vt lõik 5.1). Enamik neist tüsistustest olid rasked ja mõni lõppes surmaga. PE esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 0,17 (0,08...0,33); 0,50 (0,32...0,74) ja 0,06 (0,01...0,17) tüsistustega patsienti 100 patsiendiaasta kohta. TNF-i inhibiitoritega võrreldes oli riskitiheduste suhe PE korral 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas manustamisel 2,93 (0,79...10,83) ja 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas manustamisel 8,26 (2,49; 27,43) (vt lõik 5.1). Enamikul tofatsitiniibiga ravitud patsientidest (97%), kellel täheldati PE-d, olid VTE riskitegurid.

Anküloseeriv spondüliit

Randomiseeritud, kontrolliga II ja III faasi kombineeritud kliinilistes uuringutes ei esinenud kuni 48 nädala jooksul tofatsitiniibiga ravitud patsientidel (N = 420, jälgimisperioodi kestus 233 patsiendiaastat) mitte ühtegi VTE juhtu.

Haavandiline koliit

Haavandilise koliidi käimasolevas jätku-uuringus täheldati PE ja SVT juhte 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutataval patsientidel, kellel esines(id) kaasuv(ad) VTE riskitegur(id).

Infektsioonid

Reumatoidartriit

Kontrolliga III faasi kliinilistes uuringutes olid infektsioonimäärad 0...3 kuu jooksul 5 mg kaks korda ööpäevas (kokku 616 patsienti) ja 10 mg kaks korda ööpäevas (kokku 642 patsienti) tofatsitiniibi monoterapia rühmades vastavalt 16,2% (100 patsienti) ja 17,9% (115 patsienti), võrrelduna 18,9% (23 patsienti) platseeborühmas (kokku 122 patsienti). Kontrolliga III faasi kliinilistes uuringutes koos täiendavate HMR-idega olid infektsioonimäärad 0...3 kuu jooksul 5 mg kaks korda ööpäevas (kokku 973 patsienti) ja 10 mg kaks korda ööpäevas (kokku 969 patsienti) tofatsitiniib pluss HMR-i rühmas vastavalt 21,3% (207 patsienti) ja 21,8% (211 patsienti), võrrelduna 18,4% (103 patsienti) platseebo pluss HMR-i rühmas (kokku 559 patsienti).

Kõige sagedamini teatatud infektsioonideks olid ülemiste hingamisteede infektsioonid ja nasofarüingiit (vastavalt 3,7% ja 3,2%).

Üldine infektsioonide esinemismäär tofatsitiniibiga pikaajalises ohutusuuringus kõigi eksponeeritud populatsioonidega (kokku 4867 patsienti) oli 46,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (vastavalt 43,8 ja 47,2 juhtu 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas rühmades). Monoterapiat saavate patsientide lõikes (kokku 1750) olid määrad vastavalt 48,9 ja 41,9 juhtu 100 patsiendiaasta kohta 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas rühmades. Täiendavalt HMR-e saavate patsientide lõikes (kokku 3117) olid määrad vastavalt 41,0 ja 50,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas rühmades.

Anküloseeriv spondüliit

II ja III faasi kombineeritud kliinilistes uuringutes oli infektsioonide esinemissagedus kuni 16-nädalase platseebokontrolliga perioodi jooksul kaks korda ööpäevas 5 mg tofatsitiniibi saanute rühmas (185 patsienti) 27,6% ja platseeborühmas (187 patsienti) 23,0%. II ja III faasi kombineeritud kliinilistes uuringutes oli infektsioonide esinemissagedus kuni 48 nädala jooksul kaks korda ööpäevas 5 mg tofatsitiniibi saanud patsientidel (N = 316) 35,1%.

Haavandiline koliit

Randomiseeritud 8 nädalat kestnud II/III faasi induktsioonravi uuringutes oli infektsioonidega patsientide osakaal tofatsitiniibi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas saanute rühmas 21,1% (198 patsienti) võrreldes 15,2%-ga (43 patsienti) platseeborühmas. Randomiseeritud 52-nädalases III faasi säilitusravi uuringus oli infektsioonidega patsientide osakaal tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas saanud patsientide rühmas 35,9% (71 patsienti) ja annuses 10 mg kaks korda ööpäevas saanud patsientide rühmas 39,8% (78 patsienti) võrreldes 24,2%-ga (48 patsienti) platseeborühmas.

Kõigi tofatsitiniibiga ravitute hulgas oli kõige sagedamini teatatud infektsioon nasofarüingiit, mida esines 18,2% patsientidest (211 patsienti).

Kõigi tofatsitiniibiga ravitute hulgas oli üldine infektsioonide esinemismäär 60,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (hõlmas 49,4% patsientidest, kokku 572 patsienti).

Rasked infektsioonid

Reumatoidartriit

6- ja 24-kuulistes kontrolliga kliinilistes uuringutes oli raskete infektsioonide määr tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas monoterapia rühmas 1,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Tofatsitiniibi 10 mg

kaks korda ööpäevas monoteraapia rühmas oli määr 1,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta, platseeborühmas 0 juhtu 100 patsiendiaasta kohta ning MTX-i rühmas 1,9 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

6-, 12- ja 24-kuulise kestusega uuringutes olid raskete infektsioonide esinemismäärad tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas pluss HMR-i rühmas vastavalt 3,6 ja 3,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta, võrrelduna 1,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta platseebo pluss HMR-i rühmas.

Pikaajalises ohutusuurings kõigi eksponeeritud populatsioonidega oli raskete infektsioonide üldine esinemismäär tofatsitiniibi 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas rühmades vastavalt 2,4 ja 3,0 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kõige sagedamad rasked infektsioonid olid muu hulgas pneumoonia, *herpes zoster*, kuseteede infektsioon, tselluliit, gastroenteriit ja divertikuliit. Teatatud on oportunistlike infektsioonide juhtudest (vt lõik 4.4).

Suures (N = 4362) randomiseeritud turuletulekujärgses ohutusuurings 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel raskete infektsioonide esinemissageduse annusest sõltuvat suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidega (vt lõik 4.4).

Raskete infektsioonide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 2,86 (2,41; 3,37); 3,64 (3,11; 4,23) ja 2,44 (2,02; 2,92) tüsistustega patsienti 100 patsiendiaasta kohta. Võrreldes TNF-i inhibiitoritega oli tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas ja tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas manustamisel riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) raskete infektsioonide puhul vastavalt 1,17 (0,92; 1,50) ja 1,48 (1,17; 1,87).

Anküloseeriv spondüliit

II ja III faasi kombineeritud kliinilistes uuringutes kuni 48 nädala jooksul kaks korda ööpäevas 5 mg tofatsitiniibi saanud patsientidest (N = 316) ühel tekkis tõsine infektsioon (aseptiline meningiit), mis annab tulemuseks haigestumuskordaja 0,43 kõrvaltoimetega patsienti 100 patsiendiaasta kohta.

Haavandiline koliit

Haavandilise koliidi uuringutes esinenud raskete infektsioonide esinemismäärad ja tüübid sarnanesid üldiselt RA kliinilistes uuringutes tofatsitiniibi monoteraapia ravirühmades teatatutega.

Rasked infektsioonid eakatel

4271-st patsiendist, kes registreeriti RA uuringutesse I..VI (vt lõik 5.1), olid 608 RA patsienti 65-aastased või vanemad, sh 85 patsienti 75-aastased või vanemad. Raskete infektsioonide esinemissagedus tofatsitiniibiga ravitud 65-aastastel ja vanematel patsientidel oli suurem kui alla 65-aastastel (vastavalt 4,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta *versus* 2,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta).

Suures (N = 4362) randomiseeritud turuletulekujärgses ohutusuurings 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga patsientidel täheldati 65-aastastel ja vanematel patsientidel, kellele manustati tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas, raskete infektsioonide esinemissageduse suurenemist võrreldes patsientidega, kellele manustati tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või TNF-i inhibiitoreid (vt lõik 4.4). 65-aastastel ja vanematel patsientidel oli raskete infektsioonide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 4,03 (3,02; 5,27); 5,85 (4,64; 7,30) ja 3,73 (2,81; 4,85) tüsistustega patsienti 100 patsiendiaasta kohta.

Võrreldes TNF-i inhibiitoritega oli tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas ja tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas manustamisel 65-aastastele ja vanematele patsientidele HR raskete infektsioonide puhul vastavalt 1,08 (0,74; 1,58) ja 1,55 (1,10; 2,19).

Rasked infektsioonid müügiloo saamise järgses mittesekkuvas ohutusuuringus

RA-ga patsientidel tofatsitiniibi müügiloo saamise järgsest mittesekkuvast ohutuse hindamise uuringust saadud registriandmed (US Corrona) näitasid, et raskeid infektsioone täheldati arvuliselt rohkem patsientidel, kellele manustati 11 mg toimeainet prolongeeritud vabastavaid tablette üks kord ööpäevas, kui patsientidel, kellele manustati 5 mg õhukese polümeerikattega tablette kaks korda ööpäevas. Alates mõlema ravimvormi turuletulekust oli haigestumuskordaja (95% CI) (st vanuse või soo järgi kohandamata) 11 mg toimet prolongeeritud vabastavaid tablette üks kord ööpäevas ja 5 mg õhukese polümeerikattega tablette kaks korda ööpäevas manustanute rühmades 12 kuud pärast ravi alustamist vastavalt 3,45 (1,93; 5,69) ja 2,78 (1,74; 4,21) ning 36 kuud pärast ravi alustamist 4,71 (3,08; 6,91) ja 2,79 (2,01; 3,77) kõrvaltoimega patsienti 100 patsiendiaasta kohta. Võrreldes 5 mg õhukese polümeerikattega tablette kaks korda ööpäevas manustamisega, oli 11 mg toimet prolongeeritud vabastavaid tablette üks kord ööpäevas manustamise korral kohandamata riskitiheduste suhe 12 kuu pärast 1,30 (95% CI: 0,67; 2,50) ja 36 kuu pärast 1,93 (95% CI: 1,15; 3,24). Andmed põhinevad vähestelt kõrvaltoimetega patsientidelt, usaldusvahemikud olid suhtelised suured ja järelkontrolliaeg piiratud.

Viiruse reaktivatsioon

Tofatsitiniibiga ravitavatel Jaapani või Korea päritolu patsientidel, või kroonilise RA-ga patsientidel, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama bioloogilise HMR-iga, või patsientidel, kelle ALC on alla 1000 raku mm³ kohta, või patsientidel, keda raviti annusega 10 mg kaks korda ööpäevas, võib olla suurem *herpes zoster*'i risk (vt lõik 4.4).

Suures (N = 4362) randomiseeritud, müügiloo saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel või vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel *herpes zoster*'i juhtude sagenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidega. *Herpes zoster*'i haigestumuskordaja (95% CI) oli tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas, tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite kasutamisel vastavalt 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) ja 1,18 (0,90; 1,52) kõrvaltoimega patsienti 100 patsiendiaasta kohta.

Laborianalüüsid

Lümfotsüüdid

Kontrolliga kliinilistes RA uuringutes leidis kinnitust ALC vähenemine alla 500 raku mm³ kohta 0,3% patsientidest ja ALC 500 ...750 raku mm³ kohta 1,9% patsientidest, kombineerituna 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas annuste põhjal.

RA pikaajalistes ohutuspopulatsiooni uuringutes leidis kinnitust ALC vähenemine alla 500 raku mm³ kohta 1,3% patsientidest ja ALC 500 ...750 raku mm³ kohta 8,4% patsientidest, kombineerituna 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas annuste põhjal.

ALC vähenemist alla 750 raku mm³ kohta seostati raskete infektsioonide suurenenud esinemissagedusega (vt lõik 4.4).

Haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes tofatsitiniibravi korral täheldatud ALC muutused olid sarnased muutustega, mida täheldati RA kliinilistes uuringutes.

Neutrofiilid

Kontrolliga kliinilistes RA uuringutes leidis kinnitust ANC näidu vähenemine alla 1000 raku mm³ kohta 0,08% patsientidest, kombineerituna 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas annuste põhjal. Üheski ravirühmas ei leidnud kinnitust ANC näidu vähenemist alla 500 raku mm³ kohta. Puudus selge suhe neutropeenia ja raskete infektsioonide esinemise vahel.

RA pikaajalises ohutuspopulatsioonis jäi ANC näidu vähenemise muster ja esinemissagedus samasuguseks, mida nähti kontrolliga kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.4).

Haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes tofatsitiniibiga ravi korral täheldatud ANC muutused olid sarnased muutustega, mida täheldati RA kliinilistes uuringutes.

Trombotsüüdid

RA, PsA, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi III faasi kontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel pidi uuringusse kaasamiseks olema trombotsüütide arv $\geq 100\ 000$ rakku mm^3 kohta, seetõttu puudub teave nende patsientide kohta, kelle trombotsüütide arv oli enne tofatsitiniibiga ravi alustamist $< 100\ 000$ rakku mm^3 kohta.

Maksaensüümide analüüsid

Aeg-ajalt leidis RA patsientidel kinnitust maksaensüümide aktiivsuse suurenemine üle 3 korra normi ülempiirist ($3 \times \text{ULN}$). Maksaensüümide aktiivsuse suurenemisega nendel patsientidel andis ravirežiimi muutmine, nt kaasneva HMR-i annuse vähendamine, tofatsitiniibravi katkestamine või tofatsitiniibi annuse vähendamine tulemuseks maksaensüümide aktiivsuse vähenemise või normaliseerumise.

RA III faasi monoterapia uuringu kontrolliga osas (0...3 kuud) (I uuring, vt lõik 5.1), täheldati 1,65%, 0,41% ja 0% patsientidest, kes said vastavalt kas platseebot, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ALAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times \text{ULN}$. Selles uuringus täheldati 1,65%, 0,41% ja 0% patsientidest, kes said vastavalt kas platseebot, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ASAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times \text{ULN}$.

RA III faasi monoterapia uuringus (0...24 kuud) (VI uuring, vt lõik 5.1) täheldati 7,1%, 3,0% ja 3,0% patsientidest, kes said vastavalt kas MTX-i, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ALAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times \text{ULN}$. Selles uuringus täheldati 3,3%, 1,6% ja 1,5% patsientidest, kes said vastavalt kas MTX-i, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ASAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times \text{ULN}$.

RA III faasi täiendava HMR-iga uuringu kontrolliga osas (0...3 kuud) (II...V uuring, vt lõik 5.1) täheldati 0,9%, 1,24% ja 1,14% patsientidest, kes said vastavalt kas platseebot, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ALAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times \text{ULN}$. Nendes uuringutes täheldati 0,72%, 0,5% ja 0,31% patsientidest, kes said vastavalt kas platseebot, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ASAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times \text{ULN}$.

RA pikaajalistes jätku-uuringutes täheldati monoterapia puhul ALAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times \text{ULN}$ 1,1% ja 1,4% patsientidest, kes said tofatsitiniibi vastavalt annustes 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas. ASAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times \text{ULN}$ täheldati nii tofatsitiniibi 5 mg kui 10 mg kaks korda ööpäevas saanud rühmades vähem kui 1,0%.

RA pikaajalistes jätku-uuringutes täheldati HMR-ide taustavi puhul ALAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times \text{ULN}$ 1,8% ja 1,6% patsientidest, kes said tofatsitiniibi vastavalt annustes 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas. ASAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times \text{ULN}$ täheldati nii tofatsitiniibi 5 mg kui 10 mg kaks korda ööpäevas saanud rühmades vähem kui 1,0%.

Suures ($N = 4362$) randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel või vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas, tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitoritega ravimisel ALAT-i aktiivsuse suurenemist $3 \times \text{ULN}$ või rohkem vastavalt 6,01%, 6,54% ja 3,77% patsientidest. ASAT-i aktiivsuse suurenemist $3 \times \text{ULN}$ või rohkem täheldati tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas, tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitoritega ravimisel vastavalt 3,21%, 4,57% ja 2,38% patsientidest.

Haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes tofatsitiniibiga ravi korral täheldatud muutused maksaensüümide analüüsidest olid sarnased muutustega, mida täheldati RA kliinilistes uuringutes.

Lipiidid

Tõusu lipiidinäituses (üldkolesterool, LDL-kolesterool, HDL-kolesterool, triglütseriidid) hinnati esmalt 1 kuu pärast tofatsitiniibiga ravi alustamist RA kontrolliga topeltpimedates kliinilistes uuringutes. Sel ajahetkel tuvastati tõus ning tase jäi seejärel stabiilseks.

Muutused lipiidinäituses alates algtasemest kuni uuringu lõpuni (6...24 kuud) RA kontrolliga kliinilistes uuringutes on kokku võetud allpool.

- Keskmise LDL-kolesterooli näit tõusis 12. kuuks 15% tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas ning 20% tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas, ja tõusis 24. kuuks 16% tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas ja 19% tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas.
- Keskmise HDL-kolesterooli näit tõusis 12. kuuks 17% tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas ning 18% tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas, ja tõusis 24. kuuks 19% tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas ja 20% tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas.

Tofatsitiniibravi lõpetamisel langesid lipiidide tasemed algnäitudeni.

Keskmine LDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli suhe ja apolipoproteiin B (ApoB) / ApoA1 suhe jäi tofatsitiniibravil olevatel patsientidel peaaegu muutumatuks.

RA kontrolliga kliinilises uuringus vähenes tõus LDL-kolesterooli ja ApoB tasemes pärast statiinravi ravieelsele tasemele.

RA pikaajalistes ohutuspopulatsioonides jäi lipiidinäitude tõus samaks, mida nähti kontrolliga kliinilistes uuringutes.

Suures (N = 4362) randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel või vanematel patsientidel täheldatud muutused lipiidinäituses alates algtasemest kuni 24. kuuni on kokku võetud allpool.

- Keskmise LDL-kolesterooli näit tõusis tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas, tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidel 12. kuuks vastavalt 13,80%, 17,04% ja 5,50% võrra ja 24. kuuks vastavalt 12,71%, 18,14% ja 3,64% võrra.
- Keskmise HDL-kolesterooli näit tõusis tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas, tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidel 12. kuuks vastavalt 11,71%, 13,63% ja 2,82% võrra ja 24. kuuks vastavalt 11,58%, 13,54% ja 1,42% võrra.

Haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes tofatsitiniibravi korral täheldatud lipiidisisalduse muutused olid sarnased muutustega, mida täheldati RA kliinilistes uuringutes.

Müokardiinfarkt

Reumatoidartriit

Suures (N = 4362) randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel oli mitteletaalse müokardiinfarkti esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) ja 0,16 (0,07; 0,31) patsiendil 100 patsiendiaasta kohta. Teatati mõnest letaalsest müokardiinfarktist, mille esinemissagedus oli tofatsitiniibiga ravitud patsientidel sarnane TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidega (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Uuringus jälgiti 3 aasta jooksul vähemalt 1500 patsienti.

Pahaloomulised kasvaja, v.a mittemelanoomne nahavähk

Reumatoidartriit

Suures (N = 4362) randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel oli kopsuvähi esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) ja 0,13 (0,05; 0,26) patsiendil 100 patsiendiaasta kohta (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Uuringus jälgiti 3 aasta jooksul vähemalt 1500 patsienti.

Lümfoomi esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) ja 0,02 (0,00; 0,10) tüsistustega patsienti 100 patsiendiaasta kohta (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Lapsed

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja juveniilne PsA

Kliinilises arendusprogrammis olid JIA-ga patsientidel esinenud kõrvaltoimete tüübid ja esinemissagedus samasugused, nagu täheldati RA-ga täiskasvanud patsientidel, v.a mõned infektsioonid (gripp, farüngiit, sinusiit, viirusinfektsioon) ja seedetrakti või üldised häired (ülakõhuvalu, iiveldus, oksendamine, püreeksia, peavalu, kõha), mis esinesid sagedamini JIA-ga laste populatsioonis. Kõige sagedamini samaaegselt kasutatav tavapärane sünteetiline HMR (tsHMR) oli MTX (1. päeval võtsid 157-st tsHMR-e manustavast patsiendist 156 MTX-i). Andmed tofatsitiniibi ohutusprofiili kohta selle samaaegsel manustamisel teiste tsHMR-idega on ebapiisavad.

Infektsioonid

Keskse III faasi uuringu (uuring JIA-I) topeletpimedas osas oli infektsioon kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime (44,3%). Infektsioonide raskusaste oli üldiselt kerge kuni mõõdukas.

Integreeritud ohutuspopulatsioonis tekkisid tofatsitiniibiga ravi teatamisperioodi (kuni 28 päeva pärast uuringuravimi viimase annuse manustamist) ajal rasked infektsioonid 7 patsiendil, st esinemismäär oli 1,92 kõrvaltoimega patsienti 100 patsiendiaasta kohta: pneumoonia, epiduraalne empüem (koos sinusiidi ja subperiostaalse abstsessiga), pilonidaaltsüst, apenditsiit, *Escherichia* põhjustatud põelonefriit, jäsemeabstsess ja kuseteede infektsioon.

Teatamisperioodil esines integreeritud ohutuspopulatsioonis kolmel patsiendil kõrvaltoimena mitterasked *herpes zoster*'i (HZ) juhud, esinemismäär oli 0,82 kõrvaltoimega patsienti 100 patsiendiaasta kohta. Veel ühel (1) patsiendil tekkis raske HZ väljaspool teatamisperioodi.

Maksaga seotud kõrvaltoimed

Keskse JIA uuringusse registreerimiseks pidi patsientidel olema ASAT-i ja ALAT-i aktiivsuse suurenemine alla 1,5 korra üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN). Integreeritud ohutuspopulatsioonis oli kahel patsiendil kahel järjestikusel visiidil ALAT-i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda ULN. Kumbki neist kõrvaltoimetest ei vastanud Hy ravimist põhjustatud maksakahjustuse kriteeriumitele (*Hy's Law*). Mõlemad patsiendid said tastravi MTX-iga ja mõlemad kõrvaltoimed taandusid pärast MTX-iga ravi lõpetamist ning tofatsitiniibiga ravi lõpetamist alatiseks.

Laborianalüüsid

Kliinilises arendusprogrammis osalenud JIA-ga patsientide laborianalüüside tulemused sarnanesid RA-ga täiskasvanud patsientidel täheldatutega. JIA keskses uuringus osalenud patsientidel pidi uuringusse registreerimiseks olema trombotsüütide arv $\geq 100\ 000$ rakku mm^3 kohta, seetõttu puudub teave nende JIA-ga patsientide kohta, kelle trombotsüütide arv oli enne tofatsitiniibiga ravi alustamist $< 100\ 000$ rakku mm^3 kohta.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on soovitatav patsienti kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes jälgida. tofatsitiniibi üleannustamise korral puudub spetsiifiline antidoot. Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav.

Farmakokineetilised andmed kuni (k a) ühe 100 mg annuse kohta tervetel vabatahtlikel näitavad, et enam kui 95% manustatud annusest väljutatakse eeldatavalt 24 tunni jooksul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutilised rühmad: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA29

Toimemehhanism

Tofatsitiniib on tugev selektiivne JAK perekonna inhibiitor. Ensümaatilistes analüüsides inhibeerib tofatsitiniib JAK1, JAK2, JAK3 ning väiksemal määral ka TyK2. Ent tofatsitiniibi iseloomustab suur selektiivsus teiste inimese genoomi kinaaside suhtes. Inimese rakkudes inhibeerib tofatsitiniib eelistatult heterodimeersete tsütokiini retseptorite signaale, mis seostuvad JAK3 ja/või JAK1-ga, funktsionaalse selektiivsusega tsütokiini retseptorite suhtes, mis edastavad signaale JAK2 paaride vahel. Tofatsitiniibi poolt inhibeeritud JAK1 ja JAK3 summutavad interleukiinide (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) ja I ja II tüüpi interferoonide signaale, mis põhjustab immuun- ja põletikureaktsiooni modulatsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

RA-ga patsientidel seostati kuni 6-kuulist ravi tofatsitiniibiga annusest sõltuva vähenemisega tsirkuleerivate CD16/56+ loomulike tappurrakkude (*natural killer*, NK) arvus, hinnanguline maksimaalne vähenemine toimus ligikaudu 8...10 nädalat pärast ravi algust. Need muutused kadusid reeglina 2...6 nädalat pärast ravi algust. Ravi tofatsitiniibiga seostati annusest sõltuva B-rakkude arvu suurenemisega. Muudatused tsirkuleerivate T-lümfotsüütide arvus ning T-lümfotsüütide alaklassides (CD3+, CD4+ ja CD8+) olid väikesed ja ebaolulised.

Pärast pikaajalist ravi (tofatsitiniibiga ravi mediaanse kestusega ligikaudu 5 aastat) esines CD4+ ja CD8+ arvu mediaanne vähenemine vastavalt kas 28% või 27% algtasemega võrreldes. Vastukaaluna täheldatud vähenemisele pärast lühiajalist annustamist esines CD16/56+ NK rakkude arvus mediaanne tõus 73% algtasemega võrreldes. CD19+ R-rakkude arv pärast pikaajalist tofatsitiniibiga ravi rohkem ei tõusnud. Kõik need lümfotsüütide alaklasside muudatused taastusid algtasemele pärast ravi ajutist katkestamist. Raskete või oportunistlike infektsioonide või *herpes zoster*'i ja lümfotsüütide alaklasside arvude vaheliste seoste kohta polnud tõendeid (absoluutse lümfotsüütide arvu jälgimise kohta vt lõik 4.2).

Muudatused üldises seerumi IgG, IgM ja IgA tasemetes RA-ga patsientide 6-kuulise tofatsitiniibiga ravi käigus olid väikesed, annusest sõltumatud ning sarnanesid platseebo puhul esinenuga, viidates süsteemse humoraalse supressiooni puudumisele.

RA patsientidel täheldati pärast ravi tofatsitiniibiga seerumi C-reaktiivse valgu (CRV) tasemes kiiret vähenemist, mis säilis kuni ravi lõpuni. Muudatused CRV-s, mida tofatsitiniibravi ajal täheldati, ei

olnud 2 nädalat pärast ravi katkestamist täielikult pöörduvad, viidates farmakodünaamilise aktiivsuse pikemale kestusele võrreldes poolväärtusajaga.

Vaktsiiniuuringud

RA patsientidega läbi viidud kontrolliga kliinilises uuringus, kus ravi alustati kas tofatsitiniibiga 10 mg kaks korda ööpäevas või platseeboga, oli ravivastus gripivaktsiinile mõlemas rühmas sarnane: tofatsitiniib (57%) ja platseebo (62%). Pneumokokk-polüsahhariidvaktsiini puhul oli ravivastust näidanute arv järgmine: 32% patsientidest, kes said nii tofatsitiniibi kui ka MTX-i; 62% patsientidest tofatsitiniibi monoterapiaga korral; 62% MTX-i monoterapiaga korral ning 77% platseebo korral. Selle kliiniline tähendus on teadmata, kuid sarnased tulemused saadi ka eraldiseisvas gripi ning pneumokokk-polüsahhariidvaktsiinide uuringus, kus patsiendid said pikaajaliselt tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas.

RA-ga patsientidega, kes said täiendavalt MTX-i, viidi läbi kontrolliga uuring, kus patsiente immuniseeriti herpese nõrgestatud elusvaktsiiniga 2...3 nädalat enne 12-nädalase tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas või platseebo ravi algust. Nii tofatsitiniibi kui ka platseeborühmas täheldati 6. nädalal tõendeid humoraalsest ja rakulisest vastusest VZV-le. Need vastused sarnanesid vastustega, mida saadi tervetelt vabatahtlikelt vanuses 50 aastat ja üle selle. Patsiendil, kellel polnud haigusloos *varicella* infektsiooni ning algtasemel puudusid *varicella* vastased antikehad, esines 16 päeva pärast vaktsineerimist *varicella* vaktsiinitüve dissemineerumine. Tofatsitiniibravi katkestati ning patsient paranes pärast ravi standardses annuses viirusevastase ravimpreparaadiga. Sellel patsiendil esines hiljem jõuline, ehkki hiline humoraalne ja rakuline vastus vaktsiinile (vt lõik 4.4).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

Tofatsitiniibi õhukese polümeerikattega tablettide tõhusust ja ohutust hinnati 6 randomiseeritud topeltpimedas kontrolliga mitmekeskuselises uuringus üle 18-aastastel patsientidel, kellel oli diagnoositud aktiivne RA lähtuvalt Ameerika Reumatoloogiakolledži (*American College of Rheumatology*, ACR) kriteeriumitest. Tabelis 9 on teave uuringu asjakohase ülesehituse ja populatsiooni omaduste kohta.

Tabel 9. III faasi kliinilised uuringud RA patsientidel tofatsitiniibi annustega 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas

Uuringud	Uuring I (ORAL Solo)	Uuring II (ORAL Sync)	Uuring III (ORAL Standard)	Uuring IV (ORAL Scan)	Uuring V (ORAL Step)	Uuring VI (ORAL Start)	Uuring VII (ORAL Strategy)
Patsiendirühm	HMR-IR	HMR-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-iga ravimata ^a	MTX-IR
Kontroll	Platseebo	Platseebo	Platseebo	Platseebo	Platseebo	MTX	MTX, ADA
Taustravi	Puudub ^b	tsHMR-id	MTX	MTX	MTX	Puudub ^b	3 paralleel-rühma: <ul style="list-style-type: none"> • Tofatsitiniibi monoterapiaga • Tofatsitiniib+MTX • ADA+MTX
Põhiomadused	Monoterapiaga	Erinevad tsHMR-id	Aktiivne kontroll (ADA)	Röntgen	TNFi-IR	Monoterapiaga, aktiivne võrdlusravim (MTX), röntgen	Tofatsitiniib MTX-iga või ilma vs. ADA koos MTX-iga
Ravitud patsientide arv	610	792	717	797	399	956	1146
Uuringu kogukestus	6 kuud	1 aasta	1 aasta	2 aastat	6 kuud	2 aastat	1 aasta

Uuringud	Uuring I (ORAL Solo)	Uuring II (ORAL Sync)	Uuring III (ORAL Standard)	Uuring IV (ORAL Scan)	Uuring V (ORAL Step)	Uuring VI (ORAL Start)	Uuring VII (ORAL Strategy)
Tõhususe kaastulemusnäitajad ^c	3. kuu: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. kuu: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. kuu: HAQ-DI	6. kuu: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. kuu: HAQ-DI	6. kuu: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 3. kuu: HAQ-DI	3. kuu: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. kuu: mTSS ACR70	6. kuu: ACR50
Kohustuslik aeg üleminekul platseebolt tofatsitiniibi annusele 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas	3. kuu	6. kuu (platseebot saavad uuritavad < 20% paranemisega tursunud ja valulike liigeste arvus, kes hakkasid saama tofatsitiniibi 3. kuul)			3. kuu	NA	NA

^{a.} ≤3 iganädalast annust (MTX-iga varem ravimata).

^{b.} Malaariaravimid olid lubatud.

^{c.} Kaastulemusnäitajad: mTSS-i keskmine muutus algtasemega võrreldes; ACR20 või ACR70 vastusega uuritavate protsent; HAQ-DI keskmine muutus algtasemega võrreldes; DAS28-4(ESR) < 2,6 (remissioon) saavutatavate uuritavate protsent. mTSS = modifitseeritud Sharpi skoori üldtulemus, ACR20(70) = paranemine Ameerika Reumatoloogiakolledži alusel ≥20% (≥70%), DAS28 = haiguse aktiivsuse skoor 28 liigese põhjal, ESR = erütrotsüütide sadenemiskiirus, HAQ-DI = tervise hindamise küsimustiku puude indeks, HMR = haigust modifitseeriv reumavastane ravim, IR = ebapiisav ravivastus, tsHMR = tavapärane sünteetiline HMR, TNFi = tuumori nekroosi faktori inhibiitor, NA = ei ole kohaldatav, ADA = adalimumab, MTX = metotreksaat

Ravivastus

ACR-i vastus

Uuringutes ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start ja ORAL Strategy tofatsitiniibravil olnud ACR20, ACR50 ja ACR70 vastuse saavutanud patsientide protsendid on toodud tabelis 10. Kõigis uuringutes saavutasid kas 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas tofatsitiniibi saanud patsiendid platseeboravil olnud patsientidega võrreldes (või Oral Start uuringus ka MTX-ravil olnud patsientidega võrreldes) 3. ja 6. kuuks statistiliselt olulise ACR20, ACR50 ja ACR70 vastuse.

Uuringu ORAL Strategy jooksul olid ravivastused tofatsitiniibile annuses 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX arvuliselt sarnased adalimumabile annuses 40 mg + MTX ja mõlema ravi korral olid ravivastused arvuliselt suuremad kui tofatsitiniibi manustamisel annuses 5 mg kaks korda ööpäevas.

Ravi toime oli patsientidel sarnane, olenemata reumatoidfaktori staatusest, vanusest, soost, rassist või haigusseisundist. Aeg avaldumiseni oli kiire (uuringutes ORAL Solo, ORAL Sync ja ORAL Step juba 2. nädalal) ning vastuse ulatus ravi vältel tugevnes. Nagu ka üldine ACR-i ravivastus tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas saanud patsientidel, paranesid ACR-i ravivastuse kõik komponendid kõigis uuringutes algtasemest alates pidevalt, sh valulike ja tursunud liigeste arv, patsiendi ja arsti üldine hinnang, puudeindeksi skoorid, valu hinnang ja CRV võrreldes patsientidega, kes said platseebot koos MTX-iga või teisi HMR-e.

Tabel 10. ACR-i ravivastusega patsientide osakaal (%)

ORAL Solo: ebapiisav ravivastus HMR-ile					
Tulemusnäitaja	Aeg	Platseebo N=122	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas monoteraapiana N=241		Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas monoteraapiana N=243
ACR20	3. kuu	26	60***		65***
	6. kuu	NA	69		71
ACR50	3. kuu	12	31***		37***
	6. kuu	NA	42		47
ACR70	3. kuu	6	15*		20***
	6. kuu	NA	22		29
ORAL Sync: ebapiisav ravivastus HMR-ile					
Tulemusnäitaja	Aeg	Platseebo + HMR(id) N=158	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + HMR(id) N=312		Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + HMR(id) N=315
ACR20	3. kuu	27	56***		63***
	6. kuu	31	53***		57***
	12. kuu	NA	51		56
ACR50	3. kuu	9	27***		33***
	6. kuu	13	34***		36***
	12. kuu	NA	33		42
ACR70	3. kuu	2	8**		14***
	6. kuu	3	13***		16***
	12. kuu	NA	19		25
ORAL Standard: ebapiisav ravivastus MTX-ile					
Tulemusnäitaja	Aeg	Platseebo N=105	Tofatsitiniib kaks korda ööpäevas + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX N=199
ACR20			5 mg N=198	10 mg N=197	
	3. kuu	26	59***	57***	56***
	6. kuu	28	51***	51***	46**
ACR50	12. kuu	NA	48	49	48
	3. kuu	7	33***	27***	24***
	6. kuu	12	36***	34***	27**
ACR70	12. kuu	NA	36	36	33
	3. kuu	2	12**	15***	9*
	6. kuu	2	19***	21***	9*
	12. kuu	NA	22	23	17
ORAL Scan: ebapiisav ravivastus MTX-ile					
Tulemusnäitaja	Aeg	Platseebo + MTX N=156	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX N=316		Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX N=309
ACR20	3. kuu	27	55***		66***
	6. kuu	25	50***		62***
	12. kuu	NA	47		55
	24. kuu	NA	40		50

ACR50	3. kuu	8	28***	36***
	6. kuu	8	32***	44***
	12. kuu	NA	32	39
	24. kuu	NA	28	40
ACR70	3. kuu	3	10**	17***
	6. kuu	1	14***	22***
	12. kuu	NA	18	27
	24. kuu	NA	17	26
ORAL Step: ebapiisav ravivastus TNF-i inhibiitorile				
Tulemus-näitaja	Aeg	Platseebo + MTX N=132	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX N=133	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX N=134
ACR20	3. kuu	24	41*	48***
	6. kuu	NA	51	54
ACR50	3. kuu	8	26***	28***
	6. kuu	NA	37	30
ACR70	3. kuu	2	14***	10*
	6. kuu	NA	16	16
ORAL Start: MTX-iga ravimata				
Tulemus-näitaja	Aeg	MTX N=184	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas monoteraapiana N=370	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas monoteraapiana N=394
ACR20	3. kuu	52	69***	77***
	6. kuu	51	71***	75***
	12. kuu	51	67**	71***
	24. kuu	42	63***	64***
ACR50	3. kuu	20	40***	49***
	6. kuu	27	46***	56***
	12. kuu	33	49**	55***
	24. kuu	28	48***	49***
ACR70	3. kuu	5	20***	26***
	6. kuu	12	25***	37***
	12. kuu	15	28**	38***
	24. kuu	15	34***	37***
ORAL Strategy: ebapiisav ravivastus MTX-ile				
Tulemus-näitaja	Aeg	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas N=384	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX N=376	Adalimumab + MTX N=386
ACR20	3. kuu	62,50	70,48†	69,17
	6. kuu	62,84	73,14†	70,98
	12. kuu	61,72	70,21†	67,62
ACR50	3. kuu	31,51	40,96†	37,31
	6. kuu	38,28	46,01†	43,78
	12. kuu	39,31	47,61†	45,85
ACR70	3. kuu	13,54	19,41†	14,51
	6. kuu	18,23	25,00†	20,73
	12. kuu	21,09	28,99†	25,91

* p < 0,05;

** p < 0,001;

*** p < 0,0001 *versus* platseebo (*versus* MTX uuringus ORAL Start)

† p < 0,05 – tofatsitiniib 5 mg + MTX *vs.* tofatsitiniib 5 mg uuringus ORAL Strategy (normaalsed p-väärtused, mitmikvõrdluse alusel kohandamata)

QOW = üle ühe nädala, N = analüüsitud uuritavate arv, ACR20/50/70 = paranemine Ameerika Reumatoloogiakolledži ≥ 20, 50, 70% põhjal, NA = ei ole kohaldatav, MTX = metotreksaat.

DAS28-4(ESR) ravivastus

III faasi uuringute patsientidel oli algtasemel keskmine haiguse aktiivsuse skoor (DAS28-4[ESR]) 6,1...6,7. Kaks korda ööpäevas manustatavate 5 mg või 10 mg annustega ravitud patsientidel täheldati 3. kuul olulist vähenemist DAS28-4(ESR) näitajas algtasemega võrreldes (keskmine paranemine) vastavalt 1,8...2,0 ja 1,9...2,2, võrreldes platseeboravil olnud patsientidega (0,7...1,1). Uuringutes ORAL Step, ORAL Sync ja ORAL Standard DAS28 kliinilise remissiooni (DAS28-4(ESR) < 2,6) saavutanud patsientide osakaalu andmed on näidatud tabelis 11.

Tabel 11. DAS28-4(ESR) < 2,6 remissiooni saavutanud uuritavate arv (%) 3. ja 6. kuul

	Algtase	N	%
ORAL Step: ebapiisav ravivastus TNF-i inhibiitorile			
Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX	3. kuu	133	6
Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX	3. kuu	134	8*
Platseebo + MTX	3. kuu	132	2
ORAL Sync: ebapiisav ravivastus HMR-ile			
Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas	6. kuu	312	8*
Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas	6. kuu	315	11***
Platseebo	6. kuu	158	3
ORAL Standard: ebapiisav ravivastus MTX-ile			
Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX	6. kuu	198	6*
Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX	6. kuu	197	11***
Adalimumab 40 mg SC QOW + MTX	6. kuu	199	6*
Platseebo + MTX	6. kuu	105	1

* p < 0,05; *** p < 0,0001 *vs.* platseebo SC = subkutaanne, QOW = üle ühe nädala, N = analüüsitud uuritavate arv, DAS28 = haiguse aktiivsuse skaala 28 liigest, ESR = erütrotsüütide sadenemiskiirus

Radiograafiline ravivastus

Uuringutes ORAL Scan ja ORAL Start hinnati 6. ja 12. kuul liigese struktuuri kahjustuse progresseerumise inhibitsiooni radiograafiliselt ja seda väljendati keskmise muutusena algtasemest mTSS-is ja selle komponentides, erosiooniskoorina ning liigesevälilise kitsenemise (*joint space narrowing*, JSN) skoorina.

Uuringus ORAL Scan inhibeeris tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas koos täiendava MTX-iga 6. ja 12. kuul oluliselt rohkem struktuurilise kahjustuse progresseerumist võrreldes platseebo pluss MTX-i raviga. Annuses 5 mg kaks korda ööpäevas näitas tofatsitiniib koos MTX-iga sarnast toimet keskmisele struktuurilise kahjustuse progresseerumisele (ei ole statistiliselt oluline). Erosiooni ja JSN-i skoori analüüs vastas üldistele tulemustele.

Platseebo pluss MTX-i rühmas ei esinenud 78% patsientidest 6. kuul radiograafilist progressiooni (mTSS muutus ≤ 0,5), võrreldes 89% ja 87% patsientidega, keda raviti vastavalt tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg annusega (pluss MTX) kaks korda ööpäevas (mõlemad olid olulised võrreldes platseebo pluss MTX-iga).

Uuringus ORAL Start inhibeeris tofatsitiniibi monoterapia 6. ja 12. kuul MTX-iga võrreldes oluliselt rohkem struktuuralse kahjustuse progresseerumist, nagu esitatud tabelis 12. Tulemus püsis ka 24. kuul. Eroosiooni ja JSN-i skoori analüüsid vastasid üldistele tulemustele.

MTX-i rühmas ei esinenud 70% patsientidest 6. kuul radiograafilist progressiooni, võrreldes 83% ja 90% patsientidega, keda raviti vastavalt tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg annusega kaks korda ööpäevas, kusjuures mõlemad olid olulised võrreldes MTX-iga.

Tabel 12. Radiograafilised muutused 6. ja 12. kuul

	ORAL Scan: ebapiisav ravivastus MTX-ile				
	Platseebo + MTX N = 139 Keskmine (SD) ^a	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX N = 277 Keskmine (SD) ^a	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX Keskmine erinevus võrreldes platseeboga ^b (CI)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX N = 290 Keskmine (SD) ^a	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX Keskmine erinevus võrreldes platseeboga ^b (CI)
mTSS ^c					
Algtase	33 (42)	31 (48)	–	37 (54)	–
6. kuu	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	–0,3 (–0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	–0,4 (–0,8; 0,0)
12. kuu	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	–0,6 (–1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	–0,9 (–1,5; –0,2)
	ORAL Start: MTX-iga ravimata				
	MTX N = 168 Keskmine (SD) ^a	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas N = 344 Keskmine (SD) ^a	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas keskmine erinevus MTX-ist ^d (CI)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas N = 368 Keskmine (SD) ^a	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas keskmine erinevus MTX-ist ^d (CI)
mTSS ^c					
Algtase	16 (29)	20 (41)	–	19 (39)	–
6. kuu	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	–0,7 (–1,0; –0,3)	0,0 (1,2)	–0,8 (–1,2; –0,4)
12. kuu	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	–0,9 (–1,4; –0,4)	0,0 (1,5)	–1,3 (–1,8; –0,8)

^a SD = standardhälve

^b Erinevus vähimruutude keskmistes – tofatsitiniib miinus platseebo (95% CI = 95% usaldusvahemik)

^c 6. ja 12. kuu andmed on keskmine muutus algtasemest

^d Erinevus vähimruutude keskmistes – tofatsitiniib miinus MTX (95% CI = 95% usaldusvahemik)

Füüsilise funktsiooni vastus ja tervisega seotud tulemusnäitajad

Tofatsitiniib kas üksi või kombinatsioonis MTX-iga on näidanud füüsilise funktsiooni paranemist mõõdetuna HAQ-DI skooriga. Patsiendid, kes said tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas, näitasid platseeboga võrreldes oluliselt suuremat füüsilise funktsiooni paranemist algtasemest 3. kuul (uuringud ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard ja ORAL Step) ning 6. kuul (uuringud ORAL Sync ja ORAL Standard). Tofatsitiniibi 5 või 10 mg kaks korda ööpäevas annust saanud patsiendid näitasid uuringutes ORAL Solo ja ORAL Sync oluliselt suuremat füüsilise funktsiooni paranemist võrreldes platseeboga juba 2. nädalal. Uuringute ORAL Standard, ORAL Step ja ORAL Sync muutus HAQ-DI skooris algtasemega võrreldes on esitatud tabelis 13.

Tabel 13. HAQ-DI LS keskmine erinevus algtasemega võrreldes 3. kuul

Platseebo + MTX	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: ebapiisav ravivastus MTX-ile			
N = 96	N = 185	N = 183	N = 188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: ebapiisav ravivastus TNF-i inhibiitorile			
N = 118	N = 117	N = 125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Platseebo + HMR(id)	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + HMR(id)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + HMR(id)	
ORAL Sync: ebapiisav ravivastus HMR-ile			
N = 147	N = 292	N = 292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** $p < 0,0001$, tofatsitiniib *versus* platseebo + MTX, LS = vähimruudud, N = patsientide arv, QOW = üle ühe nädala, NA = ei ole kohaldatav, HAQ-DI = tervise hindamise küsimustiku puude indeks

Tervisega seotud elukvaliteeti hinnati lühikese terviseküsimustiku vormi alusel (*Short Form Health Survey*, SF-36). 5 või 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas saavatel patsientidel esines uuringutes ORAL Solo, ORAL Scan ja ORAL Step 3. kuul oluliselt suurem paranemine algtasemest võrreldes platseeboga kõigis 8 valdkonnas, samuti füüsilise komponendi kokkuvõtte ning vaimse komponendi kokkuvõtte skoorides. Uuringus ORAL Scan püsisid keskmised SF-36 paranemismärid tofatsitiniibravil olnud patsientidel 12 kuud.

Kurnatusest vabanemist hinnati kõigis uuringutes kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise kurnatuse (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-F) skaalal 3. kuul. Patsiendid, kes said tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas, näitasid kõigis 5 uuringus oluliselt suuremat kurnatusest vabanemist algtasemest platseeboga võrreldes. Uuringutes ORAL Standard ja ORAL Scan püsisid keskmised FACIT-F paranemismärid tofatsitiniibravil olnud patsientidel 12 kuud.

Une paranemist hinnati kõigis uuringutes 3. kuul uuringu uneskaala (*Medical Outcomes Study Sleep*, MOS-Sleep) uneprobleemide kokkuvõtvate indekseid I ja II abil. Patsiendid, kes said tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas, näitasid uuringutes ORAL Sync, ORAL Standard ja ORAL Scan oluliselt suuremat paranemist algtasemest mõlemal skaalal platseeboga võrreldes. Uuringutes ORAL Standard ja ORAL Scan püsisid mõlema skaala keskmised paranemised tofatsitiniibravil olnud patsientidel 12 kuud.

Kliiniliste ravivastuste kestus

Toime kestust hinnati kuni kaheaastase kestusega uuringutes ACR20, ACR50, ACR70 ravivastuste järgi. Keskmise HAQ-DI muudatused ja DAS28-4(ESR) muudatused säilisid mõlemas tofatsitiniibi ravirühmas kuni uuringute lõpuni.

Randomiseeritud, müügiloa saamise järgsest ohutusuuringust reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel või vanematel patsientidel, samuti lõpetatud avatud pikaajalistest, kuni 8 aastat kestnud jätku-uuringutest pärinevad ka tõendid tofatsitiniibravi tõhususe püsimisest kuni 5 aastat.

Pikaajalised kontrollitud ohutusandmed

Uuring ORAL Surveillance (A3921133) oli mahukas (N = 4362) randomiseeritud, toimeaine kontrolliga turuletulekujärgne ohutuse jälgimisuuring 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur (kardiovaskulaarsed

riskitegurid on määratletud kui: aktiivne suitsetaja, hüpertensiooni diagnoos, diabeet, perekonnaanamneesis enneaegne koronaartõbi, varasem koronaartõbi, sealhulgas varasem revaskulariseeriv protseduur, aortokoronaarne šunteerimine, müokardiinfarkt, südameseiskus, ebastabiilne stenokardia, äge koronaarsündroom, ja reumatoidartriidiga seotud ekstraartikulaarse haiguse esinemine, näiteks reumatoidsõlmed, Sjögreni sündroom, kroonilisest haigusest põhjustatud aneemia, kopsuilmingud). Enamik (üle 90%) tofatsitiniibiga ravitud praegustest või varem suitsetanud patsientidest olid suitsetanud üle 10 aasta, suitsetamise kestuse mediaanaeg oli vastavalt 35,0 ja 39,0 aastat. Uuringu alustamisel pidid patsiendid kasutama metotreksaadi stabiilset annust; uuringus lubati annust kohandada.

Patsiendid randomiseeriti suhtega 1 : 1 : 1 avatud uuringus saama kas 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas või TNF-i inhibiitorit (TNF-i inhibiitor oli kas 50 mg etanertsepti üks kord nädalas või 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal). Esmased kaastulemusnäitajad olid kinnitatud pahaloomuline kasvaja (v.a mittemelanoomne nahavähk) ja kinnitatud suurte kardiovaskulaarsete tüsistuste liitulemusnäitaja. Kumulatiivse esinemissageduse ja tulemusnäitajate statistiline hindamine toimus pimemenetlusega. Uuringu statistilist jõudu hinnati sündmuste arvu järgi, kuid uuringus oli vajalik ka vähemalt 1500 patsiendi jälgimine 3 aasta jooksul. 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas manustamine uuringus lõpetati ja patsiendid viidi üle saama 5 mg kaks korda ööpäevas, sest esinesid annusest sõltuvad venoosse trombemboolia (VTE) juhud. 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas saanud patsientide ravirühma andmeid, mis koguti enne ja pärast annuse muutmist, analüüsiti nende algselt randomiseeritud ravirühmas.

Uuringus ei täidetud tofatsitiniibi kombineeritud annuste esmasel võrdlemisel TNF-i inhibiitoriga mittehalvemuse kriteeriume, sest 95% usaldusvahemiku ülempiir oli suurem kui eel määratletud mittehalvemuse kriteerium (1,8) kinnitatud tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ja kinnitatud pahaloomuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk) korral.

Tulemused kinnitatud tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste, kinnitatud pahaloomuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk) ja valitud muude kõrvaltoimete kohta on esitatud allpool.

Tõsised kardiovaskulaarsed tüsistused (sh müokardiinfarkt) ja venoosne trombemboolia (VTE)

Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati mitteletaalse müokardiinfarkti esinemissageduse suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoriga ravitud patsientidega. Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati VTE juhtude annusest sõltuvat sagenemist võrreldes TNF-i inhibiitoriga ravitud patsientidega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Tabel 14. Tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste, müokardiinfarkti ja venoosse trombemboolia esinemissagedus ja riskitiheduste suhe

	5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas	10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas^a	Kogu tofatsitiniib^b	TNF-i inhibiitor (TNFi)
MACE^c				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,91 (0,67...1,21)	1,05 (0,78...1,38)	0,98 (0,79...1,19)	0,73 (0,52...1,01)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,24 (0,81...1,91)	1,43 (0,94...2,18)	1,33 (0,91...1,94)	
Letaalne müokardiinfarkt^c				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,00 (0,00...0,07)	0,06 (0,01...0,18)	0,03 (0,01...0,09)	0,06 (0,01...0,17)
HR (95% CI) vs. TNFi	0,00 (0,00...Inf)	1,03 (0,21...5,11)	0,50 (0,10...2,49)	
Mitteletaalne müokardiinfarkt^c				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,37 (0,22...0,57)	0,33 (0,19...0,53)	0,35 (0,24...0,48)	0,16 (0,07...0,31)

	5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas	10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas^a	Kogu tofatsitiniib^b	TNF-i inhibiitor (TNFi)
HR (95% CI) vs. TNFi	2,32 (1,02...5,30)	2,08 (0,89...4,86)	2,20 (1,02...4,75)	
VTE^d				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
PE^d				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs. TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
SVT^d				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

^a 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas saanud ravirühma andmed sisaldavad andmeid nende patsientide kohta, kes viidi uuringu muutmise tulemusena 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisele üle 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisele.

^b Kombineeritud andmed 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas.

^c Ravi ajal või kuni 60 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist toimuvate sündmuste põhjal.

^d Ravi ajal või kuni 28 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist toimuvate sündmuste põhjal.

Lühendid: MACE = tõsised kardiovaskulaarsed tüsistused, MI = müokardiinfarkt, VTE = venoosne trombemboolia,

PE = kopsuemboolia (pulmonaalne emboolia), SVT = süvaveenitromboos, TNF = tuumori nekroosi faktor,

IR = esinemissagedus, HR = riskitiheduste suhe, CI = usaldusvahemik, PY = patsiendiaastad, Inf = lõpmatus

Järgmised müokardiinfarkti (letaalne ja mitteletaalne) teket prognoosivad tegurid tuvastati Coxii mitmemõõtmelise tagasisuunas valikuga mudeliga: vanus \geq 65 aastat, mees, praegune või varasem suitsetamine, anamneesis diabeet ja anamneesis südame isheemiatõbi (sh müokardiinfarkt, südame isheemiatõbi, stabiilne stenokardia või südame pärgarterite protseduurid) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Pahaloomulised kasvaja

Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati TNF-i inhibiitorit saanutega võrreldes pahaloomuliste kasvaja (v.a mittemelanoomne nahavähk), eriti kopsuvähi, lümfoomi ja mittemelanoomse nahavähi esinemise sagedust.

Tabel 15. Pahaloomuliste kasvaja esinemissagedus ja riskitiheduste suhe^a

	5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas	10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas^b	Kogu tofatsitiniib^c	TNF-i inhibiitor (TNFi)
Pahaloomulised kasvaja, v.a mittemelanoomne nahavähk				
IR (95% CI) 100 PY kohta	1,13 (0,87...1,45)	1,13 (0,86...1,45)	1,13 (0,94...1,35)	0,77 (0,55...1,04)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,47 (1,00...2,18)	1,48 (1,00...2,19)	1,48 (1,04...2,09)	
Kopsuvähk				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,23 (0,12...0,40)	0,32 (0,18...0,51)	0,28 (0,19...0,39)	0,13 (0,05...0,26)

	5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas	10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas^b	Kogu tofatsitiniib^c	TNF-i inhibiitor (TNFi)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,84 (0,74...4,62)	2,50 (1,04...6,02)	2,17 (0,95...4,93)	
Lümfoom				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,07 (0,02...0,18)	0,11 (0,04...0,24)	0,09 (0,04...0,17)	0,02 (0,00...0,10)
HR (95% CI) vs. TNFi	3,99 (0,45...35,70)	6,24 (0,75...51,86)	5,09 (0,65...39,78)	
Mittemelanoomne nahavähk				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

^a Pahaloomuliste kasvajat v.a mittemelanoomse nahavähi, kopsuvähi ja lümfoomi puhul ravi ajal või pärast ravi katkestamist kuni uuringu lõpuni tekkivate nähtude põhjal. Mittemelanoomse nahavähi juhtude puhul ravi ajal või kuni 28 päeva jooksul pärast ravi katkestamist tekkivate nähtude põhjal.

^b 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas saanud ravirühmas sisaldab nende patsientide andmeid, kes viidi uuringu muutmise tulemusena 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisel üle 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisele.

^c Kombineeritud andmed 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas.

Lühendid: TNF = tuumori nekroosi faktor, IR = esinemissagedus, HR = riskitiheduste suhe, CI = usaldusvahemik, PY = patsiendiaastad

Järgmised pahaloomuliste kasvajat (v.a mittemelanoomne nahavähk) teket prognoosivad tegurid tuvastati Coxi mitmemõõtmelise tagasisuunas valikuga mudeliga: vanus ≥ 65 aastat ja praegune või varasem suitsetamine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Suremus

Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati TNF-i inhibiitoritega ravitute võrreldes suremuse suurenemist. Suremuse peamised põhjused olid kardiovaskulaarsed tüsistused, infektsioonid ja pahaloomulised kasvajakad.

Tabel 16. Suremuse esinemissagedus ja riskitiheduste suhe^a

	5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas	10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas^b	Kogu tofatsitiniib^c	TNF-i inhibiitor (TNFi)
Suremus (kõik põhjused)				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Letaalsed infektsioonid				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Letaalsed KV tüsistused				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Letaalsed pahaloomulised kasvajakad				

	5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas	10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas^b	Kogu tofatsitiniib^c	TNF-i inhibiitor (TNFi)
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95% CI) vs. TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Ravi ajal või kuni 28 päeva jooksul pärast ravi katkestamist tekkivate nähtude põhjal.

^b Andmed 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas saanute ravirühma kohta sisaldavad nende patsientide andmeid, kes viidi uuringu muutmise tulemusena 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisele üle 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisele.

^c Kombineeritud andmed 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas manustamise kohta.

Lühendid: TNF = tuumori nekroosi faktor, IR = esinemissagedus, HR = riskitiheduste suhe, CI = usaldusvahemik, PY = patsiendiaastad, KV = kardiovaskulaarne, Inf = lõpmatus

Psoriaatiline artriit

Tofatsitiniibi õhukese polümeerikattega tablettide efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus aktiivse PsA-ga (≥ 3 tursunud liigest ja ≥ 3 valulikku liigest) täiskasvanud patsientidel. Patsientidel pidi skriiningvisiidil olema aktiivne naastuline psoriaas. Mõlema uuringu esmased tulemusnäitajad olid ACR20 ravivastuse määr ja HAQ-DI muutus võrreldes ravieelsete näitajatega kolmandal ravikuul.

Uuringus PsA-I (OPAL BROADEN) hinnati 422 patsienti, kelle varasem ravivastus tsHMR-ile (92,7% patsientidest said MTX-i) oli ebapiisav (efektiivsuse puudumise või ravitalumatuse tõttu); 32,7% selles uuringus osalenud ebapiisava ravivastusega patsientidest olid saanud kas enam kui ühte tsHMR-i või ühte tsHMR-i ja sünteetilist sihtmärgistatud HMR-i (ssHMR). Uuringus OPAL BROADEN oli eelnev ravi TNF-i inhibiitoritega keelatud. Kõik patsiendid pidid samaaegselt saama ühte tsHMR-i; 83,9% patsientidest said samaaegselt MTX-i, 9,5% patsientidest said samaaegselt sulfasalasiini ja 5,7% patsientidest said samaaegselt leflunomiidi. PsA haiguse mediaankestus oli 3,8 aastat. Enne ravi algust põdes 79,9% patsientidest entesiiti ja 56,2% daktüliiti. Tofatsitiniibrühma randomiseeritud patsiendid said tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas; ravi kestis 12 kuud. Platseeborühma randomiseeritud patsiendid viidi kolmandal ravikuul pimemenetlusega üle ühte tofatsitiniibi rühmadest, kus nad hakkasid saama tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas; ravi kestis 12 kuud. Adalimumabirühma (aktiivse võrdlusravimi rühm) randomiseeritud patsientidele manustati 12 kuu jooksul iga kahe nädala järel subkutaanselt 40 mg ravimit.

Uuringus PsA-II (OPAL BEYOND) hinnati 394 patsienti, kes olid lõpetanud TNF-i inhibiitori kasutamise efektiivsuse puudumise või ravitalumatuse tõttu; 36,0%-l oli varasem ebapiisav ravivastus enam kui ühele bioloogilisele HMR-ile. Kõik patsiendid pidid samaaegselt saama ühte tsHMR-i; 71,6% patsientidest said samaaegselt MTX-i, 15,7% patsientidest said samaaegselt sulfasalasiini ja 8,6% patsientidest said samaaegselt leflunomiidi. PsA haiguse mediaanne kestus oli 7,5 aastat. Enne ravi algust põdes 80,7% patsientidest entesiiti ja 49,2% daktüliiti. Tofatsitiniibrühma randomiseeritud patsiendid said tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas; ravi kestis 6 kuud. Platseeborühma randomiseeritud patsiendid viidi kolmandal ravikuul pimemenetlusega üle ühte tofatsitiniibi rühmadest, kus nad hakkasid saama tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas; ravi kestis 6 kuud.

Nähud ja sümptomid

Tofatsitiniibravi tulemusel paranesid mõned PsA nähud ja sümptomid märkimisväärselt; hindamisel lähtuti ACR20 kriteeriumitest võrreldes platseeboga kolmandal ravikuul. Hinnatud oluliste tulemusnäitajate efektiivsuse näitajad on esitatud tabelis 17.

Tabel 17. Uuringutes OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND kliinilise ravivastuse saavutanud ning ravieelsete näitajatega võrreldes olulise muutusega PsA patsientide osakaal (%)

	Tavapärane sünteetiline HMR: ebapiisava ravivastusega patsiendid ^a (varem TNF'igaravi mittesaanud)			TNFi-ravi: ebapiisava ravivastusega patsiendid ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Ravirühm	Plat- seebo	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas	Adalimumab 40 mg s.c. q2W	Plat- seebo	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas
N	105	107	106	131	131
ACR20					
3. kuu	33%	50% ^{d,*}	52%*	24%	50% ^{d,***}
6. kuu	NA	59%	64%	NA	60%
12. kuu	NA	68%	60%	-	-
ACR50					
3. kuu	10%	28% ^{e,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
6. kuu	NA	38%	42%	NA	38%
12. kuu	NA	45%	41%	-	-
ACR70					
3. kuu	5%	17% ^{e,*}	19%*	10%	17%
6. kuu	NA	18%	30%	NA	21%
12. kuu	NA	23%	29%	-	-
ΔLEI ^f					
3. kuu	-0,4	-0,8	-1,1*	-0,5	-1,3*
6. kuu	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
12. kuu	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
3. kuu	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2*
6. kuu	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
12. kuu	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
3. kuu	15%	43% ^{d,***}	39% ^{**}	14%	21%
6. kuu	NA	46%	55%	NA	34%
12. kuu	NA	56%	56%	-	-

* Nominaalne $p \leq 0,05$; ** nominaalne $p < 0,001$; *** nominaalne $p < 0,0001$ aktiivravi kasutamisel võrreldes platseeboga kolmandal ravikuul.

Lühendid: BSA = kehapind; ΔLEI = muutus Leedsi entesiidi indeksis võrreldes ravieelsete näitajatega; ΔDSS = muutus daktüliidi raskuse skooris võrreldes ravieelsete näitajatega; ACR20/50/70 = Ameerika Reumatoloogiakolledži skoori paranemine $\geq 20\%$, 50% , 70% võrra; tsHMR = tavapärane sünteetiline haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim; N = randomiseeritud ja ravitud patsientide arv; NA = ei ole kohaldatav, kuna platseeboravi andmed ei ole pärast kolmandat ravikuud saadaval ülemineku tõttu platseebolt tofatsitiniibi annusele 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas; s.c. q2w = subkutaanselt üks kord iga kahe nädala järel; TNFi = tuumori nekroosi faktori inhibiitor; PASI = psoriaasist haaratud kehapiina ja haiguse raskuse indeks; PASI75 = $\geq 75\%$ paranemine PASI näitajates.

^a Efektiivsuse puudumisest ja/või talumatusest tingitud ebapiisav ravivastus vähemalt ühele tsHMR-ile.

^b Efektiivsuse puudumisest ja/või talumatusest tingitud ebapiisav ravivastus vähemalt ühele TNFi-le.

^c OPAL BEYOND kestis 6 kuud.

^d Saavutas eelmääratletud vähenevate väärtustega analüüsimisprotseduuri kohaselt globaalselt statistilise tähtsuse p -väärtusel $\leq 0,05$.

^e Saavutas eelmääratletud vähenevate väärtustega analüüsimisprotseduuri kohaselt ACR näitajate (ACR50 ja ACR70) statistilise tähtsuse p -väärtusel $\leq 0,05$.

^f Patsientidel, kelle ravieelne skoor oli > 0 .

^g Patsientidel, kelle ravieelne BSA oli $\geq 3\%$ ja PASI > 0 .

Kolmandal ravikuul olid nii varem TNF-i inhibiitoritega mitteravitud kui ka TNFi-ravile ebapiisava ravivastusega patsientidel, kes said tofatsitiniibiga ravi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, ACR20 saavutamise määr märkimisväärselt kõrgem kui platseeborühmas. Vanuse, soo, rassi, haiguse ravieelse

aktiivsuse ja PsA alamtüübi uurimisel erinevusi tofatsitiniibi ravivastustes ei tuvastatud. Mutileeriva artriidiga või aksiaalse haaratusega patsientide arv oli eesmärgipäraseks hindamiseks liiga väike. Tofatsitiniibravi korral annuses 5 mg kaks korda ööpäevas täheldati statistiliselt olulist ACR20 saavutamise määra juba teisel ravinädalal (esimesel ravi alustamise järgsel hindamisel) võrreldes platseebo kasutamisega.

Uuringus OPAL BROADEN saavutas 26,2% kaks korda ööpäevas tofatsitiniibi 5 mg, 25,5% adalimumabi ja 6,7% platseebot saanud patsientidest kolmandal ravikuul MDA-vastuse (*Minimal Disease Activity* – haiguse minimaalne aktiivsus) (kaks korda ööpäevas manustatud tofatsitiniib 5 mg ravierinevus võrreldes platseeboga oli 19,5% [95% CI: 9,9; 29,1]). Uuringus OPAL BEYOND saavutas 22,9% kaks korda ööpäevas tofatsitiniibi 5 mg ja 14,5% platseebot saanud patsientidest MDA, ehkki kaks korda ööpäevas manustatud tofatsitiniib 5 mg ei saavutanud nominaalset statistilist tähtsust (kolmandal ravikuul oli ravierinevus võrreldes platseeboga 8,4% [95% CI: -1,0; 17,8]).

Radiograafiline ravivastus

Uuringus OPAL BROADEN hinnati struktuurse liigesekahjustuse progresseerumist radiograafiliselt, kasutades van der Heijde modifitseeritud Sharpi skoori üldtulemusi (*modified Total Sharp Score*, mTSS), ning osa radiograafiliselt kinnitatud progressiooniga patsientidest (mTSS suurenemine > 0,5 võrreldes ravieelsete näitajatega) hinnati 12. ravikuul. 12. kuul ei tuvastatud 96%-l kaks korda ööpäevas tofatsitiniibi 5 mg annusega ravitud patsientidest ning 98%-l kord iga kahe nädala järel subkutaanselt adalimumabi 40 mg annusega ravitud patsientidest radiograafiliselt kinnitatud progressiooni (mTSS suurenemine ≤ 0,5 võrreldes ravieelsete näitajatega).

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Füüsilise funktsiooni paranemist hinnati HAQ-DI skooriga. Patsientidel, kes said tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, paranes füüsiline funktsioon kolmandaks kuuks võrreldes ravieelsete näitajatega suuremal määral ($p \leq 0,05$) kui platseeborühmas (vt tabel 18).

Tabel 18. PsA uuringutes OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND täheldatud muutus HAQ-DI-s võrreldes ravieelsete näitajatega

	Vähimruutude keskmine muutus HAQ-DI-s võrreldes ravieelsete näitajatega				
	Tavapärane sünteetiline HMR: ebapiisava ravivastusega patsiendid ^a (varem TNF'iga ravi mittesaanud)			TNFi-ravi: ebapiisava ravivastusega patsiendid ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
Ravirühm	Platseebo	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas	Adalimumab 40 mg s.c. q2W	Platseebo	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas
N	104	107	106	131	129
3. kuu	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
6. kuu	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
12. kuu	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

* Nominaalne $p \leq 0,05$; *** nominaalne $p < 0,0001$ aktiivravi kasutamisel võrreldes platseeboga kolmandal ravikuul.

Lühendid: HMR = haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim; HAQ-DI = tervise hindamise küsimustiku puude indeks; N = kõigi statistilises analüüsis osalenud patsientide arv; s.c. q2w = subkutaanselt üks kord iga kahe nädala järel; TNFi = tuumori nekroosi faktori inhibiitor.

^a Efektiivsuse puudumisest ja/või talumatusest tingitud ebapiisav ravivastus vähemalt ühele tavapärasele sünteetilisele HMR-ile.

^b Efektiivsuse puudumisest ja/või talumatusest tingitud ebapiisav ravivastus vähemalt ühele TNFi-inhibiitorile (TNFi).

^c Saavutas eel määratletud vähenevate väärtustega analüüsimisprotseduuri kohaselt globaalselt statistilise tähtsuse p -väärtusel $\leq 0,05$.

Kolmandal ravikuul oli HAQ-DI-vastusega (vastus määratletud kui indeksi vähenemine $\geq 0,35$ võrreldes ravieelsete näitajatega) osalejate osakaal uuringutes OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas saanute rühmas vastavalt 53% ja 50%;

platseeborühmas vastavalt 31% ja 28%, ning subkutaanselt iga kahe nädala järel 40 mg adalimumabi saanute rühmas 53% (ainult uuring OPAL BROADEN).

Tervisega seotud elukvaliteeti hinnati SF-36v2 alusel; väsimuse hindamiseks kasutati FACIT-F skaalat. Patsientidel, kes said uuringutes OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, paranesid SF-36v2 füüsilise funktsiooni näitajad, SF-36v2 füüsilise komponendi summaarne skoor ja FACIT-F skoorid kolmandaks kuuks võrreldes ravieelsete näitajatega suuremal määral (nominaalne $p \leq 0,05$) kui platseeborühmas. Paranemine SF-36v2 ja FACIT-F skoorides võrreldes ravieelsete näitajatega püsis kuuenda ravikuuni (OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND) ning 12. ravikuuni (OPAL BROADEN).

Patsientidel, kes said uuringutes OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, paranes artriidist tingitud valu (hinnatuna visuaalsel analoogskaalal vahemikus 0...100) alates teisest ravinädalast (esimesel ravi alustamise järgsel hindamisel) kuni kolmanda ravikuuni võrreldes ravieelsete näitajatega suuremal määral (nominaalne $p \leq 0,05$) kui platseeborühmas.

Anküloseeriv spondüliit

Tofatsitiniibi efektiivsust ja ohutust hindav kliiniline arendusprogramm hõlmas ühte platseebokontrolliga kinnitavat uuringut (uuring AS-I). Uuring AS-I oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga, 48-nädalase raviperioodiga kliiniline uuring, milles osales 269 täiskasvanud patsienti, kelle ravivastus vähemalt kahele mittesteroidsele põletikuvastasele ainele (MSPVA) oli ebapiisav (ebapiisav kliiniline ravivastus või talumatus). Patsiendid randomiseeriti pimendatud ravirühmadesse, kus nad said 16 nädala jooksul 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas või platseebot ning seejärel jätkasid kõik osalejad veel 32 nädalat ravi tofatsitiniibiga annuses 5 mg kaks korda ööpäevas. Vaatamata ravile MSPVA-de, kortikosteroidide või haiguse kulgu modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) oli patsientide haigus aktiivne, määratletuna nii Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) kui ka seljavalu skooriga (BASDAI, 2. küsimus) ≥ 4 .

Ligikaudu 7% ja 21% patsientidest kasutasid ravi algusest kuni 16. nädalani samaaegselt vastavalt metotreksaati või sulfasalasiini. Patsientidel lubati võtta ravi algusest kuni 48. nädalani stabiilses väikeses annuses suukaudseid kortikosteroide (8,6% võtsid) ja/või MSPVA-sid (81,8% võtsid). Kahekümne kahel protsendil patsientidest oli ravivastus ühele või kahele TNF-i blokaatorile ebapiisav. Esmane tulemusnäitaja oli hinnata 16. nädalaks ASAS20 ravivastuse saavutanud patsientide osakaalu.

Kliiniline ravivastus

Patsiendid, keda raviti tofatsitiniibiga annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, saavutasid 16. nädalaks olulisema paranemise ASAS20 ja ASAS40 ravivastustes kui platseeborühmas osalejad (tabel 19). Patsientidel, kes said tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, püsisid ravivastused 16. nädalast kuni 48. nädalani.

Tabel 19. ASAS20 ja ASAS40 ravivastused 16. nädalal, uuring AS-I

	Platseebo (N = 136)	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (N = 133)	Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)
ASAS20 ravivastus*, %	29	56	27 (16, 38)**
ASAS40 ravivastus*, %	13	41	28 (18, 38)**

* I tüüpi vea suhtes kontrollitud.

** $p < 0,0001$.

Tofatsitiniibi efektiivsust näidati varem bioloogiliste HMR-idega ravi mittesaanud ja TNF-ile ebapiisava ravivastusega, varem bioloogiliste HMR-idega ravitud (piisava ravivastusega) patsientidel (tabel 20).

Tabel 20. ASAS20 ja ASAS40 ravivastused (%) varasema ravi alusel 16. nädalal, uuring AS-I

Varasem ravi	Efektiivsuse tulemusnäitaja					
	ASAS20			ASAS40		
	Platseebo N	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas N	Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)	Platseebo N	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas N	Erinevus võrreldes platseebog a (95% CI)
Varem bioloogiliste HMR-idega ravi mittesaanud	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
TNF-ile ebapiisava ravivastusega või varem bioloogiliste HMR-idega ravitud (piisava ravivastusega)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = $\geq 20\%$ paranemine võrreldes algtasemega ja paranemine ≥ 1 ühiku võrra vähemalt 3 valdkonnas (skaalal 0...10) ning halvenemise puudumine $\geq 20\%$ ja ≥ 1 ühiku võrra ülejäänud valdkondades; ASAS40 = $\geq 40\%$ paranemine võrreldes algtasemega ja paranemine ≥ 2 ühiku võrra vähemalt 3 valdkonnas (skaalal 0...10) ning igasuguse halvenemise puudumine ülejäänud valdkondades; CI = usaldusvahemik.

Patsiendid, keda raviti tofatsitiniibiga annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, saavutasid 16. nädalaks olulisema paranemise ASAS-i ravivastuste komponentides ning muudes haiguse aktiivsuse näitajates kui platseeborühmas osalejad, nagu on näidatud tabelis 21. Patsientidel, kes said tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, püsisid paranenud näitajad 16. nädalast kuni 48. nädalani.

Tabel 21. ASAS-i komponendid ja muud haiguse aktiivsuse näitajad 16. nädalal, uuring AS-I

	Platseebo (N = 136)		Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (N = 133)		Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)
	Algtase (keskmised)	16. nädal (vähim- ruutude keskmise muutus võrreldes algtasemeg a)	Algtase (keskmised)	16. nädal (vähimruutude keskmise muutus võrreldes algtasemega)	
ASAS-i komponendid					
– Patsiendi üldine hinnang haiguse aktiivsusele (0...10) ^{a, *}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**
– Seljavalu kokku (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)**
– Põletik (0...10) ^{c, *}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
BASDAI skoor ^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)**

	Platseebo (N = 136)		Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (N = 133)		Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)
	Algtase (keskmised)	16. nädal (vähim- ruutude keskmise muutus võrreldes algtasemeg a)	Algtase (keskmised)	16. nädal (vähimruutude keskmise muutus võrreldes algtasemega)	
ASDAScrp ^{g, *}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16; -0,79)**

* I tüüpi vea suhtes kontrollitud.

** p < 0,0001.

^a Mõõdetakse numbrilisel hindamisskaalal, kus 0 = ei ole aktiivne või valu puudub, 10 = väga aktiivne või kõige tugevam valu.

^b Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks, mida mõõdetakse numbrilisel hindamisskaalal, kus 0 = lihtne ja 10 = võimatu.

^c Põletik on kahe patsiendi teatatud jäikuse enesehinnangu keskmine BASDAI järgi.

^d Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeksi koguskoor.

^e Bathi anküloseeriva spondüliidi metroloogia indeks.

^f Kõrgtundlik C-reaktiivne valk.

^g Anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor C-reaktiivse valguga.

Muud terviseiga seotud tulemusnäitajad

Patsiendid, keda raviti tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas, saavutasid platseeboga võrreldes anküloseeriva spondüliidi elukvaliteedi küsimustiku (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life*, ASQoL) (-4,0 vs. -2,0) ja kroonilise haiguse ravi funktsionaalne hindamise kurnatuse (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, FACIT-F) skaala üldskoori (6,5 vs. 3,1) põhjal ravieelsete ja 16. nädala näitajate võrdluses olulisema paranemise (p < 0,001). Patsiendid, keda raviti tofatsitiniibiga annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, saavutasid lühikese terviseküsimustiku vormi 2. versiooni (*Short Form Health Survey version 2*, SF-36v2) füüsilise tervise komponentide koondskoori (*Physical Component Summary*, PCS) põhjal ravieelsete ja 16. nädala näitajate võrdluses järjepidevalt olulisema paranemise kui platseeborühmas osalenud patsiendid.

Haavandiline koliit

Tofatsitiniibi õhukese polümeerikattega tablettide efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientide (Mayo skoor 6...12 endoskoopia alamskooriga ≥ 2 ja rektaalse veritsuse alamskooriga ≥ 1) ravis hinnati kolmes mitmekesuselises topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus: kaks identset induktsioonravi uuringut (OCTAVE Induction 1 ja OCTAVE Induction 2), millele järgnes üks säilitusravi uuring (OCTAVE Sustain). Uuringusse kaasatud patsientidel oli ebaõnnestunud vähemalt üks konventsionaalne ravi, sh kortikosteroidide, immunomodulaatorite ja/või TNF-inhibiitoriga. Lubatud olid suukaudsete aminosalitsülaatide ja kortikosteroidide samaaegsed stabiilsed annused (prednisooni või samaväärse toimega ravimi ööpäevane annus kuni 25 mg), kusjuures nõutav oli kortikosteroidide annuste järkjärguline vähendamine kuni ravi lõpetamiseni 15 nädala jooksul alates säilitusravi uuringus osalemise alustamisest. Haavandilise koliidi korral manustati tofatsitiniibi monoterapiiana (st ilma bioloogiliste ravimite ja immunosupressantide samaaegse kasutamiseta).

Tabelis 22 on täiendav teave uuringu asjakohase ülesehituse ja populatsiooni omaduste kohta.

Tabel 22. III faasi kliinilised uuringud haavandilise koliidiga patsientidel tofatsitiniibi annustega 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Ravirühmad (randomiseerimise suhe)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas Platseebo (4:1)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas Platseebo (4:1)	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas Platseebo (1:1:1)
Uuringusse kaasatud patsientide arv	598	541	593
Uuringu kestus	8 nädalat	8 nädalat	52 nädalat
Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja	Remissioon	Remissioon	Remissioon
Olulised teised efektiivsuse tulemusnäitajad	Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine	Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine	Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine Püsiv kortikosteroidivaba remissioon ravielse remissiooniga patsientidel
Varasem ebaõnnestunud ravi TNFi-ga	51,3%	52,1%	44,7%
Varasem ebaõnnestunud kortikosteroidravi	74,9%	71,3%	75,0%
Varasem ebaõnnestunud immunosuppressantravi	74,1%	69,5%	69,6%
Kortikosteroidide ravieelne kasutamine	45,5%	46,8%	50,3%

Lühend: TNFi = tuumori nekroosi faktori inhibiitor.

Lisaks hinnati tofatsitiniibi ohutust ja efektiivsust avatud pikaajalises jätku-uuringus (OCTAVE Open). Uuringus OCTAVE Open osalemise nõuetele vastasid patsiendid, kes lõpetasid ühe induktsioonravi uuringutest (uuring OCTAVE Induction 1 või OCTAVE Induction 2), kuid ei saavutanud kliinilist ravivastust, või patsiendid, kes lõpetasid või katkestasid säilitusravi uuringu (OCTAVE Sustain) ennetähtaegselt ravi ebaõnnestumise tõttu. Patsiendid uuringust OCTAVE Induction 1 või OCTAVE Induction 2, kes ei saavutanud kliinilist ravivastust pärast 8-nädalast osalemist uuringus OCTAVE Open, pidid lõpetama uuringus OCTAVE Open osalemise. Uuringusse OCTAVE Open kaasamiseks oli nõutav ka kortikosteroidide annuste järkjärguline vähendamine.

Induktsioonravi uuringu efektiivsusandmed (OCTAVE Induction 1 ja OCTAVE Induction 2)

Uuringute OCTAVE Induction 1 ja OCTAVE Induction 2 esmane tulemusnäitaja oli 8. nädalal remissioonis olevate patsientide osakaal ja oluline teisene tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kelle limaskesta endoskoopiline pilt oli 8. nädalal paranenud. Remissiooni määratleti kui kliinilist remissiooni (Mayo koondskoor ≤ 2 ilma individuaalse alamskooriga > 1) ja rektaalse veritsuse alamskoori 0. Limaskesta endoskoopilise pildi paranemist määratleti kui endoskoopia alamskoori 0 või 1.

Mõlemas uuringus oli võrreldes platseeboga oluliselt suuremal osal tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas ravitud patsientidest 8. nädalal remissioon, limaskesta paranenud endoskoopiline pilt ja kliiniline ravivastus, nagu näidatud tabelis 23.

Uuringukeskustes hinnatud endoskoopiliste uuringute efektiivsustulemused langesid kokku tsentraalselt läbi viidud endoskoopilistel uuringutel põhinevate hindamistulemustega.

Tabel 23. Efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal 8. nädalal (uuringud OCTAVE Induction 1 ja OCTAVE Induction 2)

	OCTAVE Induction 1			
	Tsentraalne endoskoopilise leiu hindamine		Kohalik endoskoopilise leiu hindamine	
Tulemusnäitaja	Platseebo	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas
	N = 122	N = 476	N = 122	N = 476
Remissioon ^a	8,2%	18,5% [‡]	11,5%	24,8% [‡]
Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine ^b	15,6%	31,3% [†]	23,0%	42,4%*
Limaskesta endoskoopilise pildi normaliseerumine ^c	1,6%	6,7% [‡]	2,5%	10,9% [‡]
Kliiniline ravivastus ^d	32,8%	59,9%*	34,4%	60,7%*
	OCTAVE Induction 2			
	Tsentraalne endoskoopilise leiu hindamine		Kohalik endoskoopilise leiu hindamine	
Tulemusnäitaja	Platseebo	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas
	N = 112	N = 429	N = 112	N = 429
Remissioon ^a	3,6%	16,6% [†]	5,4%	20,7% [†]
Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine ^b	11,6%	28,4% [†]	15,2%	36,4%*
Limaskesta endoskoopilise pildi normaliseerumine ^c	1,8%	7,0% [‡]	0,0%	9,1% [‡]
Kliiniline ravivastus ^d	28,6%	55,0%*	29,5%	58,0%*

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

N = analüüsitud patsientide arv.

^a Esmane tulemusnäitaja: remissiooni määratleti kui kliinilist remissiooni (Mayo skoor ≤ 2 ilma individuaalse alamskooriga > 1) ja rektaalse veritsuse alamskooriga 0.

^b Peamine teisene tulemusnäitaja: limaskesta endoskoopilise pildi paranemist määratleti kui endoskoopia alamskooriga 0 (normaalne või mitteaktiivne haigusseisund) või 1 (erüteem, vaskulaarne muster vähenenud).

^c Limaskesta endoskoopilise pildi normaliseerumist määratleti kui Mayo endoskoopia alamskooriga 0.

^d Kliinilist ravivastust määratleti kui Mayo skoori vähenemist vähemalt ≥ 3 punkti ja 30% võrra võrreldes ravielsega, millega kaasnes rektaalse veritsuse alamskooriga vähenemine vähemalt ≥ 1 punkti võrra või rektaalse veritsuse absoluutne alamskooriga 0 või 1.

Mõlemas patsientide alamrühmas, (nii patsientidel, kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga, kui ka patsientidel, kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoritega), saavutas suurem osa tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas ravitud patsiente 8. nädalal remissiooni ja limaskesta endoskoopilise pildi paranemise võrreldes platseeboga. Ravi erinevus langes kokku mõlemas alamrühmas (tabel 24).

Tabel 24. Patsientide osakaal, kes saavutasid esmased ja olulised teised efektiivsuse tulemusnäitajad 8. nädalal TNF-inhibiitoriga ravi alamrühmas (uuringud OCTAVE Induction 1 ja OCTAVE Induction 2, tsentraalne endoskoopilise leiu hindamine)

OCTAVE Induction 1		
Tulemusnäitaja	Platseebo N = 122	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas N = 476
Remissioon^a		
Kellel varasem ravi TNF-inhibiitoriga ebaõnnestus	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)
Kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga ^b	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine^c		
Kellel varasem ravi TNF-inhibiitoriga ebaõnnestus	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)
Kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga ^b	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)
OCTAVE Induction 2		
Tulemusnäitaja	Platseebo N = 112	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas N = 429
Remissioon^a		
Kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)
Kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga ^b	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine^c		
Kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)
Kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga ^b	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)

TNF = tuumori nekroosi faktor; N = analüüsitud patsientide arv.

^a Remissiooni määratleti kui kliinilist remissiooni (Mayo skoor ≤ 2 ilma individuaalse alamskooriga > 1) ja rektaalse veritsuse alamskooriga 0.

^b Hõlmas varem TNF-inhibiitoriga mitte ravitud patsiente.

^c Limaskesta endoskoopilise pildi paranemist määratleti kui endoskoopia alamskooriga 0 (normaalne või mitteaktiivne haigusseisund) või 1 (erütem, vaskulaarne muster vähenenud).

Juba kõige varasemal, 2. nädala plaanilisel uuringuviisiidil ja igal sellele järgnenud visiidiil täheldati olulisi erinevusi tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas ja platseebo raviskeemide vahel rektaalse veritsuse ja istesageduse ning osalise Mayo skoori muutuste osas võrreldes raviellega.

Säilitusravi (OCTAVE Sustain)

Patsiendid, kes lõpetasid 8 nädalat ühes induktsioonravi uuringutest ja saavutasid kliinilise ravivastuse, randomiseeriti uuesti uuringusse OCTAVE Sustain; 179 patsienti 593-st (30,2%) olid uuringu OCTAVE Sustain alustamisel remissioonis.

Uuringu OCTAVE Sustain esmane tulemusnäitaja oli remissioonis patsientide osakaal 52. nädalal. Kaks olulist teisest tulemusnäitajat olid patsientide osakaal, kelle endoskoopiline pilt oli paranenud 52. nädalal, ja patsientide osakaal, kellel oli püsiv kortikosteroidivaba remissioon nii 24. kui ka 52. nädalal, nende patsientide hulgast, kes olid remissioonis uuringu OCTAVE Sustain alguses.

Võrreldes platseeboga oli nende patsientide osakaal oluliselt suurem nii tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas kui ka tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas ravirühmas, kes saavutasid järgmised tulemusnäitajad 52. nädalal: remissioon, limaskesta endoskoopilise pildi paranemine,

limaskestast endoskoopilise pildi normaliseerumine, kliinilise ravivastuse püsimine, ravieelse remissiooniga patsientide remissioon ja ravieelse remissiooniga patsientide püsiv kortikosteroidivaba remissioon nii 24. kui ka 52. nädalal, nagu näidatud tabelis 25.

Tabel 25. Efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal 52. nädalal (OCTAVE Sustain)

Tulemusnäitaja	Tsentraalne endoskoopilise leiu hindamine			Kohalik endoskoopilise leiu hindamine		
	Platseebo N = 198	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas N = 198	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas N = 197	Platseebo N = 198	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas N = 198	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas N = 197
Remissioon ^a	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Limaskestast endoskoopilise pildi paranemine ^b	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
Limaskestast endoskoopilise pildi normaliseerumine ^c	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
Kliinilise ravivastuse püsimine ^d	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Ravieelse remissiooniga patsientide remissioon ^{a,f}	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Ravieelse remissiooniga patsientide püsiv kortikosteroidivaba remissioon nii 24. kui ka 52. nädalal ^{e,f}	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Kortikosteroidivaba remissioon patsientidel, kes võtsid ravieelselt kortikosteroide ^{a, g}	10,9%	27,7%†	27,6%†	13,9%	32,7%†	31,0%†

* p < 0,0001; ** p < 0,001; † p < 0,05, tofatsitiniib *versus* platseebo.

N = analüüsitud patsientide arv.

^a Remissiooni määratleti kui kliinilist remissiooni (Mayo skoor ≤ 2 ilma individuaalse alamskooriga > 1) ja rektaalse veritsuse alamskooriga 0.

^b Limaskestast endoskoopilise pildi paranemist määratleti kui endoskoopia alamskooriga 0 (normaalne või mitteaktiivne haigusseisund) või 1 (erütem, vaskulaarne muster vähenenud).

^c Limaskestast endoskoopilise pildi normaliseerumist määratleti kui Mayo endoskoopia alamskooriga 0.

^d Kliinilise vastuse püsimumist määratleti kui induktsioonravi uuringu (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) ravieelse Mayo skoori ≥ 3 punkti ja ≥ 30% vähenemist, millega kaasnes rektaalse alamskooriga vähenemine ≥ 1 punkti võrra või rektaalse veritsuse alamskooriga 0 või 1. Patsientidel pidi olema ravivastus säilitusravi uuringu OCTAVE Sustain alguses.

^e Püsivat kortikosteroidivaba remissiooni määratleti kui remissiooni ilma kortikosteroide võtmata vähemalt 4 nädalat enne nii 24. nädala kui ka 52. nädala visiiti.

^f N = 59 platseebo; N = 65 tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas; N = 55 tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas.

^g N = 101 platseebo; N = 101 tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas; N = 87 tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas.

Mõlemas patsientide alamrühmas (nii patsientidel, kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga, kui ka patsientidel, kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga) saavutas suurem osa nii tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas kui ka tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ravitud uuringueelse remissiooniga patsiente uuringu OCTAVE Sustain 52. nädalal järgmised tulemusnäitajad: remissioon, limaskestast endoskoopilise pildi paranemine või püsiv kortikosteroidivaba remissioon nii 24. kui ka 52. nädalal

(tabel 26). Ilma varasema ebaõnnestunud TNF-inhibiitorravita patsientide alamrühmas oli ravierinevus võrreldes platseeboga sarnane nii tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas kui ka tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas korral. Nende patsientide alamrühmas, kellel oli varasem ravi TNF-inhibiitoriga ebaõnnestunud, oli täheldatud ravierinevus võrreldes platseeboga esmaste ja oluliste teiseste tulemusnäitajate lõikes numbriliselt 9,7...16,7 protsendi võrra suurem patsientidel, kes said tofatsitiniibi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas, võrreldes nendega, kes said tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas.

Tabel 26. Patsientide osakaal, kes saavutasid esmased ja olulised teised efektiivsuse tulemusnäitajad 52. nädalal TNF-inhibiitoriga ravi alamrühmas (OCTAVE Sustain, tsentraalne endoskoopilise leiu hindamine)

Tulemusnäitaja	Platseebo N = 198	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas N = 198	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas N = 197
Remissioon^a			
Kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga ^b	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
Limaskesta endoskoopilise pildi paranemine^c			
Kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
Kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga ^b	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)
Ravieelse remissiooniga patsientide püsiv kortikosteroidivaba remissioon nii 24. kui ka 52. nädalal^d			
Kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)
Kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga ^b	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)

TNF = tuumori nekroosi faktor; N = analüüsitud patsientide arv.

^a Remissiooni määratleti kui kliinilist remissiooni (Mayo skoor ≤ 2 ilma individuaalse alamskooriga > 1) ja rektaalse veritsuse alamskooriga 0.

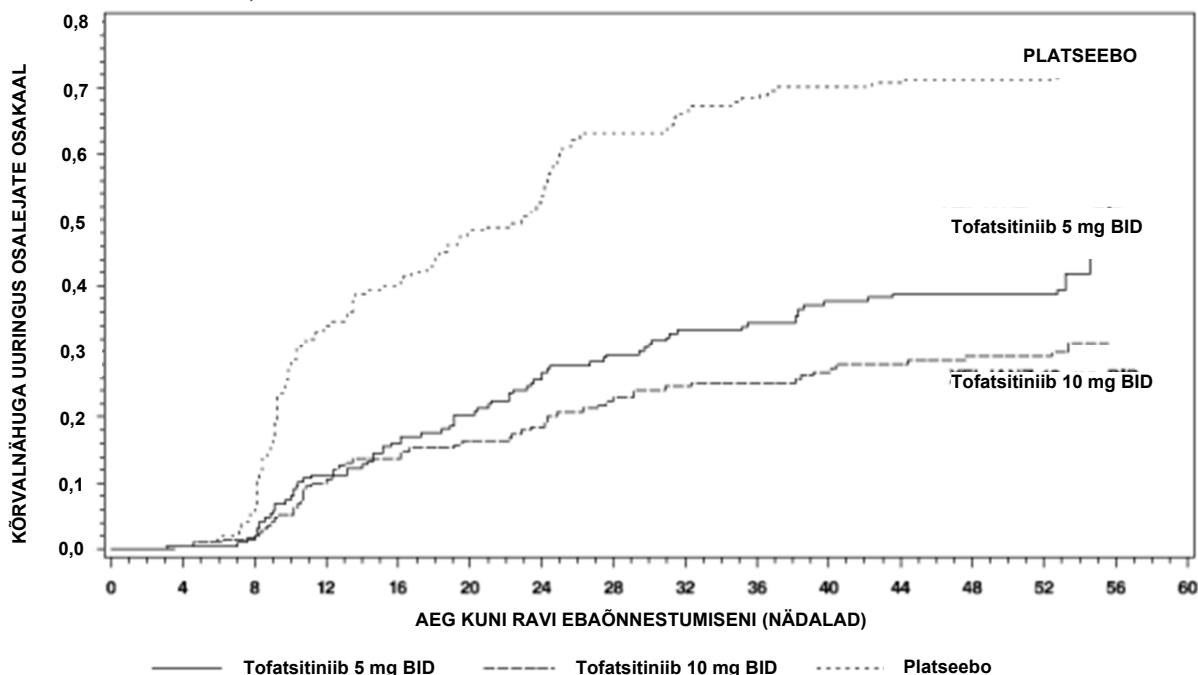
^b Hõlmas varem TNF-inhibiitoriga mitte ravitud patsiente.

^c Limaskesta endoskoopilise pildi paranemist määratleti kui endoskoopia alamskooriga 0 (normaalne või mitteaktiivne haigusseisund) või 1 (erütem, vaskulaarne muster vähenenud).

^d Püsivat kortikosteroidivaba remissiooni määratleti kui remissiooni ilma kortikosteroidide võtmata vähemalt 4 nädalat enne nii 24. nädala kui ka 52. nädala visiiti.

Ravivastuseta patsientide osakaal mõlemas tofatsitiniibi rühmas oli igas ajapunktis platseebost väiksem, seda isegi juba esimeses ravi ebaõnnestumise hindamise ajapunktis 8. nädalal, nagu näidatud joonisel 2.

Joonis 2. Aeg ravi ebaõnnestumiseni säilitusravi uuringus OCTAVE Sustain (Kaplani-Meieri kõverad)



$p < 0,0001$, tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas *versus* platseebo.

$p < 0,0001$, tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas *versus* platseebo.

BID = kaks korda ööpäevas.

Ravi ebaõnnestumist määratleti kui Mayo skoori suurenemist vähemalt ≥ 3 punkti võrra võrreldes säilitusravi uuringu eelsega, millega kaasneb rektaalse veritsuse alamskoori suurenemine ≥ 1 punkti võrra ja endoskoopia alamskoori suurenemine ≥ 1 punkti võrra, mille tagajärjel on endoskoopia absoluutne alamskoor ≥ 2 , pärast vähemalt 8-nädalast uuringuravi.

Tervise ja elukvaliteediga seotud tulemused

Induktsioonravi uuringutes (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) näitas tofatsitiniibi annus 10 mg kaks korda ööpäevas võrreldes platseeboga suuremat paranemist võrreldes ravieelsega nii füüsilise tervise komponentide koondskooris (*physical component summary*, PCS) kui ka vaimse tervise komponentide koondskooris (*mental component summary*, MCS) ja mõõdiku SF-36 kõigis kaheksas valdkonnas. Säilitusravi uuringus (OCTAVE Sustain) näitas tofatsitiniibi annus 5 mg kaks korda ööpäevas või tofatsitiniibi annus 10 mg kaks korda ööpäevas 24. nädalal ja 52. nädalal suuremat paranemise püsimumist võrreldes platseeboga nii PCS- kui ka MCS-skoorides ja mõõdiku SF-36 kõigis kaheksas valdkonnas.

Võrreldes platseeboga näitas tofatsitiniibi annus 10 mg kaks korda ööpäevas induktsioonravi uuringutes (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) 8. nädalal suuremat paranemist võrreldes ravieelsega nii põletikulise soolehaiguse (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) (soole sümptomid, süsteemne funktsioon, emotsionaalne funktsioon ja sotsiaalne funktsioon) koondskooris ja kõigi nelja valdkonna skoorides. Võrreldes platseeboga näitas tofatsitiniibi annus 5 mg kaks korda ööpäevas või tofatsitiniibi annus 10 mg kaks korda ööpäevas säilitusravi uuringus (OCTAVE Sustain) 24. nädalal ja 52. nädalal suuremat paranemise säilitamist nii IBDQ koondskooris kui ka kõigi nelja valdkonna skoorides.

Võrreldes platseeboga täheldati paranemist nii induktsioon- kui ka säilitusravi uuringutes ka Euroopa elukvaliteedi küsimustiku EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) skoorides ning tööjõudluse ja igapäevategevustega toimetuleku halvenemise küsimustiku (*Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI-UC) erinevates valdkondades.

Avatud jätku-uuring (OCTAVE Open)

Patsiendid, kes ei saavutanud kliinilist ravivastust ühes induktsioonravi uuringutest (OCTAVE Induction 1 või OCTAVE Induction 2) pärast 8-nädalast ravi tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas, lubati osalema avatud jätku-uuringus (OCTAVE Open). Pärast täiendavat 8-nädalast ravi tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas uuringus OCTAVE Open saavutasid 53% (154/293) patsientidest kliinilise ravivastuse ja 14% (42/293) patsientidest saavutasid remissiooni.

Ühes induktsioonravi uuringutest (OCTAVE Induction 1 või OCTAVE Induction 2) tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas ravivastuse saavutanud patsientidel, kellel aga ravi ebaõnnestus pärast annuse vähendamist tofatsitiniibi annusele 5 mg kaks korda ööpäevas või pärast ravi katkestamist uuringus OCTAVE Sustain (st olid randomiseeritud platseeborühma), suurendati tofatsitiniibi annust uuringus OCTAVE Open annusele 10 mg kaks korda ööpäevas. Pärast 8-nädalast ravi tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas uuringus OCTAVE Open saavutati remissioon 35% (20/58) patsientidest, kes said uuringus OCTAVE Sustain tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, ja 40% (40/99) patsientidest, kellel uuringus OCTAVE Sustain manustamine katkestati. Uuringus OCTAVE Open saavutasid vastavalt 52% (25/48) ja 45% (37/83) neist patsientidest 12. kuul remissiooni.

Lisaks püsis remissioon uuringu OCTAVE Open 12. kuul 74% (48/65) neist tofatsitiniibi annuses 5 mg saanud patsientidest, kes saavutasid remissiooni uuringu OCTAVE Sustain lõpuks kas tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas või tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada tofatsitiniibiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta juveniilse idiopaatilise artriidi teiste haruldasemate tüüpide ja haavandilise koliidi näidustuste korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja juveniilne PsA

Tofatsitiniibi III faasi programm koosnes JIA puhul ühest lõpetatud III faasi uuringust (uuring JIA-I [A3921104]) ja ühest pooleliolevast pikaajalisest jätku-uuringust (A3921145). Uuringutesse kaasati järgmised JIA alamrühmad: kas RF+ või RF– polüartriidi, edasiarenenud oligoartriidi või süsteemse JIA-ga patsiendid, kellel oli aktiivne artriit ja puudusid sel ajal süsteemsed sümptomid (viidatakse kui pJIA andmekogumile) ning kaks eraldi alamrühma patsientidega, kellel oli juveniilne PsA ja entesiidiga seotud artriit (*enthesitis-related arthritis*, ERA). Polüartikulaarse kuluga JIA-ga (pJIA) patsientide efektiivsuse hindamise populatsiooni kaasati ainult kas RF+ või RF– polüartriidi või edasiarenenud oligoartriidiga patsientide alamrühmad. Aktiivse artriidiga süsteemse JIA-ga patsientide alamrühmas, kus osalenutel puudusid sel ajal süsteemsed sümptomid, olid tulemused ebaselged. Juveniilse PsA-ga patsiendid kaasati eraldi efektiivsuse alamrühma. ERA-ga patsiente efektiivsuse analüüsi ei kaasatud.

Kõik uuringusse JIA-I sobivad patsiendid said 18 nädala jooksul (eelperiood) avatult tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablette kaks korda ööpäevas või samaväärset, kehakaalul põhinevat tofatsitiniibi suukaudset lahust kaks korda ööpäevas. Patsiendid, kes saavutasid avatud faasi lõpuks JIA osas vähemalt ACR30 ravivastuse, randomiseeriti (1 : 1) saama 26-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga faasis kas toimeaine tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablette / suukaudset lahust või platseebot. Patsiendid, kes ei saavutanud avatud eelperioodi lõpuks JIA osas ACR30 ravivastust või kellel tekkis üks haiguse ägenemise episood mis tahes ajal, lõpetasid uuringus osalemise. Kokku registreeriti avatud eelperioodi 225 patsienti. Neist 173 (76,9%) patsienti sobisid randomiseerimiseks topeltpimedasse faasi ja saama kas toimeaine tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablette / samaväärset, kehakaalul põhinevat suukaudset lahust kaks korda ööpäevas (n = 88) või platseebot (n = 85). Topeltpimedas faasis manustasid 58 (65,9%) patsienti tofatsitiniibi rühmas ja 58 (68,2%) patsienti platseeborühmas MTX-i (see oli uuringuplaani kohaselt lubatud, kuid mitte nõutav).

Uuringu topeltpimedasse faasi randomiseeriti 133 pJIA-ga [RF+ või RF– polüartriidi või edasiarenenud oligoartriidiga] ja 15 juveniilse PsA-ga patsienti ning allpool esitatud efektiivsuse analüüs hõlmab ka nende andmeid.

Nähud ja sümptomid

Uuringus JIA-I tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablette või samaväärset, kehakaalul põhinevat tofatsitiniibi suukaudset lahust kaks korda ööpäevas manustanud patsientidel oli 44. nädalaks esinenud haiguse ägenemist oluliselt väiksemal osal patsientidest võrreldes platseebot saanud patsientidega. Oluliselt suurem osa pJIA-ga patsientidest, kes manustasid tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablette või samaväärset, kehakaalul põhinevat tofatsitiniibi suukaudset lahust kaks korda ööpäevas, saavutasid 44. nädalaks JIA ACR30, 50 ja 70 ravivastuse võrreldes platseebot saanud patsientidega (tabel 27).

Haiguse ägenemise esinemine ja JIA ACR30/50/70 tulemused näitasid tofatsitiniibi 5 mg (manustatuna kaks korda ööpäevas) paremust võrreldes platseeboga nii RF+ polüartriidi, RF– polüartriidi, edasiarenenud oligoartriidi ja jPsA JIA alamtüüpide puhul ning olid kooskõlas kogu uuringupopulatsioonis täheldatuga.

Haiguse ägenemise esinemine ja JIA ACR30/50/70 tulemused näitasid tofatsitiniibi 5 mg (manustatuna kaks korda ööpäevas) paremust võrreldes platseeboga nendel pJIA-ga patsientidel, kes said 1. päeval tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas ja kasutasid samaaegselt MTX-i [n = 101 (76%)], ja nendel, kes said tofatsitiniibi monoterapiat [n = 32 (24%)]. Lisaks näitasid haiguse ägenemise esinemine ja JIA ACR30/50/70 tulemused tofatsitiniibi 5 mg (manustatuna kaks korda ööpäevas) paremust ka pJIA-ga patsientide puhul, keda oli varem ravitud bioloogiliste haigusi modifitseerivate reumavastaste ravimitega (bHMR) [n = 39 (29%)] ja keda ei olnud varem bHMR-idega ravitud [n = 94 (71%)].

Uuringu JIA-I avatud eelperioodi 2. nädalal saavutas 45,03% pJIA-ga patsientidest JIA ACR30 ravivastuse.

Tabel 27. Esmased ja teised tulemusnäitajad pJIA-ga patsientidel 44. nädalal* uuringus JIA-I (kõik p-väärtused < 0,05)

Esmane tulemusnäitaja (I tüüpi vea suhtes kontrollitud)	Ravirühm	Esinemismäär	Erinevus (%) võrreldes platseeboga (95% CI)
Haiguse ägenemise esinemine	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (N = 67)	28%	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Platseebo (N = 66)	53%	
Teised tulemusnäitajad (I tüüpi vea suhtes kontrollitud)	Ravirühm	Ravivastuse määr	Erinevus (%) võrreldes platseeboga (95% CI)
JIA ACR30	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (N = 67)	72%	24,7 (8,50; 40,8)
	Platseebo (N = 66)	47%	
JIA ACR50	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (N = 67)	67%	20,2 (3,72; 36,7)
	Platseebo (N = 66)	47%	
JIA ACR70	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (N = 67)	55%	17,4 (0,65; 34,0)
	Platseebo (N = 66)	38%	
Teisene tulemusnäitaja (I tüüpi vea suhtes kontrollitud)	Ravirühm	Vähimruutude keskmine (SEM)	Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)
CHAQ-i puude indeksi väärtuse muutus võrreldes topeltpimedada faasi uuringueelsete näitajatega	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (N = 67; n = 46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Platseebo (N = 66; n = 31)	0,00 (0,04)	

ACR = Ameerika Reumatoloogiakolledž (American College of Rheumatology); CHAQ = lapsea tervise hindamise küsimustik (*childhood health assessment questionnaire*); CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); n = nende patsientide arv, kelle kohta oli visiidil tähelepanekuid; N = patsientide koguarv; JIA = juveniilne idiopaatiline artriit; SEM = keskvaatuse standardviga (*standard error of the mean*)

* 26-nädalane topeltpime faas algab randomiseerimise päeval ja jätkub 18. kuni 44. nädalani.

Tulemusnäitajaid, mille puhul on I tüüpi vea suhtes kontrollitud, analüüsiti selles järjekorras: haiguse ägenemine, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ-i puude indeks.

Uuringu JIA-I topeltpimedada faasis täheldati 24. nädalal ja 44. nädalal pJIA-ga patsientidel, kes manustasid suukaudset lahust 5 mg kaks korda päevas või samaväärset, kehakaalul põhinevat annust kaks korda ööpäevas, kõigi JIA ACR ravivastuse komponentide puhul suuremat paranemist võrreldes avatud faasi eelsete näitajatega (1. päev) kui platseebot saanud patsientidel.

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Uuringus JIA-I hinnati füüsilise funktsiooni muutusi CHAQ-i puude indeksiga. CHAQ-i puude indeksi keskmine muutus võrreldes topeltpimedada faasi uuringueelsete näitajatega oli 44. nädalal pJIA-ga patsientidel, kes manustasid tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablette kaks korda ööpäevas või võrdväärset, tofatsitiniibi suukaudse lahuse kehakaalul põhinevat annust kaks korda ööpäevas, oluliselt väiksem kui platseebot saanud patsientidel (tabel 27). CHAQ-i puude indeksi skoori keskmine muutus võrreldes topeltpimedada faasi eelsete väärtustega näitas tofatsitiniibi 5 mg (manustatuna kaks korda ööpäevas) paremust võrreldes platseeboga nii RF+ polüartriidi, RF-

polüartriidi, edasiarenenud oligoartriidi kui ka jPsA JIA alamtüüpide puhul ja oli kooskõlas kogu uuringupopulatsioonis täheldatuga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tofatsitiniibi FK-profiili iseloomustab kiire imendumine (plasma tippkontsentratsioon saavutatakse 0,5...1 tunniga), kiire eritumine (poolväärtusaeg ~3 tundi) ning annusest sõltuv süsteemse ekspositsiooni suurenemine. Tasakaalukontsentratsioonid saavutatakse 24...48 tunniga ning kaks korda ööpäevas manustamisel on akumulatsioon väga väike.

Imendumine ja jaotumine

Tofatsitiniib on hästi imenduv ja selle suukaudne biosaadavus on 74%. Tofatsitiniibi koosmanustamine kõrge rasvasisaldusega toiduga ei tekitanud muudatusi AUC-s, C_{max} aga vähenes 32%. Kliinilistes uuringutes manustati tofatsitiniibi kas koos söögiga või ilma.

Pärast intravenooset manustamist on jaotusruumala 87 l. Ligikaudu 40% tsirkuleerivast tofatsitiniibist on seotud plasmavalkudega. Tofatsitiniib seondub peamiselt albumiiniga ega näi seonduvat alfa1-happe glükoproteiiniga. Tofatsitiniib jaotub ühtlaselt punaste vereliblede ja plasma vahel.

Biotransformatsioon ja eritumine

Tofatsitiniibi kliirensimehhanismid toimivad ligikaudu 70% ulatuses maksa ainevahetuse ning 30% ulatuses lähteravimi renaalse eritumise kaudu. Tofatsitiniibi ainevahetust vahendab peamiselt CYP3A4, vähesel määral ka CYP2C19. Inimestega läbiviidud radioloogiliselt märgistatud uuringus moodustas üle 65% tsirkuleerivast üldradioaktiivsusest toimeaine muutumata kujul, ülejäänud 35% moodustasid 8 metaboliiti, igapäev neist alla 8% üldradioaktiivsusest. Kõiki metaboliite on täheldatud loomaliikidel ning arvatavalt on neil JAK1/3 inhibeerimisel tofatsitiniibiga võrreldes väiksem kui 10-kordne võime. Inimproovide puhul ei esinenud tõendeid stereokonversiooni kohta. Tofatsitiniibi farmakoloogiline aktiivsus omistatakse lähtemolekulile. *In vitro* andmetel on tofatsitiniib MDR1, kuid mitte rinnavähi resistentse valgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP), OATP1B1/1B3 või OCT1/2 substraat.

Farmakokineetilised toimed patsientidel

CYP ensüümide ensümaatilise aktiivsuse on RA patsientidel kroonilise põletiku tõttu vähenenud. RA patsientidel tofatsitiniibi suukaudne kliirens ajas ei muutunud, näidates, et tofatsitiniib ei normaliseeri CYP ensüümide aktiivsust.

Populatsiooni FK analüüs RA patsientidel näitas, et tofatsitiniibi süsteemse ekspositsioon (AUC) äärmuslike kehakaalude (40 kg, 140 kg) juures oli sarnane (kõikumine 5%) 70 kg kehakaaluga patsiendi omale. Eakatel 80-aastastel patsientidel oli hinnanguliselt alla 5% kõrgem AUC kui keskmisel 55-aasta vanusel. Naistel oli hinnanguliselt 7% madalam AUC kui meestel. Lisaks näitavad olemasolevad andmed, et tofatsitiniibi AUC ei erinenud eriti valgete, mustanahaliste ja asiaatidest patsientide puhul. Täheldati ligikaudset lineaarset suhet kehakaalu ja jaotusruumala vahel, mis tähendas kõrgemat tipp- (C_{max}) ja madalamat miinimum- (C_{min}) kontsentratsiooni väiksema kehakaaluga patsientide puhul. Seda erinevust ei peetud aga kliiniliselt oluliseks. Patsientidevaheline varieeruvus (protsentuaalne variatsioonikoefitsient) tofatsitiniibi AUC-s on hinnanguliselt u 27%.

Aktiivse PsA, mõõduka kuni raske haavandilise koliidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientide populatsiooni FK-analüüsi tulemused olid kooskõlas RA patsientide analüüsitulemustega.

Neerukahjustus

Kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min), keskmise (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) neerukahjustusega uuringus osalejatel oli vastavalt 37%, 43% ja 123% kõrgem AUC võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatega (vt lõik 4.2).

Lõpufaasi neeruhaigusega (*end-stage renal disease*, ESRD) uuringus osalejatel oli dialüüsi osa tofatsitiniibi kogukliirensisse suhteliselt väike. Pärast üht 10 mg annust oli ESRD uuringus osalejate keskmine AUC mitte-dialüüsi päeval mõõdetuna ligikaudu 40% (90% usaldusvahemikud: 1,5...95%) kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatel. Kliinilistes uuringutes ei hinnatud tofatsitiniibi kasutamist patsientidel, kelle algtaseme kreatiniini kliirens (hinnatud Cockcrofti-Gaulti võrrandiga) oli alla 40 ml/min (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Kerge (Child-Pugh A) ja keskmise (Child-Pugh B) maksakahjustusega uuringus osalejatel oli normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega võrreldes vastavalt 3% ja 65% kõrgem AUC. Kliinilistes uuringutes ei hinnatud tofatsitiniibi kasutamist raske maksakahjustusega uuringus osalejatel (Child-Pugh C) (vt lõigud 4.2 ja 4.4) ega B- või C-hepatiidi suhtes positiivsetel patsientidel.

Koostoimed

Tofatsitiniib ei ole CYP-ide (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4) inhibiitor ega indutseerija ja ei ole uridiin-5'-difosfaatglükuronosüüli transferaaside (UGT) (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7) inhibiitor. Kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ei ole tofatsitiniib MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ega MRP inhibiitor.

Toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja õhukese polümeerikattega tablettide ravimvormide farmakokineetiline võrdlus

Tofatsitiniibi 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide manustamisel üks kord ööpäevas ja tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablettide manustamisel kaks korda ööpäevas täheldati ühesugust farmakokineetikat (AUC ja C_{max}).

Lapsed

Farmakokineetika juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel

Populatsiooni farmakokineetika analüüs, mis põhines nii tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablettide (manustatuna kaks korda ööpäevas) kui ka tofatsitiniibi võrdväärse suukaudse lahuse kehakaalul põhineva annuse (manustatuna kaks korda ööpäevas) manustamise tulemustel, näitas, et JIA-ga patsientide kehakaalu vähenemise korral tofatsitiniibi kliirens aeglustus ja jaotusruumala vähenes. Olemasolevad andmed näitasid, et puudusid east, rassist, soost, patsiendi tüübist või haiguse uuringueelsest raskusastmest olenevad kliiniliselt olulised erinevused tofatsitiniibi ekspositsioonis (AUC). Patsientidevaheline varieeruvus (protsentuaalne variatsioonikoefitsient) tofatsitiniibi AUC-s on hinnanguliselt ligikaudu 24%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid immuun- ja hematopoeetilistele süsteemidele, mille põhjuseks peetakse tofatsitiniibi farmakoloogilisi omadusi (JAK inhibitsiooni). Kliiniliselt olulistes annustes täheldati immunosupressiooni teiseid toimeid, nt bakteriaalseid ja viirusinfektsioone ning lümfoomi. Lümfoomi täheldati 3-l 8-st täiskasvanud ahvist tofatsitiniibi 6- või 3-kordsel kliinilise ekspositsiooni tasemel (seundumata AUC inimestel annuses 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas) ning 0-l 14-st noorest ahvist 5- või 2,5-kordsel kliinilise ekspositsiooni tasemel (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas). Lümfoomi osas oli ahvide ekspositsioon kõrvaltoimete mittetäheldamise tasemel (*no observed adverse effect level*, NOAEL) ligikaudu 1- või 0,5-kordsel kliinilise ekspositsiooni tasemel (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas). Teised leiud annustel, mis ületasid inimeste ekspositsiooni, hõlmasid toimeid hepaatilisele ja gastrointestinaalsele süsteemile.

Tofatsitiniib ei ole rea *in vitro* ja *in vivo* geenimutatsioonide ja kromosoomihälvete katsete alusel mutageenne ega genotoksiline.

Tofatsitiniibi kantserogeenset potentsiaali hinnati 6-kuulises rasH2 transgeenses hiire kantserogeensuse uuringus ja 2-aastases roti kantserogeensuse uuringus. Tofatsitiniib ei olnud hiirtele kantserogeenne kogustes, mis ületasid kuni 38 või 19 korda kliinilise ekspositsiooni taseme (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas). Rottidel täheldati healoomulisi munandite interstitsiaalseid (Leydigi) rakutuumoreid; healoomulisi Leydigi rakutuumoreid rottidel ei seostata Leydigi rakutuumorite riskiga inimestel. Emastel rottidel täheldati kliinilise ekspositsiooni taset (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas) kuni 83 või 41 korda ja rohkem ületavates kogustes hibernoome (pruuni rasvkoe maliigsust). Emastel rottidel täheldati kliinilise ekspositsiooni taset (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas) 187 või 94 korda ületavates kogustes healoomulisi tümoome.

Tofatsitiniib leiti olevat rottidele ja küülikutele teratogeenne ning see mõjutab emaste rottide fertiilsust (vähenenud tiinuse määr; kollakeha, implanteerimiskohtade ja elujõuliste loodete vähenemine; varaste resorptsioonide arvu tõus), poegimist ning sünnielset ja -järgset arengut. Tofatsitiniib ei mõjutanud isaste loomade fertiilsust, sperma liikuvust ega sperma kontsentratsiooni. Tofatsitiniib eritus lakteerivatel rottidel emapiima kontsentratsioonidel, mis ületavad ligikaudu 2-kordselt seerumi kontsentratsiooni 1...8 tundi pärast annustamist. Noortel rottidel ja ahvidel tehtud uuringutes puudusid isas- ja emasloomadel tofatsitiniibiga seostatavad toimed luu arengule ekspositsioonidel, mis olid sarnased inimestel heaks kiidetud annustega.

Noorloomadega tehtud uuringutes ei täheldatud tofatsitiniibiga seotud leide, mis näitaksid laste suuremat tundlikkust võrreldes täiskasvanutega. Noorte rottide fertiilsusuuringus ei leitud tõendeid arengutoksilisuse kohta ega toimeid suguküpsuse saamisele ja pärast suguküpsuse saamist ei täheldatud tõendeid reproduktsioonitoksilisuse kohta (paaritumine ja fertiilsus). Ühekuulises uuringus noortel rottidel ja 39-nädalases uuringus noortel ahvidel täheldati tofatsitiniibiga seostatavaid toimeid immuunsusega seotud ja hematoloogilistele parameetritele, mis olid kooskõlas JAK1/3 ja JAK2 inhibeerimisega. Need toimed olid pöörduvad ja kooskõlas samade ekspositsioonide korral täiskasvanud loomadel täheldatutega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos
laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos
magneesiumstearaat

Tableti kate

hüpromelloos 6cP (E464)
titaandioksiid (E171)
laktoosmonohüdraat
makrogool 3350
triatsetiin
FD&C sinine nr 2 / indigokarmiin alumiiniumlakk (E132) (ainult 10 mg tugevus)
FD&C sinine nr 1 / briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133) (ainult 10 mg tugevus)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

HDPE pudelid ränigeeliga desikandi ja lapsekindla polüpropüleenist sulguriga, mis sisaldavad 60 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiiniumfooliumist / PVC alumiiniumfooliumist blistrid, mis sisaldavad 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 56, 112 või 182 õhukese polümeerikattega tabletti.

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

HDPE pudelid ränigeeliga desikandi ja lapsekindla polüpropüleenist sulguriga, mis sisaldavad 60 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiiniumfooliumist / PVC alumiiniumfooliumist blistrid, mis sisaldavad 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 56, 112 või 182 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. märts 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 4. märts 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab tofatsitiniibtsitraati, mis vastab 11 mg tofatsitiniibile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 152,23 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Roosad ovaalsed tabletid ligikaudsete keskmiste mõõtmetega 10,8 mm × 5,5 mm × 4,4 mm (pikkus korda laius korda paksus); tableti serva ühte otsa on puuritud süvend ja tableti ühel küljel on märgistus „JKI 11“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Tofatsitiniib kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, kes ei talu üht või mitut haigust modifitseerivat antireumaatilist ravimit või kelle ravivastus neile oli ebapiisav (vt lõik 5.1). Tofatsitiniibi võib kasutada monoteraapiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui ravi metotreksaadiga on sobimatu (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Psoriaatiline artriit

Tofatsitiniib kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutele, kelle ravivastus eelnevale ravile haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega on olnud ebapiisav või ravi suhtes on esinenud talumatus (vt lõik 5.1).

Anküloseeriv spondüliit

Tofatsitiniib on näidustatud aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle ravivastus tavapärasele ravile on olnud ebapiisav.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemusi selliste haigusseisundite diagnoosimises ja ravis, milleks tofatsitiniib on näidustatud.

Annustamine

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja anküloseeriv spondüliit

Soovitatav annus on üks 11 mg toimeainet prolongeeritud vabastav tablett üks kord ööpäevas, mida ei tohi ületada.

Kasutamisel koos MTX-iga ei ole annuse kohandamine vajalik.

Teave ülemineku kohta tofatsitiniibi õhukese polümeerikattega tablettidelt tofatsitiniibi toimeainet prolongeeritud vabastavatele tablettidele ja vastupidi vt tabel 1.

Tabel 1. Üleminek tofatsitiniibi õhukese polümeerikattega tablettidelt tofatsitiniibi toimeainet prolongeeritud vabastavatele tablettidele ja vastupidi

Üleminek tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablettidelt tofatsitiniibi 11 mg toimeainet prolongeeritud vabastavatele tablettidele ja vastupidi ^a	Tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablette manustatuna kaks korda ööpäevas ja tofatsitiniibi 11 mg toimeainet prolongeeritud vabastavaid tablette manustatuna üks kord ööpäevas võib omavahel vahetada järgmisel päeval pärast emma-kumma viimase annuse manustamist.
--	--

^a Toimeainet prolongeeritud vabastava ja õhukese polümeerikattega ravimvormi farmakokineetika võrdlus vt lõik 5.2.

Manustamise katkestamine ja lõpetamine

Ravi tofatsitiniibiga tuleb katkestada raske infektsiooni tekkimisel kuni infektsiooni nähtude kadumiseni.

Manustamise katkestamine võib olla vajalik annusega seotud laboratoorsete analüüside kõrvalekallete puhul, sh lümfopenia, neutropeenia ja aneemia korral. Nagu kirjeldatud alltoodud tabelites 2, 3 ja 4, sõltuvad manustamise ajutise katkestamise või täieliku lõpetamise soovitusel laboratoorsete analüüside kõrvalekallete raskusest (vt lõik 4.4).

Manustamist ei ole soovitatav alustada patsientidel, kelle lümfotsüütide absoluutarv (*Absolute Lymphocyte Count*, ALC) on alla 750 raku mm³ kohta.

Tabel 2. Väike lümfotsüütide absoluutarv

Väike lümfotsüütide absoluutarv (ALC) (vt lõik 4.4)	
Laboratoorne väärtus (rakku mm ³ kohta)	Soovitus
ALC on suurem kui või võrdne 750-ga	Annust mitte muuta.
ALC 500...750	Juhul kui ALC vähenemine sellesse vahemikku on püsiv (rutiinse analüüsi tulemused on 2 korda järjest selles vahemikus), tuleb tofatsitiniib 11 mg toimeainet prolongeeritud vabastavate tablettide manustamine katkestada. Kui ALC on üle 750, tuleb ravi jätkata nii nagu kliiniliselt asjakohane.
ALC alla 500	Kui laboratoorne väärtus on kinnitatud 7 päeva jooksul toimunud kordusanalüüsiga, tuleb manustamine katkestada.

Manustamist ei ole soovitatav alustada patsientidel, kelle neutrofiilide absoluutarv (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) on alla 1000 raku mm³ kohta.

Tabel 3. Väike neutrofiilide absoluutarv

Väike neutrofiilide absoluutarv (ANC) (vt lõik 4.4)	
Laboratoorne väärtus (rakku mm³ kohta)	Soovitus
ANC üle 1000	Annust mitte muuta.
ANC 500...1000	Juhul kui ANC vähenemine sellesse vahemikku on püsiv (rutiinse analüüsi tulemused on 2 korda järjest selles vahemikus), tuleb 11 mg tofatsitiniibi toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide manustamine katkestada. Kui ANC on üle 1000, tuleb ravi jätkata nii nagu kliiniliselt asjakohane.
ANC alla 500	Kui laboratoorne väärtus on kinnitatud 7 päeva jooksul toimunud kordusanalüüsiga, tuleb manustamine katkestada.

Manustamist ei ole soovitatav alustada patsientidel, kelle hemoglobiini väärtus on alla 9 g/dl.

Tabel 4. Madal hemoglobiini väärtus

Madal hemoglobiini väärtus (vt lõik 4.4)	
Laboratoorne väärtus (g/dl)	Soovitus
Langus vähem kui või kuni 2 g/dl ning väärtus kõrgem kui või võrdne 9,0 g/dl	Annust mitte muuta.
Langus rohkem kui 2 g/dl või väärtus madalam kui 8,0 g/dl (kinnitatud kordusanalüüsidega)	Manustamine tuleb katkestada kuni hemoglobiini väärtuste normaliseerumiseni.

Koostoimed

Tofatsitiniibi ööpäevast koguannust tuleb vähendada poole võrra patsientidel, kes saavad tsütokroom (CYP) P450 3A4 tugevatoimelisi inhibiitoreid (nt ketokonasool), ja patsientidel, kes saavad samaaegselt ühte või mitut ravimpreparaati, mille tulemusena tekib nii CYP3A4 mõõdukas pärstus kui ka CYP2C19 tugev pärstus (nt flukonasool) (vt lõik 4.5), järgmiselt.

- Tofatsitiniibi annust tuleb vähendada 5 mg õhukese polümeerikattega tabletini üks kord ööpäevas patsientidel, kes saavad 11 mg toimeainet prolungeeritult vabastava tableti üks kord ööpäevas.

Ravi lõpetamine anküloseeriva spondüliidi korral

Olemasolevad andmed näitavad, et anküloseeriva spondüliidi kliinilist paranemist täheldatakse 16 nädala jooksul alates tofatsitiniibiga ravi alustamisest. Kui patsiendil ei ole selle aja jooksul kliinilist paranemist ilmnenu, tuleb ravi jätkamist hoolikalt uuesti kaaluda.

Erirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Andmed kasutamise kohta 75-aastastel ja vanematel patsientidel on piiratud. 65-aastastel ja vanematel patsientidel kasutamise kohta vt lõik 4.4.

Maksakahjustus

Tabel 5. Annuse kohandamine maksakahjustuse korral

Maksakahjustuse raskusaste	Klassifikatsioon	Erineva tugevusega tablettide annuste kohandamine maksakahjustuse korral
Kerge	Child-Pugh A	Annust ei ole vaja kohandada.
Mõõdukas	Child-Pugh B	Annust tuleb vähendada ühe 5 mg õhukese polümeerikattega tabletini üks kord ööpäevas, kui näidustatud annus normaalse maksafunktsiooni korral on üks 11 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).
Raske	Child-Pugh C	Tofatsitiniibi ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Tabel 6. Annuse kohandamine neerukahjustuse korral

Neerukahjustuse raskusaste	Kreatiini kliirens	Erineva tugevusega tablettide annuste kohandamine neerukahjustuse korral
Kerge	50...80 ml/min	Annust ei ole vaja kohandada.
Mõõdukas	30...49 ml/min	Annust ei ole vaja kohandada.
Raske (sh hemodialüüsi saavad patsiendid)	< 30 ml/min	Annust tuleb vähendada ühe 5 mg õhukese polümeerikattega tabletini üks kord ööpäevas, kui näidustatud annus normaalse neerufunktsiooni korral on üks 11 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsiendid peavad jätkama vähendatud annusega ka pärast hemodialüüsi (vt lõik 5.2).

Lapsed

Tofatsitiniibi toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni alla 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tofatsitiniibi võetakse suukaudselt, koos toiduga või ilma.

Kogu annuse nõuetekohaseks manustamiseks tuleb 11 mg tofatsitiniibi toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid võtta tervelt. Neid ei tohi purustada, poolitada ega närida.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Aktiivne tuberkuloos (TB), rasked infektsioonid, nt sepsis, või oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).
- Raske maksakahjustus (vt lõik 4.2).
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tofatsitiniibi tohib kasutada ainult siis, kui järgmistele kriteeriumitele vastavatel patsientidel teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole:

- 65-aastased ja vanemad;
- patsiendid, kellel on anamneesis aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus või kellel on muud kardiovaskulaarsed riskitegurid (nt praegused või varasemad pikaajalised suitsetajad);
- pahaloomuliste kasvajate riskiteguritega patsiendid (nt praegune pahaloomuline kasvaja või selle olemasolu anamneesis).

Kasutamine 65-aastastel ja vanematel patsientidel

Arvestades tõsiste infektsioonide, müokardiinfarkti, pahaloomuliste kasvajate ja mis tahes põhjusel suuremise suurenenud riski tofatsitiniibi kasutamisel 65-aastastel ja vanematel patsientidel, tohib tofatsitiniibi nendel patsientidel kasutada ainult siis, kui teisi sobivad ravivõimalusi ei ole (vt lisateave allpool lõikudes 4.4 ja 5.1).

Kombinatsioon teiste raviviisidega

Tofatsitiniibi ei ole uuritud ning selle kasutamist tuleb vältida kombinatsioonis bioloogiliste ravimitega, nt TNF-antagonistide, interleukiin (IL)-1R antagonistide, IL-6R antagonistide ja CD20 vastaste monoklonaalsete antikehadega, IL-17 antagonistide, IL-12/IL-23 antagonistide, integriinivastaste ravimitega, selektiivsete kostimulatsiooni modulaatorite ja tugevatoimeliste immunosupressantide, nt asatiopriini, 6-merkaptopuriini, tsüklosporiini ja takroliimusega, kuna need võivad suurendada immunosupressiooni ja infektsiooniohtu.

RA kliinilistes uuringutes esines tofatsitiniibi kooskasutamisel MTX-iga kõrvaltoimeid sagedamini kui tofatsitiniibi monoterapia korral.

Tofatsitiniibi kliinilistes uuringutes ei ole uuritud tofatsitiniibi kasutamist kombinatsioonis fosfodiesteras-4 inhibiitoritega.

Venoosne trombemboolia (VTE)

Tofatsitiniibi võtvatel patsientidel on täheldatud raskeid VTE juhte, sealhulgas kopsuembooliat (pulmonaalne emboolia, PE), sh mõned letaalse lõppega, ja süvaveenitromboosi (SVT). Randomiseeritud, müügiloo saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibi puhul annusest sõltuvat VTE riski suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Uuringu raames tehtud *post hoc* esimeses analüüsis teadaolevate VTE riskiteguritega patsientide andmetega täheldati, et järgnevate VTE juhtude esinemissagedus oli suurem nendel tofatsitiniibiga ravitud patsientidel, kellel pärast 12-kuulist ravi oli D-dimeeride sisaldus ≥ 2 korda üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN), võrreldes patsientidega, kellel D-dimeeride sisaldus oli $< 2 \times$ ULN. Juhtude esinemissageduse suurenemist ei täheldatud TNF-i inhibiitoriga ravitud patsientidel. Tõlgendamist piirab VTE juhtude vähesus ja D-dimeeride analüüsi piiratud kättesaadavus (hinnati ainult uuringu alguses, 12. kuul ja uuringu lõpus). Kõigi ravirühmade nendel patsientidel, kellel uuringu ajal VTE juhte ei esinenud, oli D-dimeeride keskmine sisaldus 12. kuul oluliselt vähenenud võrreldes uuringu algusega. Kuid ligikaudu 30% patsientidest, kellel järgnevaid VTE juhte ei esinenud, täheldati 12. kuul D-dimeeride sisaldust $\geq 2 \times$ ULN, mis näitab D-dimeeride määramise piiratud spetsiifilisust selles uuringus.

Kardiovaskulaarsete või pahaloomuliste kasvajate riskiteguritega (vt ka lõik 4.4 „Tõsised kardiovaskulaarsed tüsistused“ ja „Pahaloomulised kasvajad“) patsientidel tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole.

Patsientidel, kellel on muud VTE riskitegurid peale tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste või pahaloomuliste kasvajate riskitegurite, tuleb tofatsitiniibi kasutada ettevaatusega. VTE riskitegurite (v.a tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste või pahaloomuliste kasvajate riskitegurid) hulka kuuluvad varasem VTE, ulatuslik kirurgiline operatsioon, liikumatus, kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide või hormoonasendusravi kasutamine, pärilik hüübimishäire. Ravi ajal tofatsitiniibiga peab patsiente regulaarselt hindama VTE riski muutumise suhtes.

Reumatoidartriidi ja teadaolevate VTE riskiteguritega patsientidel tuleb kaaluda D-dimeeride sisalduse analüüsi tegemist ligikaudu 12 kuud pärast ravi alustamist. Kui D-dimeeride analüüsi tulemus on $\geq 2 \times \text{ULN}$, tuleb enne otsuse tegemist ravi jätkamise kohta tofatsitiniibiga kindlaks teha, et ravist saadav kliiniline kasu on suurem kui riskid.

VTE nähtude ja sümptomitega patsiendid vajavad kohest hinnangut ning VTE kahtlusega patsientidel peab tofatsitiniibiga ravi katkestama olenemata ravimi annusest või näidustusest.

Reetina veeni tromboos

Tofatsitiniibiga ravitavatel patsientidel on teatatud reetina veeni tromboosist (RVT) (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada kohe arsti poole pöörduma, kui neil ilmnevad RVT-le viitavad sümptomid.

Rasked infektsioonid

Tofatsitiniibi saavate patsientide puhul on teatatud rasketest ja mõnikord fataalse lõppega infektsioonidest, mis tulenevad bakteriaalsetest, mükobakteriaalsetest, invasiivsetest fungaalsetest, viraalsetest või muudest oportunistlikest patogeenidest (vt lõik 4.8). Aasia geograafilistes piirkondades on oportunistlike infektsioonide risk suurem (vt lõik 4.8). Kortikosteroidravi saavatel reumatoidartriidiga patsientidel võib olla eelsoodumus infektsioonide tekkeks.

Ravi tofatsitiniibiga ei tohi alustada patsientidel, kellel on aktiivsed infektsioonid, sh lokaliseerunud infektsioonid.

Enne ravi alustamist tofatsitiniibiga tuleb ravi riske ja eeliseid kaaluda patsientidel:

- kellel esinevad korduvad infektsioonid;
- kellel esineb haigusloos raskeid või oportunistlikke infektsioone;
- kes on elanud või reisinud endeemsete mükokooside levialadel;
- kellel esineb haigusseisundeid, mis võivad nad muuta infektsioonidele vastuvõtlikuks.

Patsiente tuleb tofatsitiniibi võtmise ajal ja järel hoolikalt jälgida infektsiooninähtude ja -sümptomite tekke suhtes. Ravi tuleb katkestada, kui patsiendil tekib raske või oportunistlik infektsioon või sepsis. Kui patsiendil tekib tofatsitiniibravi vältel uus infektsioon, peab ta kohe läbima täieliku diagnostilise analüüsimeetodi, mis sobib immuunkomprimeeritud patsiendile, alustada tuleb sobiva antimikroobse raviga ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida.

Kuna eakate ja diabeetikute hulgas esineb üldiselt rohkem infektsioone, peab eakate ja diabeetikute ravimisel olema ettevaatlik (vt lõik 4.8). 65-aastastel ja vanematel patsientidel tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole (vt lõik 5.1).

Lümfopenia raskusastme suurenedes võib infektsioonirisk olla suurem ning individuaalsete patsientide infektsiooniriski hindamisel tuleb arvesse võtta lümfotsüütide arvu. Ravi katkestamise ja jälgimise kriteeriume lümfopenia puhul on kirjeldatud lõigus 4.2.

Tuberkuloos

Enne ravi alustamist tofatsitiniibiga tuleb ravi riske ja eeliseid kaaluda patsientidel:

- kes on kokku puutunud TB-ga;
- kes on elanud või reisinud endeemse TB levialadel.

Tofatsitiniibi manustamise eelselt ning vastavalt suunistele ka manustamise ajal tuleb patsiente hinnata ja testida latentse või aktiivse infektsiooni suhtes.

Latentse TB-ga patsiente, kelle testi tulemus on positiivne, tuleb enne tofatsitiniibi manustamist ravida standardse mükobakterivastase raviga.

Enne tofatsitiniibi manustamist tuleb tuberkuloosivastast ravi kaaluda ka neil patsientidel, kelle TB test on negatiivne, kuid haigusloos on latentne või aktiivne TB ning kelle puhul ei ole võimalik asjakohast ravi kinnitada, ja nendel, kelle test on negatiivne, kuid kellel on TB infektsiooni riskitegureid. Otsustamaks, kas antud patsiendi puhul on tuberkuloosivastase ravi alustamine asjakohane, on soovitatav konsulteerida TB ravikogemusega arstiga. Patsiente tuleb TB nähtude ja sümptomite tekke suhtes hoolikalt jälgida, sh neid patsiente, kes andsid enne ravi algust latentse TB infektsiooni suhtes negatiivse proovi.

Viiruse reaktivatsioon

Tofatsitiniibi saavatel patsientidel on täheldatud viiruse reaktivatsiooni ja herpesviiruse (nt *herpes zoster*) reaktivatsiooni (vt lõik 4.8).

Herpes zoster'i risk näib olevat suurem järgmistel tofatsitiniibiga ravitud patsientidel:

- Jaapani või Korea päritolu patsiendid;
- patsiendid, kelle ALC on alla 1000 raku mm³ kohta (vt lõik 4.2);
- kroonilise RA-ga patsiendid, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama bioloogilise haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga (HMR);
- patsiendid, keda ravitakse annusega 10 mg kaks korda ööpäevas.

Tofatsitiniibi toime kroonilise viirushepatiidi reaktiveerumisele on teadmata. Positiivse B- või C-hepatiidi proovi andnud patsiente kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud. Enne tofatsitiniibiga ravi alustamist tuleb patsiente viirushepatiidi suhtes testida kooskõlas ravijuhistega.

Tõsised kardiovaskulaarsed tüsistused (sh müokardiinfarkt)

Tofatsitiniibi võtvatel patsientidel täheldati tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemist.

Randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidiga ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel müokardiinfarkti esinemissageduse suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega (vt lõigud 4.8 ja 5.1). 65-aastastel ja vanematel patsientidel, praegu suitsetavatel või varem pikaajaliselt suitsetanud patsientidel ja patsientidel, kellel on anamneesis aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus või muud kardiovaskulaarsed riskitegurid, tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole (vt lõik 5.1).

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Tofatsitiniib võib mõjutada organismi pahaloomuliste kasvaja vastaseid kaitsemehhanisme.

Randomiseeritud, turuletulekujärgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel pahaloomuliste kasvaja, eriti mittemelanoomse nahavähi, kopsuvähi ja lümfoomi suurenenud esinemissagedust võrreldes TNF-i inhibiitoritega (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Mittemelanoomse nahavähi, kopsuvähi ja lümfoomi esinemist tofatsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati ka teistes kliinilistes uuringutes ja müügiloa saamise järgse kasutamise ajal.

Kliinilistes uuringutes ja müügiloa saamise järgse kasutamise ajal täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel ka teisi pahaloomulisi kasvaja, sh rinnavähki, melanoomi, eesnäärmevähki ja pankreasevähki.

65-aastastel ja vanematel patsientidel, praegu suitsetavatel või varem pikaajaliselt suitsetanud patsientidel ja pahaloomulise kasvaja muude riskiteguritega patsientidel (nt kellel on praegu või on varem diagnoositud pahaloomulisi kasvajaaid, v.a edukalt ravitud mittemelanoomne nahavähk), tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole (vt lõik 5.1). Kõigil patsientidel, aga eriti suurenenud nahavähiriskiga patsientidel (vt tabel 7 lõik 4.8) on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Ettevaatlik tuleb olla ka kroonilise kopsuhaigusega patsientide ravimisel, kuna nad võivad olla infektsioonidele vastuvõtlikumad. RA kliinilistes uuringutes tofatsitiniibiga ravitud patsientidel ning turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest (millest mõned olid fataalse lõpuga), ehkki Janus-kinaasi (JAK) inhibeerimise roll neil juhtudel on teadmata. Teadaolevalt ohustab Aasia päritoluga RA-d põdevaid patsiente interstitsiaalse kopsuhaiguse suurem risk, seega tuleb nende patsientide ravimisel olla ettevaatlik.

Seedetrakti perforatsioonid

Kliinilistes uuringutes on teatatud seedetrakti perforatsiooni juhtudest, ehkki JAK-inhibitsiooni roll nende juhtumite puhul ei ole teada. Tofatsitiniibi tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel võib olla suurem seedetrakti perforatsiooni tekkerisk (nt varasema divertikuliidiga patsiendid, samaaegselt kortikosteroide ja/või mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid kasutavad patsiendid). Patsiente, kellel esinevad kõhupiirkonnas uued nähud ja sümptomid, tuleb kohe hinnata, et seedetrakti perforatsioon varakult tuvastada.

Luumurrud

Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel on täheldatud luumurde.

Olenemata näidustusest ja annusest tuleb tofatsitiniibi kasutada ettevaatusega luumurdude tekke riskiteguritega patsientidel, nt eakatel, naistel ja kortikosteroide kasutavatel patsientidel.

Maksaensüümid

Mõnedel patsientidel seostati maksaensüümide aktiivsuse suurenemist tofatsitiniibraviga (vt lõik 4.8, maksaensüümide analüüsid). Kaaludes tofatsitiniibiga ravi alustamist patsientidel, kellel on suurenenudalaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsus, tuleb olla ettevaatlik, seda eriti juhul, kui ravi alustatakse kombinatsioonis potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimpreparaatidega nagu MTX. Ravi alustamise järel on soovitatav teha rutiinseid maksaanalüüse ning igasuguste maksaensüümide aktiivsuse suurenemise põhjuseid otsekohe uurida, et tuvastada võimalikud ravimipõhised maksakahjustused. Ravimitekkese maksakahjustuse kahtluse korral tuleb tofatsitiniibi manustamine katkestada kuni diagnoosi välistamiseni.

Ülitundlikkus

Turuletulekujärgselt on teatatud tofatsitiniibi manustamisega seotud ülitundlikkusreaktsioonidest. Teatatud allergiliste reaktsioonide hulgas olid angioödeem ja urtikaaria; esinenud on raskeid reaktsioone. Raskete allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide tekkimisel tuleb ravi tofatsitiniibiga kohe katkestada.

Laboratoorsed parameetrid

Lümfotsüüdid

Tofatsitiniibraviga seostati lümfopenia suuremat esinemissagedust võrreldes platseeboga. Lümfotsüütide arvu alla 750 raku mm³ kohta seostati raskete infektsioonide suurenenud esinemissagedusega. Ravi tofatsitiniibiga ei ole soovitatav alustada ega jätkata patsientidel, kelle

lümfotsüütide arv on kinnitatult alla 750 raku mm³ kohta. Lümfotsüütide arvu tuleb mõõta ravi alustamisel ning seejärel iga 3 kuu järel. Soovituslikke annustamise kohandusi vastavalt lümfotsüütide arvule vt lõik 4.2.

Neutrofiilid

Tofatsitiniibraviga seostati neutropeenia (alla 2000 raku mm³ kohta) suuremat esinemissagedust võrreldes platseeboga. Ravi tofatsitiniibiga ei ole soovitatav alustada patsientidel, kelle ANC on alla 1000 raku mm³ kohta. ANC-d tuleb mõõta algtasemel ning pärast 4...8 ravinädalat ning seejärel iga 3 kuu järel. Soovitavaid annustamise kohandusi vastavalt ANC-le vt lõik 4.2.

Hemoglobiin

Tofatsitiniibraviga on seostatud hemoglobiinisalduse langust. Ravi tofatsitiniibiga ei ole soovitatav alustada patsientidel, kelle hemoglobiini väärtus on alla 9 g/dl. Hemoglobiini tuleb mõõta algtasemel ning pärast 4...8 ravinädalat ning seejärel iga 3 kuu järel. Soovituslikke annustamise kohandusi vastavalt hemoglobiinitasemele vt lõik 4.2.

Lipiidide jälgimine

Tofatsitiniibraviga seostati lipiidinäitude tõusu, nt üldkolesterool, madala tihedusega lipoproteiin (LDL) ja kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL). Maksimaalne toime avaldus reeglina 6 nädala jooksul. Lipiidinäitude hindamine tuleb teha 8 nädalat pärast tofatsitiniibiga ravi alustamist. Patsiente tuleb ravida vastavalt hüperlipideemia ravijuhistele. Tofatsitiniibiga seotud üld- ja LDL-kolesterooli tõusu korral võib statiinravi kasutamine vähendada kolesterooli näitajad ravieelsele tasemele.

Hüpoglükeemia diabeedivastast ravi saavatel patsientidel

Diabeedivastaseid ravimeid saavatel patsientidel on pärast tofatsitiniibiga ravi alustamist teatatud hüpoglükeemiast. Hüpoglükeemia ilmnemisel võib olla vaja kohandada diabeedivastaste ravimite annuseid.

Vaktsineerimised

Enne tofatsitiniibiga ravi alustamist on soovitatav kõiki patsiente vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile. Tofatsitiniibiga koos ei ole soovitatav kasutada elusvaktsiine. Elusvaktsiinide kasutamise otsuse langetamisel tuleb arvestada patsiendil olemasoleva immunosupressiooniga.

Profülaktilist vaktsineerimist võõtohatise vastu tuleb kaaluda kooskõlas immuniseerimisjuhendiga. Eriti hoolikalt tuleb arvestada kroonilist RA-d põdevate patsientidega, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama bioloogilise HMR-iga. *Varicella zoster* viiruse elusvaktsiini tohib manustada üksnes patsientidele, kes on teadaolevalt põdenud tuulerõugeid või kes on *varicella zoster* viiruse (VZV) suhtes seropositiivsed. Kui tuulerõugete anamneesis on kahtlusi või kui andmed ei ole usaldusväärsed, on soovitatav teha analüüs VZV-vastaste antikehade tuvastamiseks.

Elusvaktsiinidega vaktsineerimine peab toimuma vähemalt 2 nädalat, aga eelistatavalt 4 nädalat enne tofatsitiniibiga ravi alustamist või kooskõlas kehtivate, immunomoduleerivate ravimitega seotud immuniseerimisjuhendiga. Elusvaktsiinide poolt ülekantud infektsiooni teisese edastamise kohta tofatsitiniibi saavatel patsientidel andmed puuduvad.

Seedetrakti obstruktsioon toimeainet prolungeeritult vabastavate mittedeformeeruvate ravimvormide korral

Tofatsitiniibi toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide manustamisel olemasoleva raske seedetrakti stenoosiga (patoloogiline või iatrogenne) patsientidele tuleb olla ettevaatlik. Teisi toimeaineid sisaldavaid toimeainet prolungeeritult vabastavaid mittedeformeeruvaid ravimvorme kasutanud teadaolevate striktuuridega patsientidel on harva teatatud seedetrakti obstruktsiooni sümptomitest.

Abiainete sisaldus

Tofatsitiniibi toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid sisaldavad sorbitooli. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

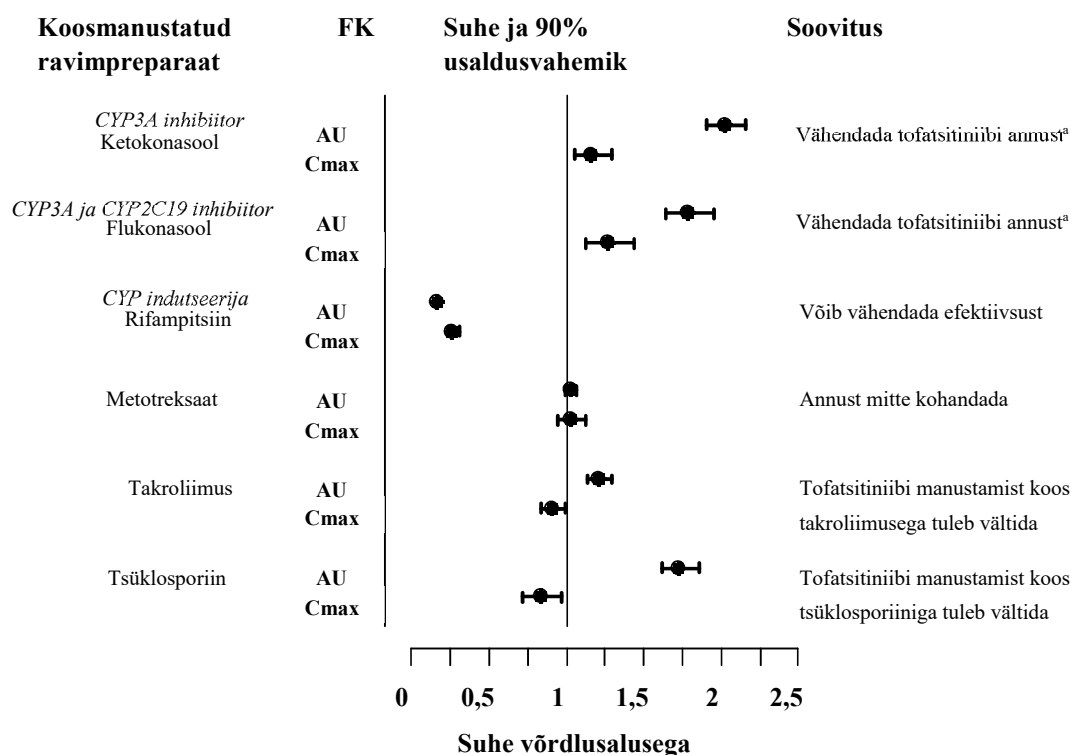
Teiste ravimipreparaatide võime mõjutada tofatsitiniibi farmakokineetikat (FK)

Kuna tofatsitiniib metaboliseerub CYP3A4 vahendusel, on tõenäoline koostoime ravimipreparaatidega, mis inhibeerivad või indutseerivad CYP3A4. Tofatsitiniibi kontsentratsioon plasmas suureneb, kui seda manustatakse koos CYP3A4 tugevate inhibiitoritega (nt ketokonasool) või kui ühe või mitme ravimipreparaadi samaaegsest manustamisest tuleneb nii CYP3A4 keskmine inhibitsioon ja CYP2C19 tugev inhibitsioon (nt flukonasool) (vt lõik 4.2).

Tofatsitiniibi kontsentratsioon plasmas väheneb, kui seda manustatakse koos tugevatoimeliste CYP indutseerijatega (nt rifampitsiin). Üksnes CYP2C19 inhibiitorid või P-glükoproteiin ei mõjuta tõenäoliselt oluliselt tofatsitiniibi FK-d.

Manustamine koos ketokonasooliga (tugev CYP3A4 inhibiitor), flukonasooliga (keskmine CYP3A4 ja tugev CYP2C19 inhibiitor), takroliimusega (nõrk CYP3A4 inhibiitor) ning tsüklosporiiniga (keskmine CYP3A4 inhibiitor) suurendas tofatsitiniibi AUC-d, rifampitsiin (tugev CYP indutseerija) aga vähendas tofatsitiniibi AUC-d. Tofatsitiniibi manustamine koos tugevate CYP indutseerijatega (nt rifampitsiin) võib põhjustada kliinilise ravivastuse kadumise või vähenemise (vt joonis 1). CYP3A4 tugevatoimeliste indutseerijate manustamine koos tofatsitiniibiga ei ole soovitatav. Manustamine koos ketokonasooli ja flukonasooliga suurendas tofatsitiniibi C_{max} -i, takroliimus, tsüklosporiin ja rifampitsiin aga vähendasid tofatsitiniibi C_{max} -i. Samaaegne manustamine koos MTX-iga (15...25 mg üks kord nädalas) ei mõjutanud tofatsitiniibi FK-d RA patsientidel (vt joonis 1).

Joonis 1. Teiste ravimpreparaatide mõju tofatsitiniibi FK-le



Märkus: referentsrühm manustas üksnes tofatsitiniibi

^a Patsientidel, kes saavad tofatsitiniibi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas, tuleb annust vähendada 5 mg-ni kaks korda ööpäevas. Patsientidel, kes saavad tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, tuleb annust vähendada 5 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2).

Tofatsitiniibi võime mõjutada muude ravimpreparaatide FK-d

Tofatsitiniibi koosmanustamine ei mõjutanud tervetel naissoost vabatahtlikel suukaudsete kontratseptiivide, levonorgestreeli ega etüüülöstradiooli FK-d.

RA patsientidel vähendas tofatsitiniibi koosmanustamine MTX-iga (üks kord nädalas 15...25 mg) MTX-i AUC-d 10% ja C_{max}-i 13%. MTX-i ekspositsiooni vähenemismäär ei anna alust MTX-i individuaalsete annuste muutmiseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad piisavad ja head kontrolliga uuringud tofatsitiniibi kasutamise kohta rasedatel. Tofatsitiniib on osutunud teratogeenseks rottidel ja küülikutel ning avaldanud mõju poegimisele, sünnituseelsele ja -järgsele arengule (vt lõik 5.3).

Ettevaatusabinõuna on tofatsitiniibi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon naistel

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada tõhusate rasestumisvastaste vahendite kasutamist tofatsitiniibiga ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast viimase annuse manustamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas tofatsitiniib eritub rinnapiima. Riski imikutele ei saa välistada. Lakteerivatel rottidel eritus tofatsitiniib rinnapiima (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on tofatsitiniibi kasutamine imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Formaalseid uuringuid võimaliku toime kohta inimese viljakusele ei ole läbi viidud. Tofatsitiniib kahjustas emaste rottide viljakust, kuid mitte isaste rottide oma (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tofatsitiniib ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Reumatoidartriit

Kõige sagedamini esinenud tõsised kõrvaltoimed olid rasked infektsioonid (vt lõik 4.4). Pikaajalises ohutusuuringus kõigi eksponeeritud populatsioonidega olid tofatsitiniibi kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid pneumoonia (1,7%), *herpes zoster* (0,6%), kuseteede infektsioon (0,4%), tselluliit (0,4%), divertikuliit (0,3%) ja apenditsiit (0,2%). Tofatsitiniibi kasutamisel teatati järgmistest oportunistlikest infektsioonidest: TB ja muud mükobakteriaalsed infektsioonid, krüptokokk, histoplasmoos, ösofageaalne kandidiaas, multidermatomaalne *herpes zoster*, tsütomegaloviiruse infektsioon, BK-viirusinfektsioonid ja listerioos. Mõnel patsiendil avaldus haigus dissemineerunud, mitte lokaliseerunud kujul. Esineda võib ka teisi infektsioone, millest kliinilistes uuringutes ei teatud (nt koktsidioidmükoos).

Topeltpimedates, platseebo või metotreksaadi kontrolliga kliiniliste uuringute esimese 3 kuu vältel olid kõige sagedamini teatud kõrvaltoimed peavalu (3,9%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (3,8%), ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon (3,3%), kõhulahtisus (2,9%), iiveldus (2,7%) ja hüpertensioon (2,2%).

Patsientide osakaal, kes katkestasid ravi kõrvaltoimete tõttu topeltpimedate, platseebo- või MTX-kontrolliga uuringute esimese 3 kuu vältel, oli tofatsitiniibi võtvate patsientide seas 3,8%. Kõige sagedamad infektsioonid, mis põhjustasid kontrolliga kliiniliste uuringute esimese 3 kuu vältel ravi katkestamise, olid *herpes zoster* (0,19%) ja pneumoonia (0,15%).

Psoriaatiline artriit

Üldjoontes oli tofatsitiniibiga ravi saanud aktiivse PsA-ga patsientide ohutusprofiil kooskõlas tofatsitiniibiga ravi saanud RA-ga patsientidel täheldatuga.

Anküloseeriv spondüliit

Üldjoontes oli tofatsitiniibiga ravi saanud aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsientide ohutusprofiil kooskõlas tofatsitiniibiga ravi saanud RA-ga patsientidel täheldatuga.

Kõrvaltoimete tabel

Alltoodud tabelis loetletud kõrvaltoimed pärinevad RA, PsA, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi patsientidega läbi viidud kliinilistest uuringutest ja on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi, mis on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 7. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Väga harv < 1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Pneumoonia Gripp <i>Herpes zoster</i> Kuseteede infektsioon Sinusiit Bronhiit Nasofarüngiit Farüngiit	Tuberkuloos Divertikuliit Püelonefriit Tselluliit <i>Herpes simplex</i> Viraalne gastroenteriit Viirusinfektsioon	Sepsis Urosepsis Dissemineerunud TB Baktereemia <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia Pneumokokiline pneumoonia Bakteriaalne pneumoonia Tsütomegaloviiruse infektsioon Bakteriaalne artriit	Kesk- ja perifeersüsteemi tuberkuloos Krüptokokk-meningiit Nekrotiseeriv faksiit Entsefaliit Stafülokokk-baktereemia <i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleks-infektsioon Atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)		Kopsuvähk Mittelanoomsed nahavähid	Lümfoom		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfopeenia Aneemia	Leukopeenia Neutropeenia			
Immuunsüsteemi häired					Ülitundlikkus* Angioödeem* Urtikaaria*
Ainevahetus- ja toitumishäired		Düslipideemia Hüperlipideemia Dehüdratsioon			
Psühhiaatrilised häired		Insomnia			
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Paresteesia			
Südame häired		Müokardiinfarkt			
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Venoosne trombemboolia**			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Düspnoe Siinuste ummistus			
Seedetrakti häired	Ülakõhuvalu Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus Gastriit Düspepsia				
Maksa ja sapiteede häired		Hepaatiline steatoos Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine Transaminaaside aktiivsuse suurenemine Gamma glutamüül-transferaasi aktiivsuse suurenemine	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsitulemustes		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahalööve Akne	Erüteem Kihelus			

Organsüsteemi klass	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Väga harv < 1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Liigeste paistetused Tendoniit	Lihaste ja luustiku valu		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Perifeersed tursed	Püreksia Kurnatus			
Uuringud	Vere kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine	Vere kreatiniinisalduse suurenemine Vere kolesteroolisisalduse suurenemine Madala tihedusega lipoproteiinide sisalduse suurenemine Kehakaalu tõus			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Sideme nihestus Lihasevenitus			

*Spontaansete teadete alusel

**Venoosne trombemboolia hõlmab PE-d, SVT-d ja reetina veeni tromboosi

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Venoosne trombemboolia

Reumatoidartriit

Suures (N = 4362) randomiseeritud turuletulekujärgses ohutusuuringus 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel VTE esinemissageduse annusest sõltuvat suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidega (vt lõik 5.1). Enamik neist tüsistustest olid rasked ja mõni lõppes surmaga. PE esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 0,17 (0,08...0,33); 0,50 (0,32...0,74) ja 0,06 (0,01...0,17) tüsistustega patsienti 100 patsiendiaasta kohta. TNF-i inhibiitoritega võrreldes oli riskitiheduste suhe PE korral 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas manustamisel 2,93 (0,79...10,83) ja 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas manustamisel 8,26 (2,49; 27,43) (vt lõik 5.1). Enamikul tofatsitiniibiga ravitud patsientidest (97%), kellel täheldati PE-d, olid VTE riskitegurid.

Anküloseeriv spondüliit

Randomiseeritud, kontrolliga II ja III faasi kombineeritud kliinilistes uuringutes ei esinenud kuni 48 nädala jooksul tofatsitiniibiga ravitud 420 patsiendil (jälgimisperioodi kestus 233 patsiendiaastat) mitte ühtegi VTE juhtu.

Infektsioonid

Reumatoidartriit

Kontrolliga III faasi kliinilistes uuringutes olid infektsioonimäärad 0...3 kuu jooksul 5 mg (õhukese polümeerikattega tablettidena) kaks korda ööpäevas (kokku 616 patsienti) ja 10 mg kaks korda ööpäevas (kokku 642 patsienti) tofatsitiniibi monoterapia rühmades vastavalt 16,2% (100 patsienti) ja 17,9% (115 patsienti), võrrelduna 18,9% (23 patsienti) platseeborühmas (kokku 122 patsienti). Kontrolliga III faasi kliinilistes uuringutes koos täiendavate HMR-idega olid infektsioonimäärad 0...3 kuu jooksul 5 mg kaks korda ööpäevas (kokku 973 patsienti) ja 10 mg kaks korda ööpäevas (kokku 969 patsienti) tofatsitiniib plus HMR-i rühmas vastavalt 21,3% (207 patsienti) ja 21,8% (211 patsienti), võrrelduna 18,4% (103 patsienti) platseebo plus HMR-i rühmas (kokku 559 patsienti).

Kõige sagedamini teatatud infektsioonideks olid ülemiste hingamisteede infektsioonid ja nasofarüngiit (vastavalt 3,7% ja 3,2%).

Üldine infektsioonide esinemismäär tofatsitiniibiga pikaajalises ohutusuuringus kõigi eksponeeritud populatsioonidega (kokku 4867 patsienti) oli 46,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (vastavalt 43,8 ja 47,2 juhtu 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas rühmades). Monoteraapiat saavate patsientide lõikes (kokku 1750) olid määrad vastavalt 48,9 ja 41,9 juhtu 100 patsiendiaasta kohta 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas rühmades. Täiendavalt HMR-e saavate patsientide lõikes (kokku 3117) olid määrad vastavalt 41,0 ja 50,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas rühmades.

Anküloseeriv spondüliit

II ja III faasi kombineeritud kliinilistes uuringutes oli infektsioonide esinemissagedus kuni 16-nädalase platseebokontrolliga perioodi jooksul kaks korda ööpäevas 5 mg tofatsitiniibi saanute rühmas (185 patsienti) 27,6% ja platseeborühmas (187 patsienti) 23,0%. II ja III faasi kombineeritud kliinilistes uuringutes oli infektsioonide esinemissagedus kuni 48 nädala jooksul kaks korda ööpäevas 5 mg tofatsitiniibi saanud 316 patsiendil 35,1%.

Rasked infektsioonid

Reumatoidartriit

6- ja 24-kuulistes kontrolliga kliinilistes uuringutes oli raskete infektsioonide määr tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas monoteraapia rühmas 1,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas monoteraapia rühmas oli määr 1,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta, platseeborühmas 0 juhtu 100 patsiendiaasta kohta ning MTX-i rühmas 1,9 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

6-, 12- ja 24-kuulise kestusega uuringutes olid raskete infektsioonide esinemismäärad tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas pluss HMR-i rühmas vastavalt 3,6 ja 3,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta, võrrelduna 1,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta platseebo pluss HMR-i rühmas.

Pikaajalises ohutusuuringus kõigi eksponeeritud populatsioonidega oli raskete infektsioonide üldine esinemismäär tofatsitiniibi 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas rühmades vastavalt 2,4 ja 3,0 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kõige sagedamad rasked infektsioonid olid muu hulgas pneumoonia, herpes zoster, kuseteede infektsioon, tselluliit, gastroenteriit ja divertikuliit. Teatatud on oportunistlike infektsioonide juhtudest (vt lõik 4.4).

Suures (N = 4362) randomiseeritud turuletulekujärgses ohutusuuringus 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel raskete infektsioonide esinemissageduse annusest sõltuvat suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidega (vt lõik 4.4).

Raskete infektsioonide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 2,86 (2,41; 3,37); 3,64 (3,11; 4,23) ja 2,44 (2,02; 2,92) tüsistustega patsienti 100 patsiendiaasta kohta. Võrreldes TNF-i inhibiitoritega oli tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas ja tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas manustamisel riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) raskete infektsioonide puhul vastavalt 1,17 (0,92; 1,50) ja 1,48 (1,17; 1,87).

Anküloseeriv spondüliit

II ja III faasi kombineeritud kliinilistes uuringutes kuni 48 nädala jooksul kaks korda ööpäevas 5 mg tofatsitiniibi saanud 316 patsiendist ühel tekkis tõsine infektsioon (aseptiline meningiit), mis annab tulemuseks haigestumuskordaja 0,43 kõrvaltoimetega patsienti 100 patsiendiaasta kohta.

Rasked infektsioonid eakatel

4271-st patsiendist, kes registreeriti RA uuringutesse I...VI (vt lõik 5.1), olid 608 RA patsienti 65-aastased või vanemad, sh 85 patsienti 75-aastased või vanemad. Raskete infektsioonide esinemissagedus tofatsitiniibiga ravitud 65-aastastel ja vanematel patsientidel oli suurem kui alla 65-aastastel (vastavalt 4,8 juhtu 100 patsiendiaasta kohta *versus* 2,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta).

Suures (N = 4362) randomiseeritud turuletulekujärgses ohutusuuringus 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud 65-aastastel ja vanematel patsientidel, kellele manustati tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas, raskete infektsioonide esinemissageduse suurenemist võrreldes patsientidega, kellele manustati tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või TNF-i inhibiitoreid (vt lõik 4.4). 65-aastastel ja vanematel patsientidel oli raskete infektsioonide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 4,03 (3,02; 5,27); 5,85 (4,64; 7,30) ja 3,73 (2,81; 4,85) tüsistustega patsienti 100 patsiendiaasta kohta.

Võrreldes TNF-i inhibiitoritega oli tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas ja tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas manustamisel 65-aastastele ja vanematele patsientidele HR raskete infektsioonide puhul vastavalt 1,08 (0,74; 1,58) ja 1,55 (1,10; 2,19).

Rasked infektsioonid müügiloo saamise järgses mittesekkuvas ohutusuuringus

RA-ga patsientidel tofatsitiniibi müügiloo saamise järgsest mittesekkuvast ohutuse hindamise uuringust saadud registriandmed (US Corrona) näitasid, et raskeid infektsioone täheldati arvuliselt rohkem patsientidel, kellele manustati 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette üks kord ööpäevas, kui patsientidel, kellele manustati 5 mg õhukese polümeerikattega tablette kaks korda ööpäevas. Alates mõlema ravimvormi turuletulekust oli haigestumuskordaja (95% CI) (st vanuse või soo järgi kohandamata) 11 mg toimet prolongeeritult vabastavaid tablette üks kord ööpäevas ja 5 mg õhukese polümeerikattega tablette kaks korda ööpäevas manustanute rühmades 12 kuud pärast ravi alustamist vastavalt 3,45 (1,93; 5,69) ja 2,78 (1,74; 4,21) ning 36 kuud pärast ravi alustamist 4,71 (3,08; 6,91) ja 2,79 (2,01; 3,77) kõrvaltoimega patsienti 100 patsiendiaasta kohta. Võrreldes 5 mg õhukese polümeerikattega tablette kaks korda ööpäevas manustamisega, oli 11 mg toimet prolongeeritult vabastavaid tablette üks kord ööpäevas manustamise korral kohandamata riskitiheduste suhe 12 kuu pärast 1,30 (95% CI: 0,67; 2,50) ja 36 kuu pärast 1,93 (95% CI: 1,15; 3,24). Andmed põhinevad vähestelt kõrvaltoimetega patsientidelt, usaldusvahemikud olid suhtelised suured ja järelkontrolliaeg piiratud.

Viiruse reaktivatsioon

Tofatsitiniibiga ravitavatel Jaapani või Korea päritolu patsientidel, või kroonilise RA-ga patsientidel, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama bioloogilise HMR-iga, või patsientidel, kelle ALC on alla 1000 raku mm³ kohta, või patsientidel, keda raviti annusega 10 mg kaks korda ööpäevas, võib olla suurem *herpes zoster*'i risk (vt lõik 4.4).

Suures (N = 4362) randomiseeritud, müügiloo saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel või vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel *herpes zoster*'i juhtude sagenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidega. *Herpes zoster*'i haigestumuskordaja (95% CI) oli tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas, tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite kasutamisel vastavalt 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) ja 1,18 (0,90; 1,52) kõrvaltoimega patsienti 100 patsiendiaasta kohta.

Laborianalüüsid

Lümfotsüüdid

Kontrolliga kliinilistes RA uuringutes leidis kinnitust ALC vähenemine alla 500 raku mm³ kohta 0,3% patsientidest ja ALC 500 ...750 raku mm³ kohta 1,9% patsientidest, kombineerituna 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas annuste põhjal.

RA pikaajalistes ohutuspopulatsiooni uuringutes leidis kinnitust ALC vähenemine alla 500 raku mm³ kohta 1,3% patsientidest ja ALC 500 ...750 raku mm³ kohta 8,4% patsientidest, kombineerituna 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas annuste põhjal.

ALC vähenemist alla 750 raku mm³ kohta seostati raskete infektsioonide suurenenud esinemissagedusega (vt lõik 4.4).

Neutrofiilid

Kontrolliga kliinilistes RA uuringutes leidis kinnitust ANC näidu vähenemine alla 1000 raku mm³ kohta 0,08% patsientidest, kombineerituna 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas annuste põhjal. Üheski ravirühmas ei leidnud kinnitust ANC näidu vähenemist alla 500 raku mm³ kohta. Puudus selge suhe neutroopenia ja raskete infektsioonide esinemise vahel.

RA pikaajalises ohutuspopulatsioonis jäi ANC näidu vähenemise muster ja esinemissagedus samasuguseks, mida nähti kontrolliga kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.4).

Trombotsüüdid

RA, PsA ja anküloseeriva spondüliidi III faasi kontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel pidi uuringusse kaasamiseks olema trombotsüütide arv $\geq 100\ 000$ raku mm³ kohta, seetõttu puudub teave nende patsientide kohta, kelle trombotsüütide arv oli enne tofatsitiniibiga ravi alustamist $< 100\ 000$ raku mm³ kohta.

Maksaensüümide analüüsid

Aeg-ajalt leidis RA patsientidel kinnitust maksaensüümide aktiivsuse suurenemine üle 3 korra normi ülempiirist ($3 \times \text{ULN}$). Maksaensüümide aktiivsuse suurenemisega nendel patsientidel andis ravirežiimi muutmine, nt kaasneva HMR-i annuse vähendamine, tofatsitiniibravi katkestamine või tofatsitiniibi annuse vähendamine tulemuseks maksaensüümide aktiivsuse vähenemise või normaliseerumise.

RA III faasi monoterapia uuringu kontrolliga osas (0...3 kuud) (I uuring, vt lõik 5.1), täheldati 1,65%, 0,41% ja 0% patsientidest, kes said vastavalt kas platseebot, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ALAT aktiivsuse suurenemist tõusu üle $3 \times \text{ULN}$. Selles uuringus täheldati 1,65%, 0,41% ja 0% patsientidest, kes said vastavalt kas platseebot, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ASAT aktiivsuse suurenemist tõusu üle $3 \times \text{ULN}$.

RA III faasi monoterapia uuringus (0...24 kuud) (VI uuring, vt lõik 5.1) täheldati 7,1%, 3,0% ja 3,0% patsientidest, kes said vastavalt kas MTX-i, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ALAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times \text{ULN}$. Selles uuringus täheldati 3,3%, 1,6% ja 1,5% patsientidest, kes said vastavalt kas MTX-i, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ASAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times \text{ULN}$.

RA III faasi täiendava HMR-iga uuringu kontrolliga osas (0...3 kuud) (II...V uuring, vt lõik 5.1) täheldati 0,9%, 1,24% ja 1,14% patsientidest, kes said vastavalt kas platseebot, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ALAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times \text{ULN}$. Nendes uuringutes täheldati 0,72%, 0,5% ja 0,31% patsientidest, kes said vastavalt kas platseebot, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ASAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times \text{ULN}$.

RA pikaajalistes jätku-uuringutes täheldati monoterapia puhul ALAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times \text{ULN}$ 1,1% ja 1,4% patsientidest, kes said tofatsitiniibi vastavalt annustes 5 mg ja 10 mg kaks korda

ööpäevas. ASAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times$ ULN täheldati nii tofatsitiniibi 5 mg kui 10 mg kaks korda ööpäevas saanud rühmades vähem kui 1,0%.

RA pikaajalistes jätku-uuringutes täheldati HMR-ide taustal ALAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times$ ULN 1,8% ja 1,6% patsientidest, kes said tofatsitiniibi vastavalt annustes 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas. ASAT aktiivsuse suurenemist üle $3 \times$ ULN täheldati nii tofatsitiniibi 5 mg kui 10 mg kaks korda ööpäevas saanud rühmades vähem kui 1,0%.

Suures (N = 4362) randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel või vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas, tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitoritega ravimisel ALAT-i aktiivsuse suurenemist $3 \times$ ULN või rohkem vastavalt 6,01%, 6,54% ja 3,77% patsientidest. ASAT-i aktiivsuse suurenemist $3 \times$ ULN või rohkem täheldati tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas, tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitoritega ravimisel vastavalt 3,21%, 4,57% ja 2,38% patsientidest.

Lipiidid

Tõusu lipiidinäitustes (üldkolesterool, LDL-kolesterool, HDL-kolesterool, triglütseriidid) hinnati esmalt 1 kuu pärast tofatsitiniibiga ravi alustamist RA kontrolliga topeltpimedates kliinilistes uuringutes. Sel ajahetkel tuvastati tõus ning tase jäi seejärel stabiilseks.

Muutused lipiidinäitustes alates algtasemest kuni uuringu lõpuni (6...24 kuud) RA kontrolliga kliinilistes uuringutes on kokku võetud allpool.

- Keskmise LDL-kolesterooli näit tõusis 12. kuuks 15% tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas ning 20% tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas, ja tõusis 24. kuuks 16% tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas ja 19% tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas.
- Keskmise HDL-kolesterooli näit tõusis 12. kuuks 17% tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas ning 18% tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas, ja tõusis 24. kuuks 19% tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas ja 20% tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas.

Tofatsitiniibravi lõpetamisel langesid lipiidide tasemed algnäitudeni.

Keskmine LDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli suhe ja apolipoproteiin B (ApoB) / ApoA1 suhe jäi tofatsitiniibravil olevatel patsientidel peaaegu muutumatuks.

RA kontrolliga kliinilises uuringus vähenes tõus LDL-kolesterooli ja ApoB tasemes pärast statiinravi ravieelsele tasemele.

RA pikaajalistes ohutuspopulatsioonides jäi lipiidinäituste tõus samaks, mida nähti kontrolliga kliinilistes uuringutes.

Suures (N = 4362) randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel või vanematel patsientidel täheldatud muutused lipiidinäitustes alates algtasemest kuni 24. kuuni on kokku võetud allpool.

- Keskmise LDL-kolesterooli näit tõusis tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas, tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidel 12. kuuks vastavalt 13,80%, 17,04% ja 5,50% võrra ja 24. kuuks vastavalt 12,71%, 18,14% ja 3,64% võrra.
- Keskmise HDL-kolesterooli näit tõusis tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas, tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidel 12. kuuks vastavalt 11,71%, 13,63% ja 2,82% võrra ja 24. kuuks vastavalt 11,58%, 13,54% ja 1,42% võrra.

Müokardiinfarkt

Reumatoidartriit

Suures (N = 4362) randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel oli mitteletaalse müokardiinfarkti esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) ja 0,16 (0,07; 0,31) patsiendil 100 patsiendiaasta kohta. Teatati mõnest letaalsest müokardiinfarktist, mille esinemissagedus oli tofatsitiniibiga ravitud patsientidel sarnane TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidega (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Uuringus jälgiti 3 aasta jooksul vähemalt 1500 patsienti.

Pahaloomulised kasvaja, v.a mittemelanoomne nahavähk

Reumatoidartriit

Suures (N = 4362) randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel oli kopsuvähi esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) ja 0,13 (0,05; 0,26) patsiendil 100 patsiendiaasta kohta (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Uuringus jälgiti 3 aasta jooksul vähemalt 1500 patsienti.

Lümfoomi esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) ja 0,02 (0,00; 0,10) tüsistustega patsienti 100 patsiendiaasta kohta (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on soovitatav patsienti kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes jälgida. tofatsitiniibi üleannustamise korral puudub spetsiifiline antidoot. Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav.

Farmakokineetilised andmed kuni (k.a.) ühe 100 mg annuse kohta tervetel vabatahtlikel näitavad, et enam kui 95% manustatud annusest väljutatakse eeldatavalt 24 tunni jooksul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutilised rühmad: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA29

Toimemehhanism

Tofatsitiniib on tugev selektiivne JAK perekonna inhibiitor. Ensümaatilistes analüüsides inhibeerib tofatsitiniib JAK1, JAK2, JAK3 ning väiksemal määral ka TyK2. Ent tofatsitiniibi iseloomustab suur selektiivsus teiste inimese genoomi kinaaside suhtes. Inimese rakkudes inhibeerib tofatsitiniib eelistatult heterodimeersete tsütokiini retseptorite signaale, mis seostuvad JAK3 ja/või JAK1-ga, funktsionaalse selektiivsusega tsütokiini retseptorite suhtes, mis edastavad signaale JAK2 paaride vahel. Tofatsitiniibi poolt inhibeeritud JAK1 ja JAK3 summutavad interleukiinide (IL-2, -4, -6, -7, -9,

-15, -21) ja I ja II tüüpi interferoonide signaale, mis põhjustab immuun- ja põletikureaktsiooni modulatsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

RA-ga patsientidel seostati kuni 6-kuulist ravi tofatsitiniibiga annusest sõltuva vähenemisega tsirkuleerivate CD16/56+ loomulike tappurrakkude (*natural killer*, NK) arvus, hinnanguline maksimaalne vähenemine toimus ligikaudu 8...10 nädalat pärast ravi algust. Need muutused kadusid reeglina 2...6 nädalat pärast ravi algust. Ravi tofatsitiniibiga seostati annusest sõltuva B-rakkude arvu suurenemisega. Muudatused tsirkuleerivate T-lümfotsüütide arvus ning T-lümfotsüütide alaklassides (CD3+, CD4+ ja CD8+) olid väikesed ja ebaolulised.

Pärast pikaajalist ravi (tofatsitiniibiga ravi mediaanse kestusega ligikaudu 5 aastat) esines CD4+ ja CD8+ arvu mediaanne vähenemine vastavalt kas 28% või 27% algtasemega võrreldes. Vastukaaluna täheldatud vähenemisele pärast lühiajalist annustamist esines CD16/56+ NK rakkude arv mediaanne tõus 73% algtasemega võrreldes. CD19+ R-rakkude arv pärast pikaajalist tofatsitiniibiga ravi rohkem ei tõusnud. Kõik need lümfotsüütide alaklasside muudatused taastusid algtasemele pärast ravi ajutist katkestamist. Raskete või oportunistlike infektsioonide või *herpes zoster*'i ja lümfotsüütide alaklasside arvude vaheliste seoste kohta polnud tõendeid (absoluutse lümfotsüütide arvu jälgimise kohta vt lõik 4.2).

Muudatused üldises seerumi IgG, IgM ja IgA tasemetes RA-ga patsientide 6-kuulise tofatsitiniibiga ravi käigus olid väikesed, annusest sõltumatud ning sarnanesid platseebo puhul esinenuga, viidates süsteemse humoraalse supressiooni puudumisele.

RA patsientidel täheldati pärast ravi tofatsitiniibiga seerumi C-reaktiivse valguga (CRV) tasemes kiiret vähenemist, mis säilis kuni ravi lõpuni. Muudatused CRV-s, mida tofatsitiniibravi ajal täheldati, ei olnud 2 nädalat pärast ravi katkestamist täielikult pöörduvad, viidates farmakodünaamilise aktiivsuse pikemale kestusele võrreldes poolväärtusajaga.

Vaktsiiniuuringud

RA patsientidega läbi viidud kontrolliga kliinilises uuringus, kus ravi alustati kas tofatsitiniibiga 10 mg kaks korda ööpäevas või platseeboga, oli ravivastus gripivaktsiinile mõlemas rühmas sarnane: tofatsitiniib (57%) ja platseebo (62%). Pneumokokk-polüsahhariidvaktsiini puhul oli ravivastust näidanute arv järgmine: 32% patsientidest, kes said nii tofatsitiniibi kui ka MTX-i; 62% patsientidest tofatsitiniibi monoterapiaga korral; 62% MTX-i monoterapiaga korral ning 77% platseebo korral. Selle kliiniline tähendus on teadmata, kuid sarnased tulemused saadi ka eraldiseisvas gripi ning pneumokokk-polüsahhariidvaktsiinide uuringus, kus patsiendid said pikaajaliselt tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas.

RA-ga patsientidega, kes said täiendavalt MTX-i, viidi läbi kontrolliga uuring, kus patsiente immuniseeriti herpese nõrgestatud elusvaktsiiniga 2...3 nädalat enne 12-nädalase tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või platseebo ravi algust. Nii tofatsitiniibi kui ka platseeborühmas täheldati 6. nädalal tõendeid humoraalsest ja rakulisest vastusest VZV-le. Need vastused sarnanesid vastustega, mida saadi tervetelt vabatahtlikelt vanuses 50 aastat ja üle selle. Patsiendil, kellel polnud haigusloos *varicella* infektsiooni ning algtasemel puudusid *varicella* vastased antikehad, esines 16 päeva pärast vaktsineerimist *varicella* vaktsiinitüve dissemineerumine. Tofatsitiniibravi katkestati ning patsient paranes pärast ravi standardses annuses viirusevastase ravimpreparaadiga. Sellel patsiendil esines hiljem jõuline, ehkki hiline humoraalne ja rakuline vastus vaktsiinile (vt lõik 4.4).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit

Tofatsitiniibi õhukese polümeerikattega tablettide tõhusust ja ohutust hinnati 6 randomiseeritud topeltpimedas kontrolliga mitmekesuselises uuringus üle 18-aastastel patsientidel, kellel oli

diagnoositud aktiivne RA lähtuvalt Ameerika Reumatoloogiakolledži (*American College of Rheumatology*, ACR) kriteeriumitest. Tabelis 8 on teave uuringu asjakohase ülesehituse ja populatsiooni omaduste kohta.

Tabel 8. III faasi kliinilised uuringud RA patsientidel tofatsitiniibi annustega 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas

Uuringud	Uuring I (ORAL Solo)	Uuring II (ORAL Sync)	Uuring III (ORAL Standard)	Uuring IV (ORAL Scan)	Uuring V (ORAL Step)	Uuring VI (ORAL Start)	Uuring VII (ORAL Strategy)
Patsiendirühm	HMR-IR	HMR-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-iga ravimata ^a	MTX-IR
Kontroll	Platseebo	Platseebo	Platseebo	Platseebo	Platseebo	MTX	MTX, ADA
Taustravi	Puudub ^b	tsHMR-id	MTX	MTX	MTX	Puudub ^b	3 paralleelrühma: • Tofatsitiniibi monoterapia • Tofatsitiniib + MTX • ADA + MTX
Põhiomadused	Monoterapia	Erinevad tsHMR-id	Aktiivne kontroll (ADA)	Röntgen	TNFi-IR	Monoterapia, aktiivne võrdlusravim (MTX), röntgen	Tofatsitiniib MTX-iga või ilma vs. ADA koos MTX-iga
Ravitud patsientide arv	610	792	717	797	399	956	1146
Uuringu kogukestus	6 kuud	1 aasta	1 aasta	2 aastat	6 kuud	2 aastat	1 aasta
Tõhususe kaastulemusnäitajad ^c	3. kuu: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. kuu: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. kuu: HAQ-DI	6. kuu: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. kuu: HAQ-DI	6. kuu: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 3. kuu: HAQ-DI	3. kuu: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. kuu: mTSS ACR70	6. kuu: ACR50
Kohustuslik aeg üleminekul platseebolt tofatsitiniibi annusele 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas	3. kuu	6. kuu (platseebot saavad uuritavad < 20% paranemisega tursunud ja valulike liigeste arvus, kes hakkasid saama tofatsitiniibi 3. kuul)			3. kuu	NA	NA

^a. ≤3 iganädalast annust (MTX-iga varem ravimata).

^b. Malaariaravimid olid lubatud.

^c Kaastulemusnäitajad: mTSS-i keskmine muutus algtasemega võrreldes; ACR20 või ACR70 vastusega uuritavate protsent; HAQ-DI keskmine muutus algtasemega võrreldes; DAS28-4(ESR) < 2,6 (remissioon) saavutatavate uuritavate protsent. mTSS = modifitseeritud Sharpi skoori üldtulemus, ACR20(70) = paranemine Ameerika Reumatoloogiakolledži alusel ≥20% (≥70%), DAS28 = haiguse aktiivsuse skoor 28 liigese põhjal, ESR = erütrotsüütide sadenemiskiirus, HAQ-DI = tervise hindamise küsimustiku puude indeks, HMR = haigust modifitseeriv reumavastane ravim, IR = ebapiisav ravivastus, tsHMR = tavapärane sünteetiline HMR, TNFi = tuumori nekroosi faktori inhibiitor, NA = ei ole kohaldatav, ADA = adalimumab, MTX = metotreksaat

Ravivastus

ACR-i vastus

Uuringutes ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start ja ORAL Strategy tofatsitiniibravil olnud ACR20, ACR50 ja ACR70 vastuse saavutanud patsientide protsendid on toodud tabelis 9. Kõigis uuringutes saavutasid kas 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas tofatsitiniibi saanud patsiendid platseeboravil olnud patsientidega võrreldes (või Oral Start uuringus ka MTX-ravil olnud patsientidega võrreldes) 3. ja 6. kuuks statistiliselt olulise ACR20, ACR50 ja ACR70 vastuse.

Uuringu ORAL Strategy jooksul olid ravivastused tofatsitiniibile annuses 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX arvuliselt sarnased adalimumabile annuses 40 mg + MTX ja mõlema ravi korral olid ravivastused arvuliselt suuremad kui tofatsitiniibi manustamisel annuses 5 mg kaks korda ööpäevas.

Ravi toime oli patsientidel sarnane, olenemata reumatoidfaktori staatusest, vanusest, soost, rassist või haigusseisundist. Aeg avaldumiseni oli kiire (uuringutes ORAL Solo, ORAL Sync ja ORAL Step juba 2. nädalal) ning vastuse ulatus ravi vältel tugevnes. Nagu ka üldine ACR-i ravivastus tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas saanud patsientidel, paranesid ACR-i ravivastuse kõik komponendid kõigis uuringutes algtasemest alates pidevalt, sh valulike ja tursunud liigeste arv, patsiendi ja arsti üldine hinnang, puudeindeksi skoorid, valu hinnang ja CRV võrreldes patsientidega, kes said platseebot koos MTX-iga või teisi HMR-e.

Tabel 9. ACR-i ravivastusega patsientide osakaal (%)

ORAL Solo: ebapiisav ravivastus HMR-ile					
Tulemusnäitaja	Aeg	Platseebo N=122	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas monoteraapiana N=241		Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas monoteraapiana N=243
ACR20	3. kuu	26	60***		65***
	6. kuu	NA	69		71
ACR50	3. kuu	12	31***		37***
	6. kuu	NA	42		47
ACR70	3. kuu	6	15*		20***
	6. kuu	NA	22		29
ORAL Sync: ebapiisav ravivastus HMR-ile					
Tulemusnäitaja	Aeg	Platseebo + HMR(id) N=158	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + HMR(id) N=312		Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + HMR(id) N=315
ACR20	3. kuu	27	56***		63***
	6. kuu	31	53***		57***
	12. kuu	NA	51		56
ACR50	3. kuu	9	27***		33***
	6. kuu	13	34***		36***
	12. kuu	NA	33		42
ACR70	3. kuu	2	8**		14***
	6. kuu	3	13***		16***
	12. kuu	NA	19		25
ORAL Standard: ebapiisav ravivastus MTX-ile					
Tulemusnäitaja	Aeg	Platseebo N=105	Tofatsitiniib kaks korda ööpäevas + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX N=199
ACR20			5 mg N=198	10 mg N=197	
	3. kuu	26	59***	57***	56***
	6. kuu	28	51***	51***	46**
ACR50	3. kuu	7	33***	27***	24***
	6. kuu	12	36***	34***	27**
	12. kuu	NA	36	36	33
ACR70	3. kuu	2	12**	15***	9*
	6. kuu	2	19***	21***	9*
	12. kuu	NA	22	23	17

ORAL Scan: ebapiisav ravivastus MTX-ile				
Tulemusnäitaja	Aeg	Platseebo + MTX N=156	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX N=316	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX N=309
ACR20	3. kuu	27	55***	66***
	6. kuu	25	50***	62***
	12. kuu	NA	47	55
	24. kuu	NA	40	50
ACR50	3. kuu	8	28***	36***
	6. kuu	8	32***	44***
	12. kuu	NA	32	39
	24. kuu	NA	28	40
ACR70	3. kuu	3	10**	17***
	6. kuu	1	14***	22***
	12. kuu	NA	18	27
	24. kuu	NA	17	26
ORAL Step: ebapiisav ravivastus TNF-i inhibiitorile				
Tulemusnäitaja	Aeg	Platseebo + MTX N=132	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX N=133	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX N=134
ACR20	3. kuu	24	41*	48***
	6. kuu	NA	51	54
ACR50	3. kuu	8	26***	28***
	6. kuu	NA	37	30
ACR70	3. kuu	2	14***	10*
	6. kuu	NA	16	16
ORAL Start: MTX-iga ravimata				
Tulemusnäitaja	Aeg	MTX N=184	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas monoteraapiana N=370	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas monoteraapiana N=394
ACR20	3. kuu	52	69***	77***
	6. kuu	51	71***	75***
	12. kuu	51	67**	71***
	24. kuu	42	63***	64***
ACR50	3. kuu	20	40***	49***
	6. kuu	27	46***	56***
	12. kuu	33	49**	55***
	24. kuu	28	48***	49***
ACR70	3. kuu	5	20***	26***
	6. kuu	12	25***	37***
	12. kuu	15	28**	38***
	24. kuu	15	34***	37***
ORAL Strategy: ebapiisav ravivastus MTX-ile				
Tulemusnäitaja	Aeg	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas N=384	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX N=376	Adalimumab + MTX N=386
ACR20	3. kuu	62,50	70,48†	69,17

	6. kuu	62,84	73,14†	70,98
	12. kuu	61,72	70,21†	67,62
ACR50	3. kuu	31,51	40,96†	37,31
	6. kuu	38,28	46,01†	43,78
	12. kuu	39,31	47,61†	45,85
ACR70	3. kuu	13,54	19,41†	14,51
	6. kuu	18,23	25,00†	20,73
	12. kuu	21,09	28,99†	25,91

* $p < 0,05$;

** $p < 0,001$;

*** $p < 0,0001$ versus platseebo (versus MTX uuringus ORAL Start)

† $p < 0,05$ – tofatsitiniib 5 mg + MTX vs. tofatsitiniib 5 mg uuringus ORAL Strategy (normaalsed p-väärtused, mitmikvõrdluse alusel kohandamata)

QOW = üle ühe nädala, N = analüüsitud uuritavate arv, ACR20/50/70 = paranemine Ameerika

Reumatoloogiakolledži $\geq 20, 50, 70\%$ põhjal, NA = ei ole kohaldatav, MTX = metotreksaat.

DAS28-4(ESR) ravivastus

III faasi uuringute patsientidel oli algtasemel keskmine haiguse aktiivsuse skoor (DAS28-4[ESR]) 6,1...6,7. Kaks korda ööpäevas manustatavate 5 mg või 10 mg annustega ravitud patsientidel täheldati 3.kuul olulist vähenemist DAS28-4(ESR) näitajas algtasemega võrreldes (keskmine paranemine) vastavalt 1,8...2,0 ja 1,9...2,2, võrreldes platseeboravil olnud patsientidega (0,7...1,1). Uuringutes ORAL Step, ORAL Sync ja ORAL Standard DAS28 kliinilise remissiooni (DAS28-4(ESR) $< 2,6$) saavutanud patsientide osakaalu andmed on näidatud tabelis 10.

Tabel 10. DAS28-4(ESR) $< 2,6$ remissiooni saavutanud uuritavate arv (%) 3. ja 6. kuul

	Algtase	N	%
ORAL Step: ebapiisav ravivastus TNF-i inhibiitorile			
Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX	3. kuu	133	6
Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX	3. kuu	134	8*
Platseebo + MTX	3. kuu	132	2
ORAL Sync: ebapiisav ravivastus HMR-ile			
Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas	6. kuu	312	8*
Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas	6. kuu	315	11***
Platseebo	6. kuu	158	3
ORAL Standard: ebapiisav ravivastus MTX-ile			
Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX	6. kuu	198	6*
Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX	6. kuu	197	11***
Adalimumab 40 mg SC QOW + MTX	6. kuu	199	6*
Platseebo + MTX	6. kuu	105	1

* $p < 0,05$; *** $p < 0,0001$ vs. platseebo SC = subkutaanne, QOW = üle ühe nädala, N = analüüsitud uuritavate arv, DAS28 = haiguse aktiivsuse skaala 28 liigest, ESR = erütrotsüütide sadenemiskiirus

Radiograafiline ravivastus

Uuringus ORAL Scan ja ORAL Start hinnati 6. ja 12. kuul liigese struktuuri kahjustuse progresseerumise inhibitsiooni radiograafiliselt ja seda väljendati keskmise muutusena algtasemest mTSS-is ja selle komponentides, erosiooniskoorina ning liigesepilu kitsenemise (*joint space narrowing*, JSN) skoorina.

Uuringus ORAL Scan inhibeeris tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas koos täiendava MTX-iga 6. ja 12. kuul oluliselt rohkem struktuuralse kahjustuse progresseerumist võrreldes platseebo pluss MTX-i raviga. Annuses 5 mg kaks korda ööpäevas näitas tofatsitiniib koos MTX-iga sarnast toimet

keskmisele struktuuraalse kahjustuse progresseerumisele (ei ole statistiliselt oluline). Erosiooni ja JSN-i skoori analüüs vastas üldistele tulemustele.

Platseebo pluss MTX-i rühmas ei esinenud 78% patsientidest 6. kuul radiograafilist progressiooni (mTSS muutus $\leq 0,5$), võrreldes 89% ja 87% patsientidega, keda raviti vastavalt tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg annusega (pluss MTX) kaks korda ööpäevas (mõlemad olid olulised võrreldes platseebo pluss MTX-iga).

Uuringus ORAL Start inhibeeris tofatsitiniibi monoteeraapia 6. ja 12. kuul MTX-iga võrreldes oluliselt rohkem struktuuraalse kahjustuse progresseerumist, nagu esitatud tabelis 11. Tulemus püsis ka 24. kuul. Erosiooni ja JSN-i skoori analüüsid vastasid üldistele tulemustele.

MTX-i rühmas ei esinenud 70% patsientidest 6. kuul radiograafilist progressiooni, võrreldes 83% ja 90% patsientidega, keda raviti vastavalt tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg annusega kaks korda ööpäevas, kusjuures mõlemad olid olulised võrreldes MTX-iga.

Tabel 11. Radiograafilised muutused 6. ja 12. kuul

	ORAL Scan: ebapiisav ravivastus MTX-ile				
	Platseebo + MTX N = 139 Keskmine (SD) ^a	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX N = 277 Keskmine (SD) ^a	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX Keskmine erinevus võrreldes platseeboga ^b (CI)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX N = 290 Keskmine (SD) ^a	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX Keskmine erinevus võrreldes platseeboga ^b (CI)
mTSS ^c					
Algtase	33 (42)	31 (48)	–	37 (54)	–
6. kuu	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	–0,3 (–0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	–0,4 (–0,8; 0,0)
12. kuu	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	–0,6 (–1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	–0,9 (–1,5; –0,2)
	ORAL Start: MTX-iga ravimata				
	MTX N = 168 Keskmine (SD) ^a	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas N = 344 Keskmine (SD) ^a	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas keskmine erinevus MTX-ist^d (CI)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas N = 368 Keskmine (SD) ^a	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas keskmine erinevus MTX-ist^d (CI)
mTSS ^c					
Algtase	16 (29)	20 (41)	–	19 (39)	–
6. kuu	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	–0,7 (–1,0; –0,3)	0,0 (1,2)	–0,8 (–1,2; –0,4)
12. kuu	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	–0,9 (–1,4; –0,4)	0,0 (1,5)	–1,3 (–1,8; –0,8)

^aSD = standardhälve

^bErinevus vähimruutude keskmistes – tofatsitiniib miinus platseebo (95% CI = 95% usaldusvahemik)

^c6. ja 12. kuu andmed on keskmine muutus algtasemest

^dErinevus vähimruutude keskmistes – tofatsitiniib miinus MTX (95% CI = 95% usaldusvahemik)

Füüsilise funktsiooni vastus ja tervisega seotud tulemusnäitajad

Tofatsitiniib kas üksi või kombinatsioonis MTX--iga on näidanud füüsilise funktsiooni paranemist mõõdetuna HAQ-DI skooriga. Patsiendid, kes said tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas, näitasid platseeboga võrreldes oluliselt suuremat füüsilise funktsiooni paranemist algtasemest 3. kuul (uuringud ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard ja ORAL Step) ning 6. kuul (uuringud ORAL Sync ja ORAL Standard). Tofatsitiniibi 5 või 10 mg kaks korda ööpäevas annust saanud patsiendid näitasid uuringutes ORAL Solo ja ORAL Sync oluliselt suuremat füüsilise funktsiooni paranemist

võrreldes platseeboga juba 2. nädalal. Uuringute ORAL Standard, ORAL Step ja ORAL Sync muutus HAQ-DI skooris algtasemega võrreldes on esitatud tabelis 12.

Tabel 12. HAQ-DI LS keskmine erinevus algtasemega võrreldes 3. kuul

Platseebo + MTX	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + MTX	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: ebapiisav ravivastus MTX-ile			
N = 96	N = 185	N = 183	N = 188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: ebapiisav ravivastus TNF-i inhibiitorile			
N = 118	N = 117	N = 125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Platseebo + HMR(id)	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas + HMR(id)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas + HMR(id)	
ORAL Sync: ebapiisav ravivastus HMR-ile			
N = 147	N = 292	N = 292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** p < 0,0001, tofatsitiniib versus platseebo + MTX, LS = vähimruudud, N = patsientide arv, QOW = üle ühe nädala, NA = ei ole kohaldatav, HAQ-DI = tervise hindamise küsimustiku puude indeks

Tervisega seotud elukvaliteeti hinnati lühikese terviseküsimustiku vormi alusel (*Short Form Health Survey*, SF-36). 5 või 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas saavatel patsientidel esines uuringutes ORAL Solo, ORAL Scan ja ORAL Step 3. kuul oluliselt suurem paranemine algtasemest võrreldes platseeboga kõigis 8 valdkonnas, samuti füüsilise komponendi kokkuvõtte ning vaimse komponendi kokkuvõtte skoorides. Uuringus ORAL Scan püsisid keskmised SF-36 paranemistäidud tofatsitiniibravil olnud patsientidel 12 kuud.

Kurnatusest vabanemist hinnati kõigis uuringutes kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise kurnatuse (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-F) skaalal 3. kuul. Patsiendid, kes said tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas, näitasid kõigis 5 uuringus oluliselt suuremat kurnatusest vabanemist algtasemest platseeboga võrreldes. Uuringutes ORAL Standard ja ORAL Scan püsisid keskmised FACIT-F paranemistäidud tofatsitiniibravil olnud patsientidel 12 kuud.

Une paranemist hinnati kõigis uuringutes 3. kuul uuringu uneskaala (*Medical Outcomes Study Sleep*, MOS-Sleep) uneprobleemide kokkuvõtivate indeksite I ja II abil. Patsiendid, kes said tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas, näitasid uuringutes ORAL Sync, ORAL Standard ja ORAL Scan oluliselt suuremat paranemist algtasemest mõlemal skaalal platseeboga võrreldes. Uuringutes ORAL Standard ja ORAL Scan püsisid mõlema skaala keskmised paranemistäidud tofatsitiniibravil olnud patsientidel 12 kuud.

Kliiniliste ravivastuste kestus

Toime kestust hinnati kuni kaheaastase kestusega uuringutes ACR20, ACR50, ACR70 ravivastuste järgi. Keskmise HAQ-DI muudatused ja DAS28-4(ESR) muudatused säilisid mõlemas tofatsitiniibi ravirühmas kuni uuringute lõpuni.

Randomiseeritud, müügiloa saamise järgsest ohutusuuringu reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel või vanematel patsientidel, samuti lõpetatud avatud pikaajalistest, kuni 8 aastat kestnud jätku-uuringutest pärinevad ka tõendid tofatsitiniibravi tõhususe püsimisest kuni 5 aastat.

Pikaajalised kontrollitud ohutusandmed

Uuring ORAL Surveillance (A3921133) oli mahukas (N = 4362) randomiseeritud, toimeaine kontrolliga turuletulekujärgne ohutuse jälgimisuuring 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur (kardiovaskulaarsed riskitegurid on määratletud kui: aktiivne suitsetaja, hüpertensiooni diagnoos, diabeet, perekonnaanamneesis enneaegne koronaartõbi, varasem koronaartõbi, sealhulgas varasem revaskulariseeriv protseduur, aortokoronaarne šunteerimine, müokardiinfarkt, südameseiskus, ebastabiilne stenokardia, äge koronaarsündroom, ja reumatoidartriidiga seotud ekstraartikulaarse haiguse esinemine, näiteks reumatoidsõlmed, Sjögreni sündroom, kroonilisest haigusest põhjustatud aneemia, kopsuilmingud). Enamik (üle 90%) tofatsitiniibiga ravitud praegustest või varem suitsetanud patsientidest olid suitsetanud üle 10 aasta, suitsetamise kestuse mediaanaeg oli vastavalt 35,0 ja 39,0 aastat. Uuringu alustamisel pidid patsiendid kasutama metotreksaadi stabiilset annust; uuringus lubati annust kohandada.

Patsiendid randomiseeriti suhtega 1 : 1 : 1 avatud uuringus saama kas 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas või TNF-i inhibiitorit (TNF-i inhibiitor oli kas 50 mg etanertsepti üks kord nädalas või 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal). Esmased kaastulemusnäitajad olid kinnitatud pahaloomuline kasvaja (v.a mittemelanoomne nahavähk) ja kinnitatud suurte kardiovaskulaarsete tüsistuste liitulemusnäitaja. Kumulatiivse esinemissageduse ja tulemusnäitajate statistiline hindamine toimus pimemenetlusega. Uuringu statistilist jõudu hinnati sündmuste arvu järgi, kuid uuringus oli vajalik ka vähemalt 1500 patsiendi jälgimine 3 aasta jooksul. 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas manustamine uuringus lõpetati ja patsiendid viidi üle saama 5 mg kaks korda ööpäevas, sest esinesid annusest sõltuvad venoosse trombemboolia (VTE) juhud. 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas saanud patsientide ravirühma andmeid, mis koguti enne ja pärast annuse muutmist, analüüsiti nende algselt randomiseeritud ravirühmas.

Uuringus ei täidetud tofatsitiniibi kombineeritud annuste esmasel võrdlemisel TNF-i inhibiitoriga mittehalvemuse kriteeriume, sest 95% usaldusvahemiku ülempiir oli suurem kui eel määratletud mittehalvemuse kriteerium (1,8) kinnitatud tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ja kinnitatud pahaloomuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk) korral.

Tulemused kinnitatud tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste, kinnitatud pahaloomuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk) ja valitud muude kõrvaltoimete kohta on esitatud allpool.

Tõsised kardiovaskulaarsed tüsistused (sh müokardiinfarkt) ja venoosse trombemboolia (VTE)

Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati mitteletaalse müokardiinfarkti esinemissageduse suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoriga. Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati VTE juhtude annusest sõltuvat sagenemist võrreldes TNF-i inhibiitoriga ravitud patsientidega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Tabel 13. Tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste, müokardiinfarkti ja venoosse trombemboolia esinemissagedus ja riskitiheduste suhe

	5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas	10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas^a	Kogu tofatsitiniib^b	TNF-i inhibiitor (TNFi)
MACE^c				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,91 (0,67...1,21)	1,05 (0,78...1,38)	0,98 (0,79...1,19)	0,73 (0,52...1,01)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,24 (0,81...1,91)	1,43 (0,94...2,18)	1,33 (0,91...1,94)	
Letaalne müokardiinfarkt^c				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,00 (0,00...0,07)	0,06 (0,01...0,18)	0,03 (0,01...0,09)	0,06 (0,01...0,17)
HR (95% CI) vs. TNFi	0,00 (0,00...Inf)	1,03 (0,21...5,11)	0,50 (0,10...2,49)	

Mitteletaalne müokardiinfarkt^c				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,37 (0,22...0,57)	0,33 (0,19...0,53)	0,35 (0,24...0,48)	0,16 (0,07...0,31)
HR (95% CI) vs. TNFi	2,32 (1,02...5,30)	2,08 (0,89...4,86)	2,20 (1,02...4,75)	
VTE^d				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
PE^d				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs. TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
SVT^d				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	
^a 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas saanud ravirühma andmed sisaldavad andmeid nende patsientide kohta, kes viidi uuringu muutmise tulemusena 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisel üle 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisele. ^b Kombineeritud andmed 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas. ^c Ravi ajal või kuni 60 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist toimuvate sündmuste põhjal. ^d Ravi ajal või kuni 28 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist toimuvate sündmuste põhjal. Lühendid: MACE = tõsised kardiovaskulaarsed tüsistused, MI = müokardiinfarkt, VTE = venoosne trombemboolia, PE = kopsuemboolia (pulmonaalne emboolia), SVT = süvaveenitromboos, TNF = tuumori nekroosi faktor, IR = esinemissagedus, HR = riskitiheduste suhe, CI = usaldusvahemik, PY = patsientiaastad, Inf = lõpmatus				

Järgmised müokardiinfarkti (letaalne ja mitteletaalne) teket prognoosivad tegurid tuvastati Coxi mitmemõõtmelise tagasisuunas valikuga mudeliga: vanus ≥ 65 aastat, mees, praegune või varasem suitsetamine, anamneesis diabeet ja anamneesis südame isheemiatõbi (sh müokardiinfarkt, südame isheemiatõbi, stabiilne stenokardia või südame pärgarterite protseduurid) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Pahaloomulised kasvajad

Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati TNF-i inhibiitorit saanutega võrreldes pahaloomuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk), eriti kopsuvähi, lümfoomi ja mittemelanoomse nahavähi esinemise sagenemist.

Tabel 14. Pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus ja riskitiheduste suhe^a

	5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas	10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas^b	Kogu tofatsitiniib^c	TNF-i inhibiitor (TNFi)
Pahaloomulised kasvajad, v.a mittemelanoomne nahavähk				
IR (95% CI) 100 PY kohta	1,13 (0,87...1,45)	1,13 (0,86...1,45)	1,13 (0,94...1,35)	0,77 (0,55...1,04)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,47 (1,00...2,18)	1,48 (1,00...2,19)	1,48 (1,04...2,09)	
Kopsuvähk				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,23 (0,12...0,40)	0,32 (0,18...0,51)	0,28 (0,19...0,39)	0,13 (0,05...0,26)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,84 (0,74...4,62)	2,50 (1,04...6,02)	2,17 (0,95...4,93)	

Lümfoom				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,07 (0,02...0,18)	0,11 (0,04...0,24)	0,09 (0,04...0,17)	0,02 (0,00...0,10)
HR (95% CI) vs. TNFi	3,99 (0,45...35,70)	6,24 (0,75...51,86)	5,09 (0,65...39,78)	
Mittmelanoomne nahavähk				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

^a Pahaloolumuliste kasvajate v.a mittmelanoomse nahavähi, kopsuvähi ja lümfoomi puhul ravi ajal või pärast ravi katkestamist kuni uuringu lõpuni tekkivate nähtude põhjal. Mittmelanoomse nahavähi juhtude puhul ravi ajal või kuni 28 päeva jooksul pärast ravi katkestamist tekkivate nähtude põhjal.

^b 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas saanud ravirühmas sisaldab nende patsientide andmeid, kes viidi uuringu muutmise tulemusena 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisel üle 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisele.

^c Kombineeritud andmed 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas.

Lühendid: TNF = tuumori nekroosi faktor, IR = esinemissagedus, HR = riskitiheduste suhe, CI = usaldusvahemik, PY = patsiendiaastad

Järgmised pahaloolumuliste kasvajate (v.a mittmelanoomne nahavähk) teket prognoosivad tegurid tuvastati Coxi mitmemõtmelise tagasisuunas valikuga mudeliga: vanus ≥ 65 aastat ja praegune või varasem suitsetamine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Suremus

Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati TNF-i inhibiitoritega ravitute võrreldes suremuse suurenemist. Suremuse peamised põhjused olid kardiovaskulaarsed tüsistused, infektsioonid ja pahaloolumulised kasvaja.

Tabel 15. Suremuse esinemissagedus ja riskitiheduste suhe^a

	5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas	10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas^b	Kogu tofatsitiniib^c	TNF-i inhibiitor (TNFi)
Suremus (kõik põhjused)				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Letaalsed infektsioonid				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Letaalsed KV tüsistused				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Letaalsed pahaloolumulised kasvaja				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95% CI) vs. TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Ravi ajal või kuni 28 päeva jooksul pärast ravi katkestamist tekkivate nähtude põhjal.

^b Andmed 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas saanud ravirühma kohta sisaldavad nende patsientide andmeid, kes viidi uuringu muutmise tulemusena 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisel üle 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisele.

^c Kombineeritud andmed 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas manustamise kohta.

Lühendid: TNF = tuumori nekroosi faktor, IR = esinemissagedus, HR = riskitiheduste suhe, CI = usaldusvahemik, PY = patsiendiaastad, KV = kardiovaskulaarne, Inf = lõpmatus

Psoriaatiline artriit

Tofatsitiniibi õhukese polümeerikattega tablettide efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus aktiivse PsA-ga (≥ 3 tursunud liigest ja ≥ 3 valulikku liigest) täiskasvanud patsientidel. Patsientidel pidi skriiningvisiidil olema aktiivne naastuline psoriaas. Mõlema uuringu esmased tulemusnäitajad olid ACR20 ravivastuse määr ja HAQ-DI muutus võrreldes ravieelsete näitajatega kolmandal ravikuul.

Uuringus PsA-I (OPAL BROADEN) hinnati 422 patsienti, kelle varasem ravivastus tsHMR-ile (92,7% patsientidest said MTX-i) oli ebapiisav (efektiivsuse puudumise või ravitalumatuse tõttu); 32,7% selles uuringus osalenud ebapiisava ravivastusega patsientidest olid saanud kas enam kui ühte tsHMR-i või ühte tsHMR-i ja sünteetilist sihtmürgistatud HMR-i (ssHMR). Uuringus OPAL BROADEN oli eelnev ravi TNF-i inhibiitoritega keelatud. Kõik patsiendid pidid samaaegselt saama ühte tsHMR-i; 83,9% patsientidest said samaaegselt MTX-i, 9,5% patsientidest said samaaegselt sulfasalasiini ja 5,7% patsientidest said samaaegselt leflunomiidi. PsA haiguse mediaankestus oli 3,8 aastat. Enne ravi algust põdes 79,9% patsientidest entesiiti ja 56,2% daktüliiti. Tofatsitiniibrühma randomiseeritud patsiendid said tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas; ravi kestis 12 kuud. Platseeborühma randomiseeritud patsiendid viidi kolmandal ravikuul pimemenetlusega üle ühte tofatsitiniibi rühmadest, kus nad hakkasid saama tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas; ravi kestis 12 kuud. Adalimumabirühma (aktiivse võrdlusravimi rühm) randomiseeritud patsientidele manustati 12 kuu jooksul iga kahe nädala järel subkutaanselt 40 mg ravimit.

Uuringus PsA-II (OPAL BEYOND) hinnati 394 patsienti, kes olid lõpetanud TNF-i inhibiitori kasutamise efektiivsuse puudumise või ravitalumatuse tõttu; 36,0%-l oli varasem ebapiisav ravivastus enam kui ühele bioloogilisele HMR-ile. Kõik patsiendid pidid samaaegselt saama ühte tsHMR-i; 71,6% patsientidest said samaaegselt MTX-i, 15,7% patsientidest said samaaegselt sulfasalasiini ja 8,6% patsientidest said samaaegselt leflunomiidi. PsA haiguse mediaanne kestus oli 7,5 aastat. Enne ravi algust põdes 80,7% patsientidest entesiiti ja 49,2% daktüliiti. Tofatsitiniibrühma randomiseeritud patsiendid said tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas; ravi kestis 6 kuud. Platseeborühma randomiseeritud patsiendid viidi kolmandal ravikuul pimemenetlusega üle ühte tofatsitiniibi rühmadest, kus nad hakkasid saama tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas; ravi kestis 6 kuud.

Nähud ja sümptomid

Tofatsitiniibravi tulemusel paranesid mõned PsA nähud ja sümptomid märkimisväärselt; hindamisel lähtuti ACR20 kriteeriumitest võrreldes platseeboga kolmandal ravikuul. Hinnatud oluliste tulemusnäitajate efektiivsuse näitajad on esitatud tabelis 16.

Tabel 16. Uuringutes OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND kliinilise ravivastuse saavutanud ning ravieelsete näitajatega võrreldes olulise muutusega PsA patsientide osakaal (%)

	Tavapärane sünteetiline HMR: ebapiisava ravivastusega patsiendid ^a (varem TNF'i-ga-ravi mittesaanud)			TNFi-ravi: ebapiisava ravivastusega patsiendid ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Ravirühm	Plat- seebo	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas	Adalimumab 40 mg s.c. q2W	Plat- seebo	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas
N	105	107	106	131	131
ACR20					
3. kuu	33%	50% ^{d,*}	52%*	24%	50% ^{d,***}
6. kuu	NA	59%	64%	NA	60%
12. kuu	NA	68%	60%	-	-
ACR50					
3. kuu	10%	28% ^{e,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
6. kuu	NA	38%	42%	NA	38%
12. kuu	NA	45%	41%	-	-
ACR70					
3. kuu	5%	17% ^{e,*}	19%*	10%	17%
6. kuu	NA	18%	30%	NA	21%
12. kuu	NA	23%	29%	-	-
ΔLEI ^f					
3. kuu	-0,4	-0,8	-1,1*	-0,5	-1,3*
6. kuu	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
12. kuu	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
3. kuu	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2*
6. kuu	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
12. kuu	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
3. kuu	15%	43% ^{d,***}	39% ^{**}	14%	21%
6. kuu	NA	46%	55%	NA	34%
12. kuu	NA	56%	56%	-	-

* Nominaalne $p \leq 0,05$; ** nominaalne $p < 0,001$; *** nominaalne $p < 0,0001$ aktiivravi kasutamisel võrreldes platseeboga kolmandal ravikuul.

Lühendid: BSA = kehapind; ΔLEI = muutus Leedsi entesiidi indeksis võrreldes ravieelsete näitajatega; ΔDSS = muutus daktüliidi raskuse skooris võrreldes ravieelsete näitajatega; ACR20/50/70 = Ameerika Reumatoloogiakolledži skoori paranemine $\geq 20\%$, 50% , 70% võrra; tsHMR = tavapärane sünteetiline haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim; N = randomiseeritud ja ravitud patsientide arv; NA = ei ole kohaldatav, kuna platseeboravi andmed ei ole pärast kolmandat ravikuud saadaval ülemineku tõttu platseebolt tofatsitiniibi annusele 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas; s.c. q2w = subkutaanselt üks kord iga kahe nädala järel; TNFi = tuumori nekroosi faktori inhibiitor; PASI = psoriaasist haaratud kehapiina ja haiguse raskuse indeks; PASI75 = $\geq 75\%$ paranemine PASI näitajates.

^a Efektiivsuse puudumisest ja/või talumatusest tingitud ebapiisav ravivastus vähemalt ühele tsHMR-ile.

^b Efektiivsuse puudumisest ja/või talumatusest tingitud ebapiisav ravivastus vähemalt ühele TNFi-le.

^c OPAL BEYOND kestis 6 kuud.

^d Saavutas eelmääratletud vähenevate väärtustega analüüsimisprotseduuri kohaselt globaalselt statistilise tähtsuse p -väärtusel $\leq 0,05$.

^e Saavutas eelmääratletud vähenevate väärtustega analüüsimisprotseduuri kohaselt ACR näitajate (ACR50 ja ACR70) statistilise tähtsuse p -väärtusel $\leq 0,05$.

^f Patsientidel, kelle ravieelne skoor oli > 0 .

^g Patsientidel, kelle ravieelne BSA oli $\geq 3\%$ ja PASI > 0 .

Kolmandal ravikuul olid nii varem TNF-i inhibiitoritega mitteravitud kui ka TNFi-ravile ebapiisava ravivastusega patsientidel, kes said tofatsitiniibiga ravi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, ACR20 saavutamise määr märkimisväärselt kõrgem kui platseeborühmas. Vanuse, soo, rassi, haiguse ravieelse

aktiivsuse ja PsA alamtüübi uurimisel erinevusi tofatsitiniibi ravivastustes ei tuvastatud. Mutileeriva artriidiga või aksiaalse haaratusega patsientide arv oli eesmärgipäraseks hindamiseks liiga väike. Tofatsitiniibravi korral annuses 5 mg kaks korda ööpäevas täheldati statistiliselt olulist ACR20 saavutamise määra juba teisel ravinädalal (esimesel ravi alustamise järgsel hindamisel) võrreldes platseebo kasutamisega.

Uuringus OPAL BROADEN saavutas 26,2% kaks korda ööpäevas tofatsitiniibi 5 mg, 25,5% adalimumabi ja 6,7% platseebot saanud patsientidest kolmandal ravikuul MDA-vastuse (*Minimal Disease Activity* – haiguse minimaalne aktiivsus) (kaks korda ööpäevas manustatud tofatsitiniib 5 mg ravierinevus võrreldes platseeboga oli 19,5% [95% CI: 9,9; 29,1]). Uuringus OPAL BEYOND saavutas 22,9% kaks korda ööpäevas tofatsitiniibi 5 mg ja 14,5% platseebot saanud patsientidest MDA, ehkki kaks korda ööpäevas manustatud tofatsitiniib 5 mg ei saavutanud nominaalset statistilist tähtsust (kolmandal ravikuul oli ravierinevus võrreldes platseeboga 8,4% [95% CI: -1,0; 17,8]).

Radiograafilise ravivastus

Uuringus OPAL BROADEN hinnati struktuurse liigesekahjustuse progresseerumist radiograafiliselt, kasutades van der Heijde modifitseeritud Sharpi skoori üldtulemusi (*modified Total Sharp Score*, mTSS), ning osa radiograafiliselt kinnitatud progressiooniga patsientidest (mTSS suurenemine > 0,5 võrreldes ravieelsete näitajatega) hinnati 12. ravikuul. 12. kuul ei tuvastatud 96%-l kaks korda ööpäevas tofatsitiniibi 5 mg annusega ravitud patsientidest ning 98%-l kord iga kahe nädala järel subkutaanselt adalimumabi 40 mg annusega ravitud patsientidest radiograafiliselt kinnitatud progressiooni (mTSS suurenemine ≤ 0,5 võrreldes ravieelsete näitajatega).

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Füüsilise funktsiooni paranemist hinnati HAQ-DI skooriga. Patsientidel, kes said tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, paranes füüsiline funktsioon kolmandaks kuuks võrreldes ravieelsete näitajatega suuremal määral ($p \leq 0,05$) kui platseeborühmas (vt tabel 17).

Tabel 17. PsA uuringutes OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND täheldatud muutus HAQ-DI-s võrreldes ravieelsete näitajatega

	Vähimruutude keskmine muutus HAQ-DI-s võrreldes ravieelsete näitajatega				
	Tavapärane sünteetiline HMR: ebapiisava ravivastusega patsiendid ^a (varem TNF'iga-ravi mittesaanud)			TNFi-ravi: ebapiisava ravivastusega patsiendid ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
Ravirühm	Platseebo	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas	Adalimumab 40 mg s.c. q2W	Platseebo	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas
N	104	107	106	131	129
3. kuu	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
6. kuu	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
12. kuu	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

* Nominaalne $p \leq 0,05$; *** nominaalne $p < 0,0001$ aktiivravi kasutamisel võrreldes platseeboga kolmandal ravikuul.

Lühendid: HMR = haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim; HAQ-DI = tervise hindamise küsimustiku puude indeks; N = kõigi statistilises analüüsis osalenud patsientide arv; s.c. q2w = subkutaanselt üks kord iga kahe nädala järel; TNFi = tuumori nekroosi faktori inhibiitor.

^a Efektiivsuse puudumisest ja/või talumatusest tingitud ebapiisav ravivastus vähemalt ühele tavapärasele sünteetilisele HMR-ile.

^b Efektiivsuse puudumisest ja/või talumatusest tingitud ebapiisav ravivastus vähemalt ühele TNFi-i inhibiitorile (TNFi).

^c Saavutas eel määratletud vähenevate väärtustega analüüsimisprotseduuri kohaselt globaalselt statistilise tähtsuse p-väärtusel $\leq 0,05$.

Kolmandal ravikuul oli HAQ-DI-vastusega (vastus määratletud kui indeksi vähenemine $\geq 0,35$ võrreldes ravieelsete näitajatega) osalejate osakaal uuringutes OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas saanute rühmas vastavalt 53% ja 50%;

platseeborühmas vastavalt 31% ja 28%, ning subkutaanselt iga kahe nädala järel 40 mg adalimumabi saanute rühmas 53% (ainult uuring OPAL BROADEN).

Tervisega seotud elukvaliteeti hinnati SF-36v2 alusel; väsimuse hindamiseks kasutati FACIT-F skaalat. Patsientidel, kes said uuringutes OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, paranesid SF-36v2 füüsilise funktsiooni näitajad, SF-36v2 füüsilise komponendi summaarne skoor ja FACIT-F skoorid kolmandaks kuuks võrreldes ravieelsete näitajatega suuremal määral (nominaalne $p \leq 0,05$) kui platseeborühmas. Paranemine SF-36v2 ja FACIT-F skoorides võrreldes ravieelsete näitajatega püsis kuuenda ravikuuni (OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND) ning 12. ravikuuni (OPAL BROADEN).

Patsientidel, kes said uuringutes OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, paranes artriidist tingitud valu (hinnatuna visuaalsel analoogskaalal vahemikus 0...100) alates teisest ravinädalast (esimesel ravi alustamise järgsel hindamisel) kuni kolmanda ravikuuni võrreldes ravieelsete näitajatega suuremal määral (nominaalne $p \leq 0,05$) kui platseeborühmas.

Anküloseeriv spondüliit

Tofatsitiniibi efektiivsust ja ohutust hindav kliiniline arendusprogramm hõlmas ühte platseebokontrolliga kinnitavat uuringut (uuring AS-I). Uuring AS-I oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga, 48-nädalase raviperioodiga kliiniline uuring, milles osales 269 täiskasvanud patsienti, kelle ravivastus vähemalt kahele mittesteroidsele põletikuvastasele ainele (MSPVA) oli ebapiisav (ebapiisav kliiniline ravivastus või talumatus). Patsiendid randomiseeriti pimendatud ravirühmadesse, kus nad said 16 nädala jooksul 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas või platseebot ning seejärel jätkasid kõik osalejad veel 32 nädalat ravi tofatsitiniibiga annuses 5 mg kaks korda ööpäevas. Vaatamata ravile MSPVA-de, kortikosteroidide või haiguse kulgu modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) oli patsientide haigus aktiivne, määratletuna nii Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) kui ka seljavalu skooriga (BASDAI, 2. küsimus) ≥ 4 .

Ligikaudu 7% ja 21% patsientidest kasutasid ravi algusest kuni 16. nädalani samaaegselt vastavalt metotreksaati või sulfasalasiini. Patsientidel lubati võtta ravi algusest kuni 48. nädalani stabiilses väikeses annuses suukaudseid kortikosteroide (8,6% võtsid) ja/või MSPVA-sid (81,8% võtsid). Kahekümne kahel protsendil patsientidest oli ravivastus ühele või kahele TNF-i blokaatorile ebapiisav. Esmane tulemusnäitaja oli hinnata 16. nädalaks ASAS20 ravivastuse saavutanud patsientide osakaalu.

Kliiniline ravivastus

Patsiendid, keda raviti tofatsitiniibiga annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, saavutasid 16. nädalaks olulisema paranemise ASAS20 ja ASAS40 ravivastuste osas kui platseeborühmas osalejad (tabel 18). Patsientidel, kes said tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, püsisid ravivastused 16. nädalast kuni 48. nädalani.

Tabel 18. ASAS20 ja ASAS40 ravivastused 16. nädalal, uuring AS-I

	Platseebo (N = 136)	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (N = 133)	Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)
ASAS20 ravivastus*, %	29	56	27 (16, 38)**
ASAS40 ravivastus*, %	13	41	28 (18, 38)**

* I tüüpi vea suhtes kontrollitud.

** $p < 0,0001$.

Tofatsitiniibi efektiivsust näidati varem bioloogiliste HMR-idega ravi mittesaanud ja TNF-ile ebapiisava ravivastusega, varem bioloogiliste HMR-idega ravitud (piisava ravivastusega) patsientidel (tabel 19).

Tabel 19. ASAS20 ja ASAS40 ravivastused (%) varasema ravi alusel 16. nädalal, uuring AS-I

Varasem ravi	Efektiivsuse tulemusnäitaja					
	ASAS20			ASAS40		
	Platseebo N	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas N	Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)	Platseebo N	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas N	Erinevus võrreldes platseebog a (95% CI)
Varem bioloogiliste HMR-idega ravi mittesaanud	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
TNFi-le ebapiisava ravivastusega või varem bioloogiliste HMR-idega ravitud (piisava ravivastusega)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = $\geq 20\%$ paranemine võrreldes uuringu algusega ja paranemine ≥ 1 ühiku võrra vähemalt 3 valdkonnas (skaalal 0...10) ning halvenemise puudumine $\geq 20\%$ ja ≥ 1 ühiku võrra ülejäänud valdkondades; ASAS40 = $\geq 40\%$ paranemine võrreldes uuringu algusega ja paranemine ≥ 2 ühiku võrra vähemalt 3 valdkonnas (skaalal 0...10) ning igasuguse halvenemise puudumine ülejäänud valdkondades; CI = usaldusvahemik, TNFi = tuumori nekroosi faktori inhibiitor.

Patsiendid, keda raviti tofatsitiniibiga annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, saavutasid 16. nädalaks olulisema paranemise ASAS-i ravivastuste komponentide osas ning muudes haiguse aktiivsuse näitajates kui platseeborühmas osalejad, nagu on esitatud tabelis 20. Patsientidel, kes said tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, püsisid paranenud näitajad 16. nädalast kuni 48. nädalani.

Tabel 20. ASAS-i komponendid ja muud haiguse aktiivsuse näitajad 16. nädalal, uuring AS-I

	Platseebo (N = 136)		Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (N = 133)		Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)
	Uuringu alguses (keskmised)	16. nädal (vähim- ruutude keskmise muutus võrreldes uuringu algusega)	Uuringu alguses (keskmised)	16. nädal (vähimruutude keskmise muutus võrreldes uuringu algusega)	
ASAS-i komponendid					
– Patsiendi üldine hinnang haiguse aktiivsusele (0...10) ^{a, *}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**
– Seljavalu kokku (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)**
– Põletik (0...10) ^{c, *}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
BASDAI skoor ^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)**

	Platseebo (N = 136)		Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (N = 133)		
	Uuringu alguses (keskmised)	16. nädal (vähim- ruutude keskmise muutus võrreldes uuringu algusega)	Uuringu alguses (keskmised)	16. nädal (vähimruutude keskmise muutus võrreldes uuringu algusega)	Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)
ASDAScrp ^{g, *}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16; -0,79)**

* I tüüpi vea suhtes kontrollitud.

** p < 0,0001.

^a Mõõdetakse numbrilisel hindamisskaalal, kus 0 = ei ole aktiivne või valu puudub, 10 = väga aktiivne või kõige tugevam valu.

^b Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), mida mõõdetakse numbrilisel hindamisskaalal, kus 0 = lihtne ja 10 = võimatu.

^c Põletik on kahe patsiendi poolt teatatud jäikuse enesehinnangu keskmine BASDAI järgi.

^d Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeksi koguskoor.

^e Bathi anküloseeriva spondüliidi metroloogia indeks (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*).

^f Kõrgtundlik C-reaktiivne valk (*high sensitivity C-reactive protein*).

^g Anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoor C-reaktiivse valguga (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein*).

Muud terviseiga seotud tulemusnäitajad

Patsiendid, keda raviti tofatsitiniibiga annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, saavutasid platseeboga võrreldes anküloseeriva spondüliidi elukvaliteedi küsimustiku (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life*, ASQoL) (-4,0 vs. -2,0) ja kroonilise haiguse ravi funktsionaalne hindamise kurnatuse (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, FACIT-F) skaala üldskoori (6,5 vs. 3,1) põhjal uuringu alguse ja 16. nädala näitajate võrdluses olulisema paranemise (p < 0,001). Patsiendid, keda raviti tofatsitiniibiga annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, saavutasid lühikese terviseküsimustiku vormi 2. versiooni (*Short Form Health Survey version 2*, SF-36v2) füüsilise tervise komponentide koondskoori (*Physical Component Summary*, PCS) põhjal ravieelsete ja 16. nädala näitajate võrdluses järjepidevalt olulisema paranemise kui platseeborühmas osalenud patsiendid.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada tofatsitiniibiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta juveniilse idiopaatilise artriidi ja haavandilise koliidi näidustuste korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast 11 mg tofatsitiniibi toimeainet prolungeeritult vabastava tableti suukaudset manustamist saavutatakse plasma tippkontsentratsioon 4 tunniga ja poolväärtusaeg on ~6 tundi.

Püsikontsentratsioonid saavutatakse 48 jooksul ning üks kord ööpäevas manustamisel on akumulatsioon väga väike. Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on tofatsitiniibi AUC ja C_{max} võrdsed 11 mg tofatsitiniibi toimeainet prolungeeritult vabastava tableti manustamisel üks kord ööpäevas ja 5 mg tofatsitiniibi õhukese polümeerikattega tablettide manustamisel kaks korda ööpäevas.

Imendumine ja jaotumine

11 mg tofatsitiniibi toimeainet prolongeeritult vabastava tableti koosmanustamine kõrge rasvasisaldusega toiduga ei tekitanud muudatusi AUC-s, C_{max} aga suurenes 27%.

Pärast intravenooset manustamist on jaotusruumala 87 l. Ligikaudu 40% tsirkuleerivast tofatsitiniibist on seotud plasmavalkudega. Tofatsitiniib seondub peamiselt albumiiniga ega näi seonduvat alfa1-happe glükoproteiiniga. Tofatsitiniib jaotub ühtlaselt punaste vereliblede ja plasma vahel.

Biotransformatsioon ja eritumine

Tofatsitiniibi kliirensimehhanismid toimivad ligikaudu 70% ulatuses maksa ainevahetuse ning 30% ulatuses lähteravimi renaalse eritumise kaudu. Tofatsitiniibi ainevahetust vahendab peamiselt CYP3A4, vähesel määral ka CYP2C19. Inimestega läbiviidud radioloogiliselt märgistatud uuringus moodustas üle 65% tsirkuleerivast üldradioaktiivsusest toimeaine muutumata kujul, ülejäänud 35% moodustasid 8 metaboliiti, igaüks neist alla 8% üldradioaktiivsusest. Kõiki metaboliite on täheldatud loomaliikidel ning arvatavalt on neil JAK1/3 inhibeerimisel tofatsitiniibiga võrreldes väiksem kui 10-kordne võime. Inimproovide puhul ei esinenud tõendeid stereokonversiooni kohta. Tofatsitiniibi farmakoloogiline aktiivsus omistatakse lähtemolekulile. *In vitro* andmetel on tofatsitiniib MDR1, kuid mitte rinnavähi resistentse valgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP), OATP1B1/1B3 või OCT1/2 substraat.

Farmakokineetilised toimed patsientidel

CYP ensüümide ensümaatiline aktiivsus on RA patsientidel kroonilise põletiku tõttu vähenenud. RA patsientidel tofatsitiniibi suukaudne kliirens ajas ei muutunud, näidates, et tofatsitiniib ei normaliseeri CYP ensüümide aktiivsust.

Populatsiooni FK analüüs RA patsientidel näitas, et tofatsitiniibi süsteemne ekspositsioon (AUC) äärmuslike kehakaalude (40 kg, 140 kg) juures oli sarnane (kõikumine 5%) 70 kg kehakaaluga patsiendi omale. Eakatel 80-aastastel patsientidel oli hinnanguliselt alla 5% kõrgem AUC kui keskmisel 55-aasta vanusel. Naistel oli hinnanguliselt 7% madalam AUC kui meestel. Lisaks näitavad olemasolevad andmed, et tofatsitiniibi AUC ei erinenud eriti valgete, mustanahaliste ja asiaatidest patsientide puhul. Täheldati ligikaudset lineaarset suhet kehakaalu ja jaotusruumala vahel, mis tähendas kõrgemat tipp- (C_{max}) ja madalamat miinimum- (C_{min}) kontsentratsiooni väiksema kehakaaluga patsientide puhul. Seda erinevust ei peetud aga kliiniliselt oluliseks. Patsientidevaheline varieeruvus (protsentuaalne variatsioonikoefitsient) tofatsitiniibi AUC-s on hinnanguliselt u 27%.

Aktiivse PsA või anküloseeriva spondüliidiga patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemused olid kooskõlas RA patsientide analüüsitulemustega.

Neerukahjustus

Kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min), keskmise (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) neerukahjustusega uuringus osalejatel oli vastavalt 37%, 43% ja 123% kõrgem AUC võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatega (vt lõik 4.2). Lõpufaasi neeruhaigusega (*end-stage renal disease*, ESRD) uuringus osalejatel oli dialüüsi osa tofatsitiniibi kogukliirensisse suhteliselt väike. Pärast üht 10 mg annust oli ESRD uuringus osalejate keskmine AUC mitte-dialüüsi päeval mõõdetuna ligikaudu 40% (90% usaldusvahemik: 1,5...95%) kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatel. Kliinilistes uuringutes ei hinnatud tofatsitiniibi kasutamist patsientidel, kelle algtaseme kreatiniini kliirens (hinnatud Cockcrofti-Gaulti võrrandiga) oli alla 40 ml/min (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Kerge (Child-Pugh A) ja keskmise (Child-Pugh B) maksakahjustusega uuringus osalejatel oli normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega võrreldes vastavalt 3% ja 65% kõrgem AUC.

Kliinilistes uuringutes ei hinnatud tofatsitiniibi kasutamist raske maksakahjustusega uuringus osalejatel (Child-Pugh C) (vt lõigud 4.2 ja 4.4) ega B- või C-hepatiidi suhtes positiivsetel patsientidel.

Koostoimed

Tofatsitiniib ei ole CYP-ide (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4) inhibiitor ega indutseerija ja ei ole uridiin-5'-difosfaatglükuronosüüli transferaaside (UGT) (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7) inhibiitor. Kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ei ole tofatsitiniib MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ega MRP inhibiitor.

Toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide ja õhukese polümeerikattega tablettide ravimvormide farmakokineetika võrdlus

Tofatsitiniibi 11 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide manustamisel üks kord ööpäevas ja tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablettide manustamisel kaks korda ööpäevas täheldati ühesugust farmakokineetikat (AUC ja C_{max}).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid immuun- ja hematopoeetilistele süsteemidele, mille põhjuseks peetakse tofatsitiniibi farmakoloogilisi omadusi (JAK inhibitsiooni). Kliiniliselt olulistes annustes täheldati immunosupressiooni teiseseid toimeid, nt bakteriaalseid ja viirusinfektsioone ning lümfoomi. Lümfoomi täheldati 3-l 8-st täiskasvanud ahvist tofatsitiniibi 6- või 3-kordsel kliinilise ekspositsiooni tasemel (seundumata AUC inimestel annuses 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas) ning 0-l 14-st noorest ahvist 5- või 2,5-kordsel kliinilise ekspositsiooni tasemel (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas). Lümfoomi osas oli ahvide ekspositsioon kõrvaltoimete mittetäheldamise tasemel (*no observed adverse effect level*, NOAEL) ligikaudu 1- või 0,5-kordsel kliinilise ekspositsiooni tasemel (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas). Teised leiud annustel, mis ületasid inimeste ekspositsiooni, hõlmasid toimeid hepaatilisele ja gastrointestinaalsele süsteemile.

Tofatsitiniib ei ole rea *in vitro* ja *in vivo* geenimutatsioonide ja kromosoomihälvete katsete alusel mutageenne ega genotoksiline.

Tofatsitiniibi kantserogeenset potentsiaali hinnati 6-kuulises rasH2 transgeenses hiire kantserogeensuse uuringus ja 2-aastases roti kantserogeensuse uuringus. Tofatsitiniib ei olnud hiirtele kantserogeenne kogustes, mis ületasid kuni 38 või 19 korda kliinilise ekspositsiooni taseme (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas). Rottidel täheldati healoomulisi munandite interstitsiaalseid (Leydigi) rakutuumoreid; healoomulisi Leydigi rakutuumoreid rottidel ei seostata Leydigi rakutuumorite riskiga inimestel. Emastel rottidel täheldati kliinilise ekspositsiooni taset (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas) kuni 83 või 41 korda ja rohkem ületavates kogustes hibernoome (pruuni rasvkoe maliigsust). Emastel rottidel täheldati kliinilise ekspositsiooni taset (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas) 187 või 94 korda ületavates kogustes healoomulisi tümoome.

Tofatsitiniib leiti olevat rottidele ja küülikutele teratogeenne ning see mõjutab emaste rottide fertiilsust (vähenenud tiinuse määr; kollakeha, implanteerimiskohtade ja elujõuliste loodete vähenemine; varaste resorptsioonide arvu tõus), poegimist ning sünnieelset ja -järgset arengut. Tofatsitiniib ei mõjutanud isaste loomade fertiilsust, sperma liikuvust ega sperma kontsentratsiooni. Tofatsitiniib eritus lakteerivatel rottidel emapiima kontsentratsioonidel, mis ületavad ligikaudu 2-kordselt seerumi kontsentratsiooni 1...8 tundi pärast annustamist. Noortel rottidel ja ahvidel tehtud uuringutes puudusid isas- ja emasloomadel tofatsitiniibiga seostatavad toimed luu arengule ekspositsioonidel, mis olid sarnased inimestel heaks kiidetud annustega.

Noorloomadega tehtud uuringutes ei täheldatud tofatsitiniibiga seotud leide, mis näitaksid laste suuremat tundlikkust võrreldes täiskasvanutega. Noorte rottide fertiilsuuringus ei leitud tõendeid arengutoksilisuse kohta ega toimeid suguküpsuse saamisele ja pärast suguküpsuse saamist ei täheldatud tõendeid reproduktioonitoksilisuse kohta (paaritumine ja fertiilsus). Ühekuulises uuringus noortel rottidel ja 39-nädalases uuringus noortel ahvidel täheldati tofatsitiniibiga seostatavaid toimeid

immuunsusega seotud ja hematoloogilistele parameetritele, mis olid kooskõlas JAK1/3 ja JAK2 inhibeerimisega. Need toimed olid pöörduvad ja kooskõlas samade ekspositsioonide korral täiskasvanud loomadel täheldatutega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

sorbitool (E420)
hüdroksüetüütselluloos
kopovidoon
magneesiumstearaat

Tableti kate

tselluloosatsetaat
hüdroksüpropüütselluloos (E463)
hüpromelloos (E464)
titaandioksiid (E171)
triatsetiin
punane raudoksiid (E172)

Trükitint

šellak (E904)
ammooniumhüdroksiid (E527)
propüleenglükool (E1520)
must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE-pudelid 2 ränigeeliga desikandi ja lapsekindla polüpropüleenist sulguriga, mis sisaldavad 30 või 90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Alumiiniumfooliumist / PVC-ga kaetud alumiiniumfooliumist blistrid, mis sisaldavad 7 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti. Iga pakend sisaldab 28 või 91 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. märts 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 4. märts 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 1 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml suukaudset lahust sisaldab tofatsitiniibtsitraati, mis vastab 1 mg tofatsitiniibile.

Tedaolevat toimet omavad abiained

Üks ml suukaudset lahust sisaldab 2,39 mg propüleenglükooli.

Üks ml suukaudset lahust sisaldab 0,9 mg naatriumbensoati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus

Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tofatsitiniib on näidustatud aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi (positiivse või negatiivse reumatoidfaktoriga polüartriit ja edasiarenenud oligoartriit) ja juveniilse psoriaatilise artriidi raviks 2-aastastele ja vanematele patsientidele, kelle ravivastus varasemale ravile haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega on olnud ebapiisav.

Tofatsitiniibi võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või monoterapiiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui ravi metotreksaadiga on sobimatu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemusi selliste haigusseisundite diagnoosimises ja ravis, milleks tofatsitiniib on näidustatud.

Annustamine

Tofatsitiniibi võib kasutada monoterapiiana või kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX).

Soovitav annus 2-aastastele ja vanematele patsientidele põhineb järgmistel kehakaalu kategooriatel:

Tabel 1. Tofatsitiniibi annus kaheaastastele ning vanematele polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja juveniilse PsA-ga patsientidele

Kehakaal (kg)	Annustamisskeem
10...< 20	3,2 mg (3,2 ml suukaudset lahust) kaks korda ööpäevas
20...< 40	4 mg (4 ml suukaudset lahust) kaks korda ööpäevas
≥ 40	5 mg (5 ml suukaudset lahust või 5 mg õhukese polümeerikattega tablett) kaks korda ööpäevas

Üle 40 kg kaaluvad patsiendid, keda ravitakse tofatsitiniibi 5 ml suukaudse lahusega kaks korda ööpäevas, võib üle viia ravile tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablettidega kaks korda ööpäevas. Alla 40 kg kaaluvaid patsiente ei tohi tofatsitiniibi suukaudse lahusega ravilt üle viia.

Annuse kohandamine

Kasutamisel koos MTX-iga ei ole annuse kohandamine vajalik.

Manustamise katkestamine ja lõpetamine

Olemasolevad andmed näitavad, et kliinilist paranemist täheldatakse 18 nädala jooksul alates tofatsitiniibiga ravi alustamisest. Kui patsiendil ei ole selle aja jooksul kliinilist paranemist ilmnenu, tuleb ravi jätkamist hoolikalt uuesti kaaluda.

Ravi tofatsitiniibiga tuleb katkestada raske infektsiooni tekkimisel kuni infektsiooni nähtude kadumiseni.

Manustamise katkestamine võib olla vajalik annusega seotud laboratoorsete analüüside kõrvalekallete puhul, sh lümfopenia, neutropeenia ja aneemia korral. Nagu kirjeldatud alltoodud tabelites 2, 3 ja 4, sõltuvad manustamise ajutise katkestamise või täieliku lõpetamise soovitusel laboratoorsete analüüside kõrvalekallete raskusest (vt lõik 4.4).

Manustamist ei ole soovitatav alustada lastel, kelle lümfotsüütide absoluutarv (*Absolute Lymphocyte Count*, ALC) on alla 750 raku mm³ kohta.

Tabel 2. Väike lümfotsüütide absoluutarv

Väike lümfotsüütide absoluutarv (ALC) (vt lõik 4.4)	
Laboratoorne väärtus (rakku mm³ kohta)	Soovitus
ALC on suurem kui või võrdne 750-ga	Annust mitte muuta.
ALC 500...750	Juhul kui ALC vähenemine sellesse vahemikku on püsiv (rutiinse analüüsi tulemused on 2 korda järjest selles vahemikus), tuleb annust vähendada või manustamine katkestada, kuni ALC suureneb üle 750. Tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas saaval patsiendil tuleb manustamine katkestada. Kui ALC on üle 750, tuleb ravi jätkata nii nagu kliiniliselt asjakohane.
ALC alla 500	Kui laboratoorne väärtus on kinnitatud 7 päeva jooksul toimunud kordusanalüüsiga, tuleb manustamine katkestada.

Manustamist ei ole soovitatav alustada lastel, kelle neutrofiilide absoluutarv (ANC) on alla 1200 raku mm³ kohta.

Tabel 3. Väike neutrofiilide absoluutarv

Väike neutrofiilide absoluutarv (ANC) (vt lõik 4.4)	
Laboratoorne väärtus (rakku mm³ kohta)	Soovitus
ANC üle 1000	Annust mitte muuta.
ANC 500...1000	Juhul kui ANC vähenemine sellesse vahemikku on püsiv (rutiinse analüüsi tulemused on 2 korda järjest selles vahemikus), tuleb annust vähendada või manustamine katkestada, kuni ANC suureneb üle 1000. Tofatsitiniibi annuses 5 mg kaks korda ööpäevas saaval patsiendil tuleb manustamine katkestada. Kui ANC on üle 1000, tuleb ravi jätkata nii nagu kliiniliselt asjakohane.
ANC alla 500	Kui laboratoorne väärtus on kinnitatud 7 päeva jooksul toimunud kordusanalüüsiga, tuleb manustamine katkestada.

Manustamist ei ole soovitatav alustada lastel, kelle hemoglobiini väärtus on alla 10 g/dl.

Tabel 4. Madal hemoglobiini väärtus

Madal hemoglobiini väärtus (vt lõik 4.4)	
Laboratoorne väärtus (g/dl)	Soovitus
Langus vähem kui või kuni 2 g/dl ning väärtus kõrgem kui või võrdne 9,0 g/dl	Annust mitte muuta.
Langus rohkem kui 2 g/dl või väärtus madalam kui 8,0 g/dl (kinnitatud kordusanalüüsidega)	Manustamine tuleb katkestada kuni hemoglobiini väärtuste normaliseerumiseni.

Koostoimed

Tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablette või võrdväärset, kehakaalul põhinevat annust kaks korda ööpäevas manustavatel patsientidel tuleb ööpäevast koguannust vähendada 5 mg õhukese polümeerikattega tableti või võrdväärse, kehakaalul põhinevat annuse manustamiseni üks kord ööpäevas patsientidel, kes saavad tsütokroom (CYP) P450 3A4 tugevatoimelisi inhibiitoreid (nt ketokonasool), ja patsientidel, kes saavad samaaegselt ühte või mitut ravimpreparaati, mille tulemusena tekib nii CYP3A4 mõõdukas pärssitus kui ka CYP2C19 tugev pärssitus (nt flukonasool) (vt lõik 4.5).

Erirühmad

Eakad

Tofatsitiniibi suukaudse lahuse ohutus ja efektiivsus eakatel ei ole tõestatud.

Maksakahjustus

Tabel 5. Annuse kohandamine maksakahjustuse korral

Maksakahjustuse raskusaste	Klassifikatsioon	Suukaudse lahuse annuste kohandamine maksakahjustuse korral
Kerge	Child-Pugh A	Annust ei ole vaja kohandada.
Mõõdukas	Child-Pugh B	Annust tuleb vähendada kuni annuseni 5 mg või võrdväärse, kehakaalul põhineva annuseni üks kord ööpäevas, kui näidustatud annus normaalse maksafunktsiooni korral on 5 mg või võrdväärne, kehakaalul põhinev annus kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.2).
Raske	Child-Pugh C	Tofatsitiniibi ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Tabel 6. Annuse kohandamine neerukahjustuse korral

Neerukahjustuse raskusaste	Kreatiniini kliirens	Suukaudse lahuse annuste kohandamine neerukahjustuse korral
Kerge	50...80 ml/min	Annust ei ole vaja kohandada.
Mõõdukas	30...49 ml/min	Annust ei ole vaja kohandada.
Raske (sh hemodialüüsi saavad patsiendid)	< 30 ml/min	Annust tuleb vähendada kuni annuseni 5 mg või võrdväärse, kehakaalul põhineva annuseni üks kord ööpäevas, kui näidustatud annus normaalse neerufunktsiooni korral on 5 mg või võrdväärne, kehakaalul põhinev annus kaks korda ööpäevas. Raske neerukahjustusega patsiendid peavad jätkama vähendatud annusega ka pärast hemodialüüsi (vt lõik 5.2).

Lapsed (lapsed vanuses alla 2 aasta)

Tofatsitiniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tofatsitiniibi suukaudset lahust tuleb manustada, kasutades komplekti kuuluvat sissesuruvat pudeliadapterit ja suukaudse manustamise süstalt.

Tofatsitiniibi võetakse suukaudselt, koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Aktiivne tuberkuloos (TB), rasked infektsioonid, nt sepsis, või oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).
- Raske maksakahjustus (vt lõik 4.2).
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tofatsitiniibi tohib kasutada ainult siis, kui järgmistele kriteeriumitele vastavatel patsientidel teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole:

- 65-aastased ja vanemad;
- patsiendid, kellel on anamneesis ateroskleroosiline kardiovaskulaarne haigus või kellel on muud kardiovaskulaarsed riskitegurid (nt praegused või varasemad pikaajalised suitsetajad);
- pahaloomuliste kasvajate riskiteguritega patsiendid (nt praegune pahaloomuline kasvaja või selle olemasolu anamneesis).

Kombinatsioon teiste raviviisidega

Tofatsitiniibi ei ole uuritud ning selle kasutamist tuleb vältida kombinatsioonis bioloogiliste ravimitega, nt TNF-antagonistide, interleukiin (IL)-1R antagonistide, IL-6R antagonistide ja CD20 vastaste monoklonaalsete antikehadega, IL-17 antagonistide, IL-12/IL-23 antagonistide, integriinivastaste ravimitega, selektiivsete kostimulatsiooni modulaatorite ja tugevatoimeliste immunosupressantide, nt asatiopriini, 6-merkaptopuriini, tsüklosporiini ja takroliimusega, kuna need võivad suurendada immunosupressiooni ja infektsiooniohtu.

RA kliinilistes uuringutes esines tofatsitiniibi kooskasutamisel MTX-iga kõrvaltoimeid sagedamini kui tofatsitiniibi monoterapia korral.

Tofatsitiniibi kliinilistes uuringutes ei ole uuritud tofatsitiniibi kasutamist kombinatsioonis fosfodiesteras-4 inhibiitoritega.

Venoosne trombemboolia (VTE)

Tofatsitiniibi võtvatel patsientidel on täheldatud raskeid VTE juhte, sealhulgas kopsuembooliat (pulmonaalne emboolia, PE), sh mõned letaalse lõppega, ja süvaveenitromboosi (SVT). Randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibi puhul annusest sõltuvat VTE riski suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Uuringu raames tehtud *post hoc* esmasest analüüsis teadaolevate VTE riskiteguritega patsientide andmetega täheldati, et järgnevate VTE juhtude esinemissagedus oli suurem nendel tofatsitiniibiga ravitud patsientidel, kellel pärast 12-kuulist ravi oli D-dimeeride sisaldus ≥ 2 korda üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN), võrreldes patsientidega, kellel D-dimeeride sisaldus oli $< 2 \times$ ULN. Juhtude esinemissageduse suurenemist ei täheldatud TNF-i inhibiitoriga ravitud patsientidel. Tõlgendamist piirab VTE juhtude vähesus ja D-dimeeride analüüsi piiratud kättesaadavus (hinnati ainult uuringu alguses, 12. kuul ja uuringu lõpus). Kõigi ravirühmade nendel patsientidel, kellel uuringu ajal VTE juhte ei esinenud, oli D-dimeeride keskmine sisaldus 12. kuul oluliselt vähenenud võrreldes uuringu algusega. Kuid ligikaudu 30% patsientidest, kellel järgnevaid VTE juhte ei esinenud, täheldati 12. kuul D-dimeeride sisaldust $\geq 2 \times$ ULN, mis näitab D-dimeeride määramise piiratud spetsiifilisust selles uuringus.

Kardiovaskulaarsete või pahaloomuliste kasvajate riskiteguritega (vt ka lõik 4.4 „Tõsised kardiovaskulaarsed tüsistused“ ja „Pahaloomulised kasvajak“) patsientidel tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole.

Patsientidel, kellel on muud VTE riskitegurid peale tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste või pahaloomuliste kasvajate riskitegurite, tuleb tofatsitiniibi kasutada ettevaatusega. VTE riskitegurite (v.a tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste või pahaloomuliste kasvajate riskitegurid) hulka kuuluvad varasem VTE, ulatuslik kirurgiline operatsioon, liikumatus, kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide või hormoonasendusravi kasutamine, pärilik hüübimishäire. Ravi ajal tofatsitiniibiga peab patsiente regulaarselt hindama VTE riski muutumise suhtes.

Reumatoidartriidi ja teadaolevate VTE riskiteguritega patsientidel tuleb kaaluda D-dimeeride sisalduse analüüsi tegemist ligikaudu 12 kuud pärast ravi alustamist. Kui D-dimeeride analüüsi tulemus on $\geq 2 \times \text{ULN}$, tuleb enne otsuse tegemist ravi jätkamise kohta tofatsitiniibiga kindlaks teha, et ravist saadav kliiniline kasu on suurem kui riskid.

VTE nähtude ja sümptomitega patsiendid vajavad kohest hinnangut ning VTE kahtlusega patsientidel peab tofatsitiniibiga ravi katkestama olenemata ravimi annusest või näidustusest.

Reetina veeni tromboos

Tofatsitiniibiga ravitavatel patsientidel on teatatud reetina veeni tromboosist (RVT) (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada kohe arsti poole pöörduma, kui neil ilmnevad RVT-le viitavad sümptomid.

Rasked infektsioonid

Tofatsitiniibi saavate patsientide puhul on teatatud rasketest ja mõnikord fataalse lõppega infektsioonidest, mis tulenevad bakteriaalsetest, mükobakteriaalsetest, invasiivsetest fungaalsetest, viraalsetest või muudest oportunistlikest patogeenidest (vt lõik 4.8). Aasia geograafilistes piirkondades on oportunistlike infektsioonide risk suurem (vt lõik 4.8). Kortikosteroidravi saavatel reumatoidartriidiga patsientidel võib olla eelsoodumus infektsioonide tekkeks.

Ravi tofatsitiniibiga ei tohi alustada patsientidel, kellel on aktiivsed infektsioonid, sh lokaliseerunud infektsioonid.

Enne ravi alustamist tofatsitiniibiga tuleb ravi riske ja eeliseid kaaluda patsientidel:

- kellel esinevad korduvad infektsioonid;
- kellel esineb haigusloos raskeid või oportunistlikke infektsioone;
- kes on elanud või reisinud endeemsete mükokooside levialadel;
- kellel esineb haigusseisundeid, mis võivad nad muuta infektsioonidele vastuvõtlikuks.

Patsiente tuleb tofatsitiniibi võtmise ajal ja järel hoolikalt jälgida infektsiooninähtude ja -sümptomite tekke suhtes. Ravi tuleb katkestada, kui patsiendil tekib raske või oportunistlik infektsioon või sepsis. Kui patsiendil tekib tofatsitiniibravi vältel uus infektsioon, peab ta kohe läbima täieliku diagnostilise analüüsimise, mis sobib immuunkomprimeeritud patsiendile, alustada tuleb sobiva antimikroobse raviga ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida.

Kuna eakate ja diabeetikute hulgas esineb üldiselt rohkem infektsioone, peab eakate ja diabeetikute ravimisel olema ettevaatlik (vt lõik 4.8). 65-aastastel ja vanematel patsientidel tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole (vt lõik 5.1).

Lümfopeenias raskusastme suurenedes võib infektsioonirisk olla suurem ning individuaalsete patsientide infektsiooniriski hindamisel tuleb arvesse võtta lümfotsüütide arvu. Ravi katkestamise ja jälgimise kriteeriume lümfopeenias puhul on kirjeldatud lõigus 4.2.

Tuberkuloos

Enne ravi alustamist tofatsitiniibiga tuleb ravi riske ja eeliseid kaaluda patsientidel:

- kes on kokku puutunud TB-ga;
- kes on elanud või reisinud endeemse TB levialadel.

Tofatsitiniibi manustamise eelselt ning vastavalt suunistele ka manustamise ajal tuleb patsiente hinnata ja testida latentse või aktiivse infektsiooni suhtes.

Latentse TB-ga patsiente, kelle testi tulemus on positiivne, tuleb enne tofatsitiniibi manustamist ravida standardse mükobakterivastase raviga.

Enne tofatsitiniibi manustamist tuleb tuberkuloosivastast ravi kaaluda ka neil patsientidel, kelle TB test on negatiivne, kuid haigusloos on latentne või aktiivne TB ning kelle puhul ei ole võimalik asjakohast ravi kinnitada, ja nendel, kelle test on negatiivne, kuid kellel on TB infektsiooni riskitegureid. Otsustamaks, kas antud patsiendi puhul on tuberkuloosivastase ravi alustamine asjakohane, on soovitatav konsulteerida TB ravikogemusega arstiga. Patsiente tuleb TB nähtude ja sümptomite tekke suhtes hoolikalt jälgida, sh neid patsiente, kes andsid enne ravi algust latentse TB infektsiooni suhtes negatiivse proovi.

Viiruse reaktivatsioon

Tofatsitiniibi saavatel patsientidel on täheldatud viiruse reaktivatsiooni ja herpesviiruse (nt *herpes zoster*) reaktivatsiooni (vt lõik 4.8).

Herpes zoster'i risk näib olevat suurem järgmistel tofatsitiniibiga ravitud patsientidel:

- Jaapani või Korea päritolu patsiendid;
- patsiendid, kelle ALC on alla 1000 raku mm³ kohta (vt lõik 4.2);
- kroonilise RA-ga patsiendid, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama bioloogilise haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga (HMR).

Tofatsitiniibi toime kroonilise viirushepatiidi reaktiveerumisele on teadmata. Positiivse B- või C-hepatiidi proovi andnud patsiente kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud. Enne tofatsitiniibiga ravi alustamist tuleb patsiente viirushepatiidi suhtes testida kooskõlas ravijuhistega.

Tõsised kardiovaskulaarsed tüsistused (sh müokardiinfarkt)

Tofatsitiniibi võtvatel patsientidel täheldati tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemist.

Randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidiga ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel müokardiinfarkti esinemissageduse suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega (vt lõigud 4.8 ja 5.1). 65-aastastel ja vanematel patsientidel, praegu suitsetavatel või varem pikaajaliselt suitsetanud patsientidel ja patsientidel, kellel on anamneesis aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus või muud kardiovaskulaarsed riskitegurid, tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole (vt lõik 5.1).

Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed haigused

Tofatsitiniib võib mõjutada organismi pahaloomuliste kasvaja vastaseid kaitsemehhanisme.

Randomiseeritud, turuletulekujärgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel pahaloomuliste kasvaja, eriti mittemelanoomse nahavähi, kopsuvähi ja lümfoomi suurenenud esinemissagedust võrreldes TNF-i inhibiitoritega (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Mittemelanoomse nahavähi, kopsuvähi ja lümfoomi esinemist tofatsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati ka teistes kliinilistes uuringutes ja müügiloa saamise järgse kasutamise ajal.

Kliinilistes uuringutes ja müügiloa saamise järgse kasutamise ajal täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel ka teisi pahaloomulisi kasvaja, sh rinnavähki, melanoomi, eesnäärmevähki ja pankreasevähki.

65- aastastel ja vanematel patsientidel, praegu suitsetavatel või varem pikaajaliselt suitsetanud patsientidel ja pahaloomulise kasvaja muude riskiteguritega patsientidel (nt kellel on praegu või on varem diagnoositud pahaloomulisi kasvajaaid, v.a edukalt ravitud mittemelanoomne nahavähk), tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole (vt lõik 5.1). Kõigil patsientidel, aga eriti suurenenud nahavähiriskiga patsientidel (vt tabel 7 lõik 4.8) on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Ettevaatlik tuleb olla ka kroonilise kopsuhaigusega patsientide ravimisel, kuna nad võivad olla infektsioonidele vastuvõtlikumad. RA kliinilistes uuringutes tofatsitiniibiga ravitud patsientidel ning turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest (millest mõned olid fataalse lõpuga), ehkki Janus-kinaasi (JAK) inhibeerimise roll neil juhtudel on teadmata. Teadaolevalt ohustab Aasia päritoluga RA-d põdevaid patsiente interstitsiaalse kopsuhaiguse suurem risk, seega tuleb nende patsientide ravimisel olla ettevaatlik.

Seedetrakti perforatsioonid

Kliinilistes uuringutes on teatatud seedetrakti perforatsiooni juhtudest, ehkki JAK-inhibitsiooni roll nende juhtumite puhul ei ole teada. Tofatsitiniibi tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel võib olla suurem seedetrakti perforatsiooni tekkerisk (nt varasema divertikuliidiga patsiendid, samaaegselt kortikosteroidide ja/või mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid kasutavad patsiendid). Patsiente, kellel esinevad kõhupiirkonnas uued nähud ja sümptomid, tuleb kohe hinnata, et seedetrakti perforatsioon varakult tuvastada.

Luumurrud

Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel on täheldatud luumurde.

Olenemata näidustusest ja annusest tuleb tofatsitiniibi kasutada ettevaatusega luumurdude tekke riskiteguritega patsientidel, nt eakatel, naistel ja kortikosteroidide kasutavatel patsientidel.

Maksaensüümid

Mõnedel patsientidel seostati maksaensüümide aktiivsuse suurenemist tofatsitiniibraviga (vt lõik 4.8, maksaensüümide analüüsid). Kaaludes tofatsitiniibiga ravi alustamist patsientidel, kellel on suurenenudalaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsus, tuleb olla ettevaatlik, seda eriti juhul, kui ravi alustatakse kombinatsioonis potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimpreparaatidega nagu MTX. Ravi alustamise järel on soovitatav teha rutiinseid maksaanalüüse ning igasuguste maksaensüümide aktiivsuse suurenemise põhjuseid otsekohe uurida, et tuvastada võimalikud ravimipõhised maksakahjustused. Ravimitekkese maksakahjustuse kahtluse korral tuleb tofatsitiniibi manustamine katkestada kuni diagnoosi välistamiseni.

Ülitundlikkus

Turuletulekujärgselt on teatatud tofatsitiniibi manustamisega seotud ülitundlikkusreaktsioonidest. Teatatud allergiliste reaktsioonide hulgas olid angioödeem ja urtikaaria; esinenud on rasked reaktsioone. Raskete allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide tekkimisel tuleb ravi tofatsitiniibiga kohe katkestada.

Laboratoorsed parameetrid

Lümfotsüüdid

Tofatsitiniibraviga seostati lümfopeenia suuremat esinemissagedust võrreldes platseeboga. Lümfotsüütide arvu alla 750 raku mm³ kohta seostati raskete infektsioonide suurenenud esinemissagedusega. Ravi tofatsitiniibiga ei ole soovitatav alustada ega jätkata patsientidel, kelle

lümfotsüütide arv on kinnitatult alla 750 raku mm³ kohta. Lümfotsüütide arvu tuleb mõõta ravi alustamisel ning seejärel iga 3 kuu järel. Soovituslikke annustamise kohandusi vastavalt lümfotsüütide arvule vt lõik 4.2.

Neutrofiilid

Tofatsitiniibraviga seostati neutropeenia (alla 2000 raku mm³ kohta) suuremat esinemissagedust võrreldes platseeboga. Ravi tofatsitiniibiga ei ole soovitatav alustada täiskasvanud patsientidel, kelle ANC on alla 1000 raku mm³ kohta, ja lastel, kelle ANC on alla 1200 raku mm³ kohta. ANC-d tuleb mõõta algtasemel ning pärast 4...8 ravinädalat ning seejärel iga 3 kuu järel. Soovitatavaid annustamise kohandusi vastavalt ANC-le vt lõik 4.2.

Hemoglobiin

Tofatsitiniibraviga on seostatud hemoglobiinisalduse langust. Ravi tofatsitiniibiga ei ole soovitatav alustada täiskasvanud patsientidel, kelle hemoglobiini väärtus on alla 9 g/dl, ja lastel, kelle hemoglobiini väärtus on alla 10 g/dl. Hemoglobiini tuleb mõõta algtasemel ning pärast 4...8 ravinädalat ning seejärel iga 3 kuu järel. Soovituslikke annustamise kohandusi vastavalt hemoglobiinitasemele vt lõik 4.2.

Lipiidide jälgimine

Tofatsitiniibraviga seostati lipiidinäitude tõusu, nt üldkolesterool, madala tihedusega lipoproteiin (LDL) ja kõrge tihedusega lipoproteiin (HDL). Maksimaalne toime avaldus reeglina 6 nädala jooksul. Lipiidinäitude hindamine tuleb teha 8 nädalat pärast tofatsitiniibiga ravi alustamist. Patsiente tuleb ravida vastavalt hüperlipideemia ravijuhistele. Tofatsitiniibiga seotud üld- ja LDL-kolesterooli tõusu korral võib statiinravi kasutamine vähendada kolesterooli näitajad ravieelsele tasemele.

Hüpoglükeemia diabeedivastast ravi saavatel patsientidel

Diabeedivastaseid ravimeid saavatel patsientidel on pärast tofatsitiniibiga ravi alustamist teatatud hüpoglükeemiast. Hüpoglükeemia ilmnemisel võib olla vaja kohandada diabeedivastaste ravimite annuseid.

Vaktsineerimised

Enne tofatsitiniibiga ravi alustamist on soovitatav kõiki patsiente, eriti polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi (JIA) polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi (pJIA) ja juveniilse PsA-ga (jPsA) patsiente, vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile. Tofatsitiniibiga koos ei ole soovitatav kasutada elusvaktsiine. Elusvaktsiinide kasutamise otsuse langetamisel tuleb arvestada patsiendil olemasoleva immunosupressiooniga.

Profülaktilist vaktsineerimist võõtohatise vastu tuleb kaaluda kooskõlas immuniseerimisjuhendiga. Eriti hoolikalt tuleb arvestada kroonilist RA-d põdevate patsientidega, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama bioloogilise HMR-iga. *Varicella zoster* viiruse elusvaktsiini tohib manustada üksnes patsientidele, kes on teadaolevalt põdenud tuulerõugeid või kes on *varicella zoster* viiruse (VZV) suhtes seroposiitised. Kui tuulerõugete anamneesis on kahtlusi või kui andmed ei ole usaldusväärsed, on soovitatav teha analüüs VZV-vastaste antikehade tuvastamiseks.

Elusvaktsiinidega vaktsineerimine peab toimuma vähemalt 2 nädalat, aga eelistatavalt 4 nädalat enne tofatsitiniibiga ravi alustamist või kooskõlas kehtivate, immunomoduleerivate ravimitega seotud immuniseerimisjuhendiga. Elusvaktsiinide poolt ülekantud infektsiooni teisese edastamise kohta tofatsitiniibi saavatel patsientidel andmed puuduvad.

Abiainete sisaldus

Propüleenglükool

Ravim sisaldab 2,39 mg propüleenglükooli ühes milliliitris.

Ööpäevastel annustel (vt lõik 4.2) põhinevad näited propüleenglükooli plasmakontsentratsioonide kohta on järgmised:

- XELJANZ 1 mg/ml suukaudse lahuse 3,2 mg annuse kaks korda ööpäevas manustamisel lapsele kehakaaluga 10...< 20 kg on propüleenglükooli plasmakontsentratsioon 1,53 mg/kg ööpäevas.
- XELJANZ 1 mg/ml suukaudse lahuse 4 mg annuse kaks korda ööpäevas manustamisel lapsele kehakaaluga 20...< 40 kg on propüleenglükooli plasmakontsentratsioon 0,96 mg/kg ööpäevas.
- XELJANZ 1 mg/ml suukaudse lahuse 5 mg annuse kaks korda ööpäevas manustamisel lapsele kehakaaluga ≥ 40 kg on propüleenglükooli plasmakontsentratsioon 0,60 mg/kg ööpäevas.

Natriumbensoaat

Ravim sisaldab 0,9 mg natriumbensoaati ühes milliliitris.

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

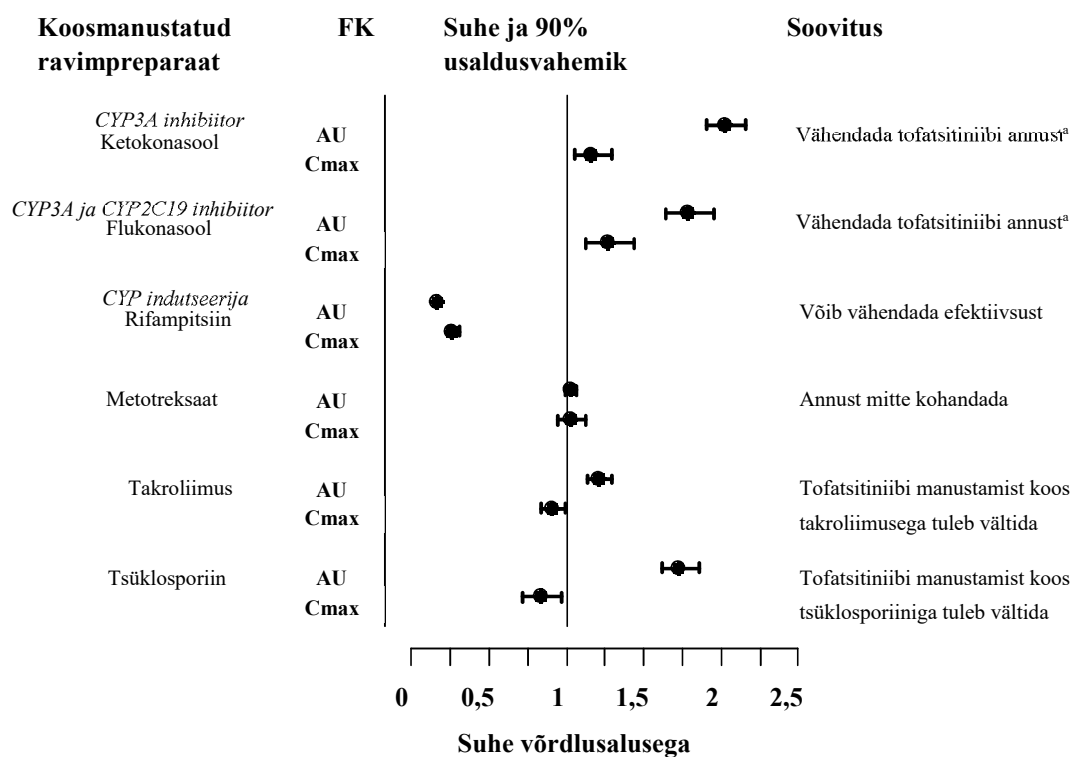
Teiste ravimpreparaatide võime mõjutada tofatsitiniibi farmakokineetikat (FK)

Kuna tofatsitiniib metaboliseerub CYP3A4 vahendusel, on tõenäoline koostoime ravimpreparaatidega, mis inhibeerivad või indutseerivad CYP3A4. Tofatsitiniibi kontsentratsioon plasmas suureneb, kui seda manustatakse koos CYP3A4 tugevate inhibiitoritega (nt ketokonasool) või kui ühe või mitme ravimpreparaadi samaaegselt manustamisest tuleneb nii CYP3A4 keskmine inhibitsioon ja CYP2C19 tugev inhibitsioon (nt flukonasool) (vt lõik 4.2).

Tofatsitiniibi kontsentratsioon plasmas väheneb, kui seda manustatakse koos tugevatoimeliste CYP indutseerijatega (nt rifampitsiin). Üksnes CYP2C19 inhibiitorid või P-glükoproteiin ei mõjuta tõenäoliselt oluliselt tofatsitiniibi FK-d.

Manustamine koos ketokonasooliga (tugev CYP3A4 inhibiitor), flukonasooliga (keskmine CYP3A4 ja tugev CYP2C19 inhibiitor), takroliimusega (nõrk CYP3A4 inhibiitor) ning tsüklosporiiniga (keskmine CYP3A4 inhibiitor) suurendas tofatsitiniibi AUC-d, rifampitsiin (tugev CYP indutseerija) aga vähendas tofatsitiniibi AUC-d. Tofatsitiniibi manustamine koos tugevate CYP indutseerijatega (nt rifampitsiin) võib põhjustada kliinilise ravivastuse kadumise või vähenemise (vt joonis 1). CYP3A4 tugevatoimeliste indutseerijate manustamine koos tofatsitiniibiga ei ole soovitatav. Manustamine koos ketokonasooli ja flukonasooliga suurendas tofatsitiniibi C_{max} -i, takroliimus, tsüklosporiin ja rifampitsiin aga vähendasid tofatsitiniibi C_{max} -i. Samaaegne manustamine koos MTX-iga (15...25 mg üks kord nädalas) ei mõjutanud tofatsitiniibi FK-d RA patsientidel (vt joonis 1).

Joonis 1. Teiste ravimpreparaatide mõju tofatsitiniibi FK-le



Märkus: referentsrühm manustas üksnes tofatsitiniibi

^a Patsientidel, kes saavad tofatsitiniibi annuses 5 mg või võrdväärset, kehakaalul põhinevat annust kaks korda ööpäevas, tuleb annust vähendada 5 mg-ni või võrdväärse, kehakaalul põhinevat annuseni üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2).

Tofatsitiniibi võime mõjutada muude ravimpreparaatide FK-d

Tofatsitiniibi koosmanustamine ei mõjutanud tervetel naissoost vabatahtlikel suukaudsete kontratseptiivide, levonorgestreeli ega etüüülöstradioli FK-d.

RA patsientidel vähendas tofatsitiniibi koosmanustamine MTX-iga (üks kord nädalas 15...25 mg) MTX-i AUC-d 10% ja C_{max}-i 13%. MTX-i ekspositsiooni vähenemismäär ei anna alust MTX-i individuaalsete annuste muutmiseks.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad piisavad ja head kontrolliga uuringud tofatsitiniibi kasutamise kohta rasedatel. Tofatsitiniib on osutunud teratogeenseks rottidel ja küülikutel ning avaldanud mõju poegimisele, sünnituseelsele ja -järgsele arengule (vt lõik 5.3).

Ettevaatusabinõuna on tofatsitiniibi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon naistel

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada tõhusate rasestumisvastaste vahendite kasutamist tofatsitiniibiga ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast viimase annuse manustamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas tofatsitiniib eritub rinnapiima. Riski imikutele ei saa välistada. Lakteerivatel rottidel eritus tofatsitiniib rinnapiima (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on tofatsitiniibi kasutamine imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Formaalseid uuringuid võimaliku toime kohta inimese viljakusele ei ole läbi viidud. Tofatsitiniib kahjustas emaste rottide viljakust, kuid mitte isaste rottide oma (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tofatsitiniib ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Reumatoidartriit

Kõige sagedamini esinenud tõsised kõrvaltoimed olid rasked infektsioonid (vt lõik 4.4). Pikaajalises ohutusuuringus kõigi eksponeeritud populatsioonidega olid kõige tõsisemad tofatsitiniibi kõrvaltoimed pneumoonia (1,7%), *herpes zoster* (0,6%), kuseteede infektsioon (0,4%), tselluliit (0,4%), divertikuliit (0,3%) ja apenditsiit (0,2%). Tofatsitiniibi kasutamisel teatati järgmistest oportunistlikest infektsioonidest: TB ja muud mükobakteriaalsed infektsioonid, krüptokokk, histoplasmoos, ösofageaalne kandidiaas, multidermatomaalne *herpes zoster*, tsütomegaloviiruse infektsioon, BK viirusinfektsioonid ja listerioos. Mõnel patsiendil avaldus haigus dissemineerunud, mitte lokaliseerunud kujul. Esineda võib ka teisi infektsioone, millest kliinilistes uuringutes ei teatatud (nt koktsidioidmükoos).

Topeltpimedates, platseebo või metotreksaadi kontrolliga kliiniliste uuringute esimese 3 kuu vältel olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu (3,9%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (3,8%), ülemiste hingamisteede viirusinfektsioonid (3,3%), kõhulahtisus (2,9%), iiveldus (2,7%) ja hüpertensioon (2,2%).

Patsientide osakaal, kes katkestasid ravi kõrvaltoimete tõttu topeltpimedate, platseebo- või MTX-kontrolliga uuringute esimese 3 kuu vältel, oli tofatsitiniibi võtvate patsientide seas 3,8%. Kõige sagedamad infektsioonid, mis põhjustasid kontrolliga kliiniliste uuringute esimese 3 kuu vältel ravi katkestamise, olid *herpes zoster* (0,19%) ja pneumoonia (0,15%).

Kõrvaltoimete tabel

Alltoodud tabelis loetletud kõrvaltoimed pärinevad RA, PsA ja haavandilise koliidi täiskasvanud patsientidega läbi viidud kliinilistest uuringutest ja on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi, mis on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 7. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Väga harv < 1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Pneumoonia Gripp <i>Herpes zoster</i> Kuseteede infektsioon Sinusiit Bronhiit Nasofarüngiit Farüngiit	Tuberkuloos Divertikuliit Püelonefriit Tselluliit <i>Herpes simplex</i> Viraalne gastroenteriit Viirusinfektsioon	Sepsis Urosepsis Dissemineerunud TB Baktereemia <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia Pneumokokiline pneumoonia Bakteriaalne pneumoonia Tsütomegaloviiruse infektsioon Bakteriaalne artriit	Kesk- ja perifeersüsteemi tuberkuloos Krüptokokk-meningiit Nekrotiseeriv fastsüüt Entsefaliit Stafülokokk-baktereemia <i>Mycobacterium avium</i> 'i kompleks-infektsioon Atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)		Kopsuvähk Mittelanoomsed nahavähid	Lümfoom		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfopeenia Aneemia	Leukopeenia Neutropeenia			
Immuunsüsteemi häired					Ülitundlikkus* Angioödeem* Urtikaaria*
Ainevahetus- ja toitumishäired		Düslipideemia Hüperlipideemia Dehüdratsioon			
Psühhiaatrilised häired		Insomnia			
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Paresteesia			
Südame häired		Müokardiinfarkt			
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Venoosne tromboembolia**			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Düspnoe Siinuste ummistus			
Seedetrakti häired	Ülakõhuvalu Oksendamine Kõhulahtisus Iiveldus Gastriit Düspepsia				
Maksa ja sapiteede häired		Hepaatiline steatoos Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine Transaminaaside aktiivsuse suurenemine Gamma glutamüül-transferaasi aktiivsuse suurenemine	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsitulemustes		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahalööve Akne	Erüteem Kihelus			

Organsüsteemi klass	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Väga harv < 1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Liigeste paistetused Tendoniit	Lihaste ja luustiku valu		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Perifeersed tursed	Pürektsia Kurnatus			
Uuringud	Vere kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine	Vere kreatiniinisalduse suurenemine Vere kolesteroolisisalduse suurenemine Madala tihedusega lipoproteiinide sisalduse suurenemine Kehakaalu tõus			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Sideme nihestus Lihasevenitus			

*Spontaansete teadete alusel

** Venosne trombemboolia hõlmab PE-d, SVT-d ja reetina veeni tromboosi

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Venosne trombemboolia

Reumatoidartriit

Suures (N = 4362) randomiseeritud turuletulekujärgses ohutusuurings 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel VTE esinemissageduse annusest sõltuvat suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidega (vt lõik 5.1). Enamik neist tüsistustest olid rasked ja mõni lõppes surmaga. PE esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 0,17 (0,08...0,33); 0,50 (0,32...0,74) ja 0,06 (0,01...0,17) tüsistustega patsienti 100 patsiendiaasta kohta. TNF-i inhibiitoritega võrreldes oli riskitiheduste suhe PE korral 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas manustamisel 2,93 (0,79...10,83) ja 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas manustamisel 8,26 (2,49; 27,43) (vt lõik 5.1). Enamikul tofatsitiniibiga ravitud patsientidest (97%), kellel täheldati PE-d, olid VTE riskitegurid.

Infektsioonid

Reumatoidartriit

Kontrolliga III faasi kliinilistes uuringutes olid infektsioonimäärad 0...3 kuu jooksul 5 mg kaks korda ööpäevas (kokku 616 patsienti) ja 10 mg kaks korda ööpäevas (kokku 642 patsienti) tofatsitiniibi monoterapia rühmades vastavalt 16,2% (100 patsienti) ja 17,9% (115 patsienti), võrrelduna 18,9% (23 patsienti) platseeborühmas (kokku 122 patsienti). Kontrolliga III faasi kliinilistes uuringutes koos täiendavate HMR-idega olid infektsioonimäärad 0...3 kuu jooksul 5 mg kaks korda ööpäevas (kokku 973 patsienti) ja 10 mg kaks korda ööpäevas (kokku 969 patsienti) tofatsitiniib plus HMR-i rühmas vastavalt 21,3% (207 patsienti) ja 21,8% (211 patsienti), võrrelduna 18,4% (103 patsienti) platseebo plus HMR-i rühmas (kokku 559 patsienti).

Kõige sagedamini teatatud infektsioonideks olid ülemiste hingamisteede infektsioonid ja nasofarüngiit (vastavalt 3,7% ja 3,2%).

Üldine infektsioonide esinemismäär tofatsitiniibiga pikaajalises ohutusuurings kõigi eksponeeritud populatsioonidega (kokku 4867 patsienti) oli 46,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (vastavalt 43,8 ja

47,2 juhtu 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas rühmades). Monoteraapiat saavate patsientide lõikes (kokku 1750) olid määrad vastavalt 48,9 ja 41,9 juhtu 100 patsiendiaasta kohta 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas rühmades. Täiendavalt HMR-e saavate patsientide lõikes (kokku 3117) olid määrad vastavalt 41,0 ja 50,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas rühmades.

Rasked infektsioonid

Reumatoidartriit

6- ja 24-kuulistes kontrolliga kliinilistes uuringutes oli raskete infektsioonide määr tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas monoteraapia rühmas 1,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas monoteraapia rühmas oli määr 1,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta, platseeborühmas 0 juhtu 100 patsiendiaasta kohta ning MTX-i rühmas 1,9 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

6-, 12- ja 24-kuulise kestusega uuringutes olid raskete infektsioonide esinemismäärad tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas pluss HMR-i rühmas vastavalt 3,6 ja 3,4 juhtu 100 patsiendiaasta kohta, võrrelduna 1,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta platseebo pluss HMR-i rühmas.

Pikaajalises ohutusuurings kõigi eksponeeritud populatsioonidega oli raskete infektsioonide üldine esinemismäär tofatsitiniibi 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas rühmades vastavalt 2,4 ja 3,0 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kõige sagedamad rasked infektsioonid olid muu hulgas pneumoonia, *herpes zoster*, kuseteede infektsioon, tselluliit, gastroenteriit ja divertikuliit. Teatatud on oportunistlike infektsioonide juhtudest (vt lõik 4.4).

Suures (N = 4362) randomiseeritud turuletulekujärgses ohutusuurings 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel raskete infektsioonide esinemissageduse annusest sõltuvat suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidega (vt lõik 4.4).

Raskete infektsioonide esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 2,86 (2,41; 3,37); 3,64 (3,11; 4,23) ja 2,44 (2,02; 2,92) tüsistustega patsienti 100 patsiendiaasta kohta. Võrreldes TNF-i inhibiitoritega oli tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas ja tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas manustamisel riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) raskete infektsioonide puhul vastavalt 1,17 (0,92; 1,50) ja 1,48 (1,17; 1,87).

Viiruse reaktivatsioon

Tofatsitiniibiga ravitavatel Jaapani või Korea päritolu patsientidel, või kroonilise RA-ga patsientidel, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama bioloogilise HMR-iga, või patsientidel, kelle ALC on alla 1000 raku mm³ kohta, või patsientidel, keda raviti annusega 10 mg kaks korda ööpäevas, võib olla suurem *herpes zoster*'i risk (vt lõik 4.4).

Suures (N = 4362) randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuurings reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel või vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel *herpes zoster*'i juhtude sagenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidega. *Herpes zoster*'i haigestumuskordaja (95% CI) oli tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas, tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite kasutamisel vastavalt 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) ja 1,18 (0,90; 1,52) kõrvaltoimega patsienti 100 patsiendiaasta kohta.

Laborianalüüsid

Lümfotsüüdid

Kontrolliga kliinilistes RA uuringutes leidis kinnitust ALC vähenemine alla 500 raku mm³ kohta 0,3% patsientidest ja ALC 500 ...750 raku mm³ kohta 1,9% patsientidest, kombineerituna 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas annuste põhjal.

RA pikaajalistes ohutuspopulatsiooni uuringutes leidis kinnitust ALC vähenemine alla 500 raku mm³ kohta 1,3% patsientidest ja ALC 500 ...750 raku mm³ kohta 8,4% patsientidest, kombineerituna 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas annuste põhjal.

ALC vähenemist alla 750 raku mm³ kohta seostati raskete infektsioonide suurenenud esinemissagedusega (vt lõik 4.4).

Neutrofiilid

Kontrolliga kliinilistes RA uuringutes leidis kinnitust ANC näidu vähenemine alla 1000 raku mm³ kohta 0,08% patsientidest, kombineerituna 5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas annuste põhjal. Üheski ravirühmas ei leidnud kinnitust ANC näidu vähenemist alla 500 raku mm³ kohta. Puudus selge suhe neutropeenia ja raskete infektsioonide esinemise vahel.

RA pikaajalises ohutuspopulatsioonis jäi ANC näidu vähenemise muster ja esinemissagedus samasuguseks, mida nähti kontrolliga kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.4).

Maksaensüümide analüüsid

Aeg-ajalt leidis RA patsientidel kinnitust maksaensüümide aktiivsuse suurenemine üle 3 korra normi ülempiirist (3 × ULN). Maksaensüümide aktiivsuse suurenemisega nendel patsientidel andis ravirežiimi muutmine, nt kaasneva HMR-i annuse vähendamine, tofatsitiniibravi katkestamine või tofatsitiniibi annuse vähendamine tulemuseks maksaensüümide aktiivsuse vähenemise või normaliseerumise.

RA III faasi monoterapia uuringu kontrolliga osas (0...3 kuud) (I uuring, vt lõik 5.1), täheldati 1,65%, 0,41% ja 0% patsientidest, kes said vastavalt kas platseebot, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ALAT aktiivsuse suurenemist tõusu üle 3 × ULN. Selles uuringus täheldati 1,65%, 0,41% ja 0% patsientidest, kes said vastavalt kas platseebot, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ASAT aktiivsuse suurenemist üle 3 × ULN.

RA III faasi monoterapia uuringus (0...24 kuud) (VI uuring, vt lõik 5.1) täheldati 7,1%, 3,0% ja 3,0% patsientidest, kes said vastavalt kas MTX-i, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ALAT aktiivsuse suurenemist üle 3 × ULN. Selles uuringus täheldati 3,3%, 1,6% ja 1,5% patsientidest, kes said vastavalt kas MTX-i, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ASAT aktiivsuse suurenemist üle 3 × ULN.

RA III faasi täiendava HMR-iga uuringu kontrolliga osas (0...3 kuud) (II...V uuring, vt lõik 5.1) täheldati 0,9%, 1,24% ja 1,14% patsientidest, kes said vastavalt kas platseebot, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ALAT aktiivsuse suurenemist üle 3 × ULN. Nendes uuringutes täheldati 0,72%, 0,5% ja 0,31% patsientidest, kes said vastavalt kas platseebot, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või 10 mg kaks korda ööpäevas, ASAT aktiivsuse suurenemist üle 3 × ULN.

RA pikaajalistes jätku-uuringutes täheldati monoterapia puhul ALAT aktiivsuse suurenemist üle 3 × ULN 1,1% ja 1,4% patsientidest, kes said tofatsitiniibi vastavalt annustes 5 mg ja 10 mg kaks korda ööpäevas. ASAT aktiivsuse suurenemist üle 3 × ULN täheldati nii tofatsitiniibi 5 mg kui 10 mg kaks korda ööpäevas saanud rühmades vähem kui 1,0%.

RA pikaajalistes jätku-uuringutes täheldati HMR-ide taustavi puhul ALAT aktiivsuse suurenemist üle 3 x ULN 1,8% ja 1,6% patsientidest, kes said tofatsitiniibi vastavalt annustes 5 mg ja 10 mg kaks

korda ööpäevas. ASAT aktiivsuse suurenemist üle 3 x ULN täheldati nii tofatsitiniibi 5 mg kui 10 mg kaks korda ööpäevas saanud rühmades vähem kui 1,0%.

Suures (N = 4362) randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel või vanematel patsientidel täheldati tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas, tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitoritega ravimisel ALAT-i aktiivsuse suurenemist 3 x ULN või rohkem vastavalt 6,01%, 6,54% ja 3,77% patsientidest. ASAT-i aktiivsuse suurenemist 3 x ULN või rohkem täheldati tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas, tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitoritega ravimisel vastavalt 3,21%, 4,57% ja 2,38% patsientidest.

Lipiidid

Tõusu lipiidinäitustes (üldkolesterool, LDL-kolesterool, HDL-kolesterool, triglütseriidid) hinnati esmalt 1 kuu pärast tofatsitiniibiga ravi alustamist RA kontrolliga topeltpimedates kliinilistes uuringutes. Sel ajahetkel tuvastati tõus ning tase jäi seejärel stabiilseks.

Muutused lipiidinäitustes alates algtasemest kuni uuringu lõpuni (6...24 kuud) RA kontrolliga kliinilistes uuringutes on kokku võetud allpool.

- Keskmise LDL-kolesterooli näit tõusis 12. kuuks 15% tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas ning 20% tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas, ja tõusis 24. kuuks 16% tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas ja 19% tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas.
- Keskmise HDL-kolesterooli näit tõusis 12. kuuks 17% tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas ning 18% tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas, ja tõusis 24. kuuks 19% tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas ja 20% tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas.

Tofatsitiniibravi lõpetamisel langesid lipiidide tasemed algnäitudeni.

Keskmine LDL-kolesterooli/HDL--kolesterooli suhe ja apolipoproteiin B (ApoB) / ApoA1 suhe jäi tofatsitiniibravil olevatel patsientidel peaaegu muutumatuks.

RA kontrolliga kliinilises uuringus vähenes tõus LDL-kolesterooli ja ApoB tasemes pärast statiinravi ravieelsele tasemele.

RA pikaajalistes ohutuspopulatsioonides jäi lipiidinäitude tõus samaks, mida nähti kontrolliga kliinilistes uuringutes.

Suures (N = 4362) randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel või vanematel patsientidel täheldatud muutused lipiidinäitustes alates algtasemest kuni 24. kuuni on kokku võetud allpool.

- Keskmise LDL-kolesterooli näit tõusis tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas, tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidel 12. kuuks vastavalt 13,80%, 17,04% ja 5,50% võrra ja 24. kuuks vastavalt 12,71%, 18,14% ja 3,64% võrra.
- Keskmise HDL-kolesterooli näit tõusis tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas, tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidel 12. kuuks vastavalt 11,71%, 13,63% ja 2,82% võrra ja 24. kuuks vastavalt 11,58%, 13,54% ja 1,42% võrra.

Müokardiinfarkt

Reumatoidartriit

Suures (N = 4362) randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel oli

mitteletaalse müokardiinfarkti esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) ja 0,16 (0,07; 0,31) patsiendil 100 patsiendiaasta kohta. Teatati mõnest letaalsest müokardiinfarktist, mille esinemissagedus oli tofatsitiniibiga ravitud patsientidel sarnane TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidega (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Uuringus jälgiti 3 aasta jooksul vähemalt 1500 patsienti.

Pahaloomulised kasvaja, v.a mittemelanoomne nahavähk

Reumatoidartriit

Suures (N = 4362) randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuuringus reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga 50-aastastel ja vanematel patsientidel oli kopsuvähi esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) ja 0,13 (0,05; 0,26) patsiendil 100 patsiendiaasta kohta (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Uuringus jälgiti 3 aasta jooksul vähemalt 1500 patsienti.

Lümfoomi esinemissagedus (95% usaldusvahemik) oli 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-i inhibiitorite manustamisel vastavalt 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) ja 0,02 (0,00; 0,10) tüsistustega patsienti 100 patsiendiaasta kohta (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Lapsed

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja juveniilne PsA

Kliinilises arendusprogrammis olid JIA-ga patsientidel esinenud kõrvaltoimete tüübid ja esinemissagedus samasugused, nagu täheldati RA-ga täiskasvanud patsientidel, v.a mõned infektsioonid (gripp, farüngiit, sinusiit, viirusinfektsioon) ja seedetrakti või üldised häired (ülakõhuvalu, iiveldus, oksendamine, püreeksia, peavalu, köha), mis esinesid sagedamini JIA-ga laste populatsioonis. Kõige sagedamini samaaegselt kasutatav tavapärane sünteetiline HMR (tsHMR) oli MTX (1. päeval võtsid 157-st tsHMR-e manustavast patsiendist 156 MTX-i). Andmed tofatsitiniibi ohutusprofiili kohta selle samaaegsel manustamisel teiste tsHMR-idega on ebapiisavad.

Infektsioonid

Keskse III faasi uuringu (uuring JIA-I) topeltpimedas osas oli infektsioon kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime (44,3%). Infektsioonide raskusaste oli üldiselt kerge kuni mõõdukas.

Integreeritud ohutuspopulatsioonis tekkisid tofatsitiniibiga ravi teatamisperioodi (kuni 28 päeva pärast uuringuravimi viimase annuse manustamist) ajal rasked infektsioonid 7 patsiendil, st esinemismäär oli 1,92 kõrvaltoimega patsienti 100 patsiendiaasta kohta: pneumoonia, epiduraalne empüem (koos sinusiidi ja subperiostaalse abstsessiga), pilonidaaltsüst, apenditsiit, *Escherichia* põhjustatud püelonefriit, jäsmeabstsess ja kuseteede infektsioon.

Teatamisperioodil esines integreeritud ohutuspopulatsioonis kolmel patsiendil kõrvaltoimena mitterasked *herpes zoster*'i (HZ) juhud, esinemismäär oli 0,82 kõrvaltoimega patsienti 100 patsiendiaasta kohta. Veel ühel (1) patsiendil tekkis raske HZ väljaspool teatamisperioodi.

Maksaga seotud kõrvaltoimed

Keskmesse JIA uuringusse registreerimiseks pidi patsientidel olema ASAT-i ja ALAT-i aktiivsuse suurenemine alla 1,5 korra üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN). Integreeritud ohutuspopulatsioonis oli kahel patsiendil kahel järjestikusel visiidil ALAT-i aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korda ULN. Kumbki neist kõrvaltoimetest ei vastanud Hy ravimist põhjustatud maksakahjustuse kriteeriumitele (*Hy's Law*). Mõlemad patsiendid said taustravi MTX-iga ja mõlemad kõrvaltoimed taandusid pärast MTX-iga ravi lõpetamist ning tofatsitiniibiga ravi lõpetamist alatiseks.

Laborianalüüsid

Kliinilises arendusprogrammis osalenud JIA-ga patsientide laborianalüüside tulemused sarnasid RA-ga täiskasvanud patsientidel täheldatutega. JIA keskses uuringus osalenud patsientidel pidi uuringusse registreerimiseks olema trombotsüütide arv $\geq 100\,000$ rakku mm^3 kohta, seetõttu puudub teave nende JIA-ga patsientide kohta, kelle trombotsüütide arv oli enne tofatsitiniibiga ravi alustamist $< 100\,000$ rakku mm^3 kohta.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on soovitatav patsienti kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes jälgida. Tofatsitiniibi üleannustamise korral puudub spetsiifiline antidoot. Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav.

Farmakokineetilised andmed kuni (k.a) ühe 100 mg annuse kohta tervetel vabatahtlikel näitavad, et enam kui 95% manustatud annusest väljutatakse eeldatavalt 24 tunni jooksul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutilised rühmad: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA29

Toimemehhanism

Tofatsitiniib on tugev selektiivne JAK perekonna inhibiitor. Ensümaatilistes analüüsides inhibeerib tofatsitiniib JAK1, JAK2, JAK3 ning väiksemal määral ka TyK2. Ent tofatsitiniibi iseloomustab suur selektiivsus teiste inimese genoomi kinaaside suhtes. Inimese rakkudes inhibeerib tofatsitiniib eelistatult heterodimeersete tsütokiini retseptorite signaale, mis seostuvad JAK3 ja/või JAK1-ga, funktsionaalse selektiivsusega tsütokiini retseptorite suhtes, mis edastavad signaale JAK2 paaride vahel. Tofatsitiniibi poolt inhibeeritud JAK1 ja JAK3 summutavad interleukiinide (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) ja I ja II tüüpi interferoonide signaale, mis põhjustab immuun- ja põletikureaktsiooni modulatsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

RA-ga patsientidel seostati kuni 6-kuulist ravi tofatsitiniibiga annusest sõltuva vähenemisega tsirkuleerivate CD16/56+ loomulike tappurrakkude (*natural killer*, NK) arvus, hinnanguline maksimaalne vähenemine toimus ligikaudu 8...10 nädalat pärast ravi algust. Need muutused kadusid reeglina 2...6 nädalat pärast ravi algust. Ravi tofatsitiniibiga seostati annusest sõltuva B-rakkude arvu suurenemisega. Muudatused tsirkuleerivate T-lümfotsüütide arvus ning T-lümfotsüütide alaklassides (CD3+, CD4+ ja CD8+) olid väikesed ja ebaolulised.

Pärast pikaajalist ravi (tofatsitiniibiga ravi mediaanse kestusega ligikaudu 5 aastat) esines CD4+ ja CD8+ arvu mediaanne vähenemine vastavalt kas 28% või 27% algtasemega võrreldes. Vastukaaluna täheldatud vähenemisele pärast lühiajalist annustamist esines CD16/56+ NK rakkude arv mediaanne tõus 73% algtasemega võrreldes. CD19+ R-rakkude arv pärast pikaajalist tofatsitiniibiga ravi rohkem ei tõusnud. Kõik need lümfotsüütide alaklasside muudatused taastusid algtasemele pärast ravi ajutist katkestamist. Raskete või oportunistlike infektsioonide või *herpes zoster*'i ja lümfotsüütide alaklasside

arvude vaheliste seoste kohta polnud tõendeid (absoluutse lümfotsüütide arvu jälgimise kohta vt lõik 4.2).

Muudatused üldises seerumi IgG, IgM ja IgA tasemetes RA-ga patsientide 6-kuulise tofatsitiniibiga ravi käigus olid väikesed, annusest sõltumatud ning sarnanesid platseebo puhul esinenuga, viidates süsteemse humoraalse supressiooni puudumisele.

RA patsientidel täheldati pärast ravi tofatsitiniibiga seerumi C-reaktiivse valguga (CRV) tasemes kiiret vähenemist, mis säilis kuni ravi lõpuni. Muudatused CRV-s, mida tofatsitiniibravi ajal täheldati, ei olnud 2 nädalat pärast ravi katkestamist täielikult pöörduvad, viidates farmakodünaamilise aktiivsuse pikemale kestusele võrreldes poolväärtusajaga.

Vaktsiiniuuringud

RA patsientidega läbi viidud kontrolliga kliinilises uuringus, kus ravi alustati kas tofatsitiniibiga 10 mg kaks korda ööpäevas või platseeboga, oli ravivastus gripivaktsiinile mõlemas rühmas sarnane: tofatsitiniib (57%) ja platseebo (62%). Pneumokokk-polüsahhariidvaktsiini puhul oli ravivastust näidanute arv järgmine: 32% patsientidest, kes said nii tofatsitiniibi kui ka MTX-i; 62% patsientidest tofatsitiniibi monoterapiaga korral; 62% MTX-i monoterapiaga korral ning 77% platseebo korral. Selle kliiniline tähendus on teadmata, kuid sarnased tulemused saadi ka eraldiseisvas gripi ning pneumokokk-polüsahhariidvaktsiinide uuringus, kus patsiendid said pikaajaliselt tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas.

RA-ga patsientidega, kes said täiendavalt MTX-i, viidi läbi kontrolliga uuring, kus patsiente immuniseeriti herpese nõrgestatud elusvaktsiiniga 2...3 nädalat enne 12-nädalase tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas või platseebo ravi algust. Nii tofatsitiniibi kui ka platseeborühmas täheldati 6. nädalal tõendeid humoraalsest ja rakulisest vastusest VZV-le. Need vastused sarnanesid vastustega, mida saadi tervetelt vabatahtlikelt vanuses 50 aastat ja üle selle. Patsiendil, kellel polnud haigusloos *varicella* infektsiooni ning algtasemel puudusid *varicella* vastased antikehad, esines 16 päeva pärast vaktsineerimist *varicella* vaktsiinitüve dissemineerumine. Tofatsitiniibravi katkestati ning patsient paranes pärast ravi standardses annuses viirusevastase ravimpreparaadiga. Sellel patsiendil esines hiljem jõuline, ehkki hiline humoraalne ja rakuline vastus vaktsiinile (vt lõik 4.4).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ravivastus

Tofatsitiniibi III faasi programm koosnes JIA puhul ühest lõpetatud III faasi uuringust (uuring JIA-I [A3921104]) ja ühest pooleliolevast pikaajalisest jätku-uuringust (A3921145). Uuringutesse kaasati järgmised JIA alamrühmad: kas RF+ või RF- polüartriidi, edasiarenenud oligoartriidi või süsteemse JIA-ga patsiendid, kellel oli aktiivne artriit ja puudusid sel ajal süsteemsed sümptomid (viidatakse kui pJIA andmekogumile) ning kaks eraldi alamrühma patsientidega, kellel oli juveniilne PsA ja entesiidiga seotud artriit (*enthesitis-related arthritis*, ERA). Polüartikulaarse kuluga JIA-ga (pJIA) patsientide efektiivsuse hindamise populatsiooni kaasati ainult kas RF+ või RF- polüartriidi või edasiarenenud oligoartriidiga patsientide alamrühmad. Aktiivse artriidiga süsteemse JIA-ga patsientide alamrühmas, kus osalenutel puudusid sel ajal süsteemsed sümptomid, olid tulemused ebaselged. Juveniilse PsA-ga patsiendid kaasati eraldi efektiivsuse alamrühma. ERA-ga patsiente efektiivsuse analüüsi ei kaasatud.

Kõik uuringusse JIA-I sobivad patsiendid said 18 nädala jooksul (eelperiood) avatult tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablette kaks korda ööpäevas või samaväärset, kehakaalul põhinevat tofatsitiniibi suukaudset lahust kaks korda ööpäevas. Patsiendid, kes saavutasid avatud faasi lõpuks JIA osas vähemalt ACR30 ravivastuse, randomiseeriti (1 : 1) saama 26-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga faasis kas toimeaine tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablette / suukaudset lahust või platseebot. Patsiendid, kes ei saavutanud avatud eelperioodi lõpuks JIA osas ACR30 ravivastust või kellel tekkis üks haiguse ägenemise episood mis tahes ajal, lõpetasid uuringus

osalemise. Kokku registreeriti avatud eelperioodi 225 patsienti. Neist 173 (76,9%) patsienti sobisid randomiseerimiseks topeltpimedasse faasi saama kas toimeaine tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablette / samaväärset, kehakaalul põhinevat suukaudset lahust kaks korda ööpäevas (n = 88) või platseebot (n = 85). Topeltpimedas faasis manustasid 58 (65,9%) patsienti tofatsitiniibi rühmas ja 58 (68,2%) patsienti platseeborühmas MTX-i (see oli uuringuplaani kohaselt lubatud, kuid mitte nõutav).

Uuringu topeltpimedasse faasi randomiseeriti 133 pJIA-ga [RF+ või RF– polüartriidi või edasiarenenud oligoartriidiga] ja 15 juveniilse PsA-ga patsienti ning allpool esitatud efektiivsuse analüüs hõlmab ka nende andmeid.

Nähud ja sümptomid

Uuringus JIA-I tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablette või samaväärset, kehakaalul põhinevat tofatsitiniibi suukaudset lahust kaks korda ööpäevas manustanud patsientidel oli 44. nädalaks esinenud haiguse ägenemist oluliselt väiksemal osal patsientidest võrreldes platseebot saanud patsientidega. Oluliselt suurem osa pJIA-ga patsientidest, kes manustasid tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablette või samaväärset, kehakaalul põhinevat tofatsitiniibi suukaudset lahust kaks korda ööpäevas, saavutasid 44. nädalaks JIA ACR30, 50 ja 70 ravivastuse võrreldes platseebot saanud patsientidega (tabel 8).

Haiguse ägenemise esinemine ja JIA ACR30/50/70 tulemused näitasid tofatsitiniibi 5 mg (manustatuna kaks korda ööpäevas) paremust võrreldes platseeboga nii RF+ polüartriidi, RF– polüartriidi, edasiarenenud oligoartriidi ja jPsA JIA alamtüüpide puhul ning olid kooskõlas kogu uuringupopulatsioonis täheldatuga.

Haiguse ägenemise esinemine ja JIA ACR30/50/70 tulemused näitasid tofatsitiniibi 5 mg (manustatuna kaks korda ööpäevas) paremust võrreldes platseeboga nendel pJIA-ga patsientidel, kes said 1. päeval tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas ja kasutasid samaaegselt MTX-i [n = 101 (76%)], ja nendel, kes said tofatsitiniibi monoterapiat [n = 32 (24%)]. Lisaks näitasid haiguse ägenemise esinemine ja JIA ACR30/50/70 tulemused tofatsitiniibi 5 mg (manustatuna kaks korda ööpäevas) paremust ka pJIA-ga patsientide puhul, keda oli varem ravitud bioloogiliste haigusi modifitseerivate reumavastaste ravimitega (bHMR) [n = 39 (29%)] ja keda ei olnud varem bHMR-idega ravitud [n = 94 (71%)].

Uuringu JIA-I avatud eelperioodi 2. nädalal saavutas 45,03% pJIA-ga patsientidest JIA ACR30 ravivastuse.

Tabel 8. Esmased ja teised tulemusnäitajad pJIA-ga patsientidel 44. nädalal* uuringus JIA-I (kõik p-väärtused < 0,05)

Esmane tulemusnäitaja (I tüüpi vea suhtes kontrollitud)	Ravirühm	Esinemismäär	Erinevus (%) võrreldes platseeboga (95% CI)
Haiguse ägenemise esinemine	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (N = 67)	28%	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Platseebo (N = 66)	53%	
Teised tulemusnäitajad (I tüüpi vea suhtes kontrollitud)	Ravirühm	Ravivastuse määr	Erinevus (%) võrreldes platseeboga (95% CI)
JIA ACR30	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (N = 67)	72%	24,7 (8,50; 40,8)
	Platseebo (N = 66)	47%	

JIA ACR50	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (N = 67)	67%	20,2 (3,72; 36,7)
	Platseebo (N = 66)	47%	
JIA ACR70	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (N = 67)	55%	17,4 (0,65; 34,0)
	Platseebo (N = 66)	38%	
Teisene tulemusnäitaja (I tüüpi vea suhtes kontrollitud)	Ravirühm	Vähimruutude keskmine (SEM)	Erinevus võrreldes platseeboga (95% CI)
CHAQ-i puude indeksi väärtuse muutus võrreldes topeltpimedada faasi uuringueelsete näitajatega	Tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (N = 67; n = 46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Platseebo (N = 66; n = 31)	0,00 (0,04)	

ACR = Ameerika Reumatoloogiakolledž (American College of Rheumatology); CHAQ = lapsea tervise hindamise küsimustik (*childhood health assessment questionnaire*); CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); n = nende patsientide arv, kelle kohta oli visiidil tähelepanekuid; N = patsientide koguarv; JIA = juveniilne idiopaatiline artriit; SEM = keskväärtuse standardviga (*standard error of the mean*)

* 26-nädalane topeltpime faas algab randomiseerimise päeval ja jätkub 18...44. nädalani.

Tulemusnäitajaid, mille puhul on I tüüpi vea suhtes kontrollitud, analüüsiti selles järjekorras: haiguse ägenemine, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ-i puude indeks.

Uuringu JIA-I topeltpimedada faasis täheldati 24. nädalal ja 44. nädalal pJIA-ga patsientidel, kes manustasid suukaudset lahust 5 mg kaks korda päevas või samaväärset, kehakaalul põhinevat annust kaks korda ööpäevas, kõigi JIA ACR ravivastuse komponentide puhul suuremat paranemist võrreldes avatud faasi eelsete näitajatega (1. päev) kui platseebot saanud patsientidel.

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Uuringus JIA-I hinnati füüsilise funktsiooni muutusi CHAQ-i puude indeksiga. CHAQ-i puude indeksi keskmine muutus võrreldes topeltpimedada faasi uuringueelsete näitajatega oli 44. nädalal pJIA-ga patsientidel, kes manustasid tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablette kaks korda ööpäevas või võrdväärset, tofatsitiniibi suukaudse lahuse kehakaalul põhinevat annust kaks korda ööpäevas, oluliselt väiksem kui platseebot saanud patsientidel (tabel 8). CHAQ-i puude indeksi skoori keskmine muutus võrreldes topeltpimedada faasi eelsete väärtustega näitas tofatsitiniibi 5 mg (manustatuna kaks korda ööpäevas) paremust võrreldes platseeboga nii RF+ polüartriidi, RF– polüartriidi, edasiarenenud oligoartriidi kui ka jPsA JIA alamtüüpide puhul ja oli kooskõlas kogu uuringupopulatsioonis täheldatuga.

Pikaajalised kontrollitud ohutusandmed reumatoidartriidi korral

Uuring ORAL Surveillance (A3921133) oli mahukas (N = 4362) randomiseeritud, toimeaine kontrolliga turuletulekujärne ohutuse jälgimisuuring 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur (kardiovaskulaarsed riskitegurid on määratletud kui: aktiivne suitsetaja, hüpertensiooni diagnoos, diabeet, perekonnaanamneesis enneaegne koronaartõbi, varasem koronaartõbi, sealhulgas varasem revaskulariseeriv protseduur, aortokoronaarne šunteerimine, müokardiinfarkt, südameseiskus, ebastabiilne stenokardia, äge koronaarsündroom, ja reumatoidartriidiga seotud ekstraartikulaarse haiguse esinemine, näiteks reumatoidsõlmed, Sjögreni sündroom, kroonilisest haigusest põhjustatud aneemia, kopsuilmingud). Enamik (üle 90%) tofatsitiniibiga ravitud praegustest või varem suitsetanud patsientidest olid suitsetanud üle 10 aasta, suitsetamise kestuse mediaanaeg oli vastavalt 35,0 ja

39,0 aastat. Uuringu alustamisel pidid patsiendid kasutama metotreksaadi stabiilset annust; uuringus lubati annust kohandada.

Patsiendid randomiseeriti suhtega 1 : 1 : 1 avatud uuringus saama kas 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas või TNF-i inhibiitorit (TNF-i inhibiitor oli kas 50 mg etanertsepti üks kord nädalas või 40 mg adalimumabi igal teisel nädalal). Esmased kaastulemusnäitajad olid kinnitatud pahaloomuline kasvaja (v.a mittemelanoomne nahavähk) ja kinnitatud suurte kardiovaskulaarsete tüsistuste liitulemusnäitaja. Kumulatiivse esinemissageduse ja tulemusnäitajate statistiline hindamine toimus pimemenetlusega. Uuringu statistilist jõudu hinnati sündmuste arvu järgi, kuid uuringus oli vajalik ka vähemalt 1500 patsiendi jälgimine 3 aasta jooksul. 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas manustamine uuringus lõpetati ja patsiendid viidi üle saama 5 mg kaks korda ööpäevas, sest esinesid annusest sõltuvad venoosse trombemboolia (VTE) juhud. 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas saanud patsientide ravirühma andmeid, mis koguti enne ja pärast annuse muutmist, analüüsiti nende algselt randomiseeritud ravirühmas.

Uuringus ei täidetud tofatsitiniibi kombineeritud annuste esmasel võrdlemisel TNF-i inhibiitoriga mittehalvemuse kriteeriume, sest 95% usaldusvahemiku ülempiir oli suurem kui eelmääratletud mittehalvemuse kriteerium (1,8) kinnitatud tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ja kinnitatud pahaloomuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk) korral.

Tulemused kinnitatud tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste, kinnitatud pahaloomuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk) ja valitud muude kõrvaltoimete kohta on esitatud allpool.

Tõsised kardiovaskulaarsed tüsistused (sh müokardiinfarkt) ja venoosse trombemboolia (VTE)

Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati mitteletaalse müokardiinfarkti esinemissageduse suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoriga. Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati VTE juhtude annusest sõltuvat sagenemist võrreldes TNF-i inhibiitoriga ravitud patsientidega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Tabel 9. Tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste, müokardiinfarkti ja venoosse trombemboolia esinemissagedus ja riskitiheduste suhe

	5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas	10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas^a	Kogu tofatsitiniib^b	TNF-i inhibiitor (TNFi)
MACE^c				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Letaalne müokardiinfarkt^c				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs. TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Mitteletaalne müokardiinfarkt^c				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (95% CI) vs. TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
VTE^d				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
PE^d				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs. TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
SVT^d				

	5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas	10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas^a	Kogu tofatsitiniib^b	TNF-i inhibiitor (TNFi)
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

^a 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas saanud ravirühma andmed sisaldavad andmeid nende patsientide kohta, kes viidi uuringu muutmise tulemusena 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisel üle 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisele.

^b Kombineeritud andmed 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas.

^c Ravi ajal või kuni 60 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist toimuvate sündmuste põhjal.

^d Ravi ajal või kuni 28 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist toimuvate sündmuste põhjal.

Lühendid: MACE = tõsised kardiovaskulaarsed tüsistused, MI = müokardiinfarkt, VTE = venoosne trombemboolia, PE = kopsuemboolia (pulmonaalne emboolia), SVT = süvaveenitromboos, TNF = tuumori nekroosi faktor, IR = esinemissagedus, HR = riskitiheduste suhe, CI = usaldusvahemik, PY = patsiendiaastad, Inf = lõpmatus

Järgmised müokardiinfarkti (letaalne ja mitteletaalne) teket prognoosivad tegurid tuvastati Coxi mitmemõõtmelise tagasisuunas valikuga mudeliga: vanus ≥ 65 aastat, mees, praegune või varasem suitsetamine, anamneesis diabeet ja anamneesis südame isheemiatõbi (sh müokardiinfarkt, südame isheemiatõbi, stabiilne stenokardia või südame pärgarterite protseduurid) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Pahaloomulised kasvaja

Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati TNF-i inhibiitorit saanutega võrreldes pahaloomuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk), eriti kopsuvähi, lümfoomi ja mittemelanoomse nahavähi esinemise sagedust.

Tabel 10. Pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus ja riskitiheduste suhe^a

	5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas	10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas^b	Kogu tofatsitiniib^c	TNF-i inhibiitor (TNFi)
Pahaloomulised kasvaja, v.a mittemelanoomne nahavähk				
IR (95% CI) 100 PY kohta	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Kopsuvähk				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Lümfoom				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (95% CI) vs. TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
Mittemelanoomne nahavähk				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

^a Pahaloomuliste kasvajate v.a mittemelanoomse nahavähi, kopsuvähi ja lümfoomi puhul ravi ajal või pärast ravi katkestamist kuni uuringu lõpuni tekkivate nähtude põhjal. Mittemelanoomse nahavähi juhtude puhul ravi ajal või kuni 28 päeva jooksul pärast ravi katkestamist tekkivate nähtude põhjal.

^b 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas saanud ravirühmas sisaldab nende patsientide andmeid, kes viidi uuringu muutmise tulemusena 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisel üle 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisele.

^c Kombineeritud andmed 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas.

Lühendid: TNF = tuumori nekroosi faktor, IR = esinemissagedus, HR = riskitiheduste suhe, CI = usaldusvahemik, PY = patsiendiaastad

Järgmised pahaloomuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk) teket prognoosivad tegurid tuvastati Coxi mitmemõõtmelise tagasisuunas valikuga mudeliga: vanus ≥ 65 aastat ja praegune või varasem suitsetamine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Suremus

Tofatsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati TNF-i inhibiitoritega ravituga võrreldes suremuse suurenemist. Suremuse peamised põhjused olid kardiovaskulaarsed tüsistused, infektsioonid ja pahaloomulised kasvaja.

Tabel 11. Suremuse esinemissagedus ja riskitiheduste suhe^a

	5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas	10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas^b	Kogu tofatsitiniib^c	TNF-i inhibiitor (TNFi)
Suremus (kõik põhjused)				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Letaalsed infektsioonid				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Letaalsed KV tüsistused				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Letaalsed pahaloomulised kasvaja				
IR (95% CI) 100 PY kohta	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95% CI) vs. TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Ravi ajal või kuni 28 päeva jooksul pärast ravi katkestamist tekkivate nähtude põhjal.

^b Andmed 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas saanute ravirühma kohta sisaldavad nende patsientide andmeid, kes viidi uuringu muutmise tulemusena 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisel üle 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas kasutamisele.

^c Kombineeritud andmed 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas manustamise kohta.

Lühendid: TNF = tuumori nekroosi faktor, IR = esinemissagedus, HR = riskitiheduste suhe, CI = usaldusvahemik, PY = patsiendiaastad, KV = kardiovaskulaarne, Inf = lõpmatus

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tofatsitiniibi FK-profiili iseloomustab kiire imendumine (plasma tippkontsentratsioon saavutatakse 0,5...1 tunniga), kiire eritumine (poolväärtusaeg ~3 tundi) ning annusest sõltuv süsteemse ekspositsiooni suurenemine. Tasakaalukontsentratsioonid saavutatakse 24...48 tunniga ning kaks korda ööpäevas manustamisel on akumulatsioon väga väike.

Imendumine ja jaotumine

Tofatsitiniib on hästi imenduv ja selle suukaudne biosaadavus on 74%. Tofatsitiniibi koosmanustamine kõrge rasvasisaldusega toiduga ei tekitanud muudatusi AUC-s, C_{max} aga vähenes 32%. Kliinilistes uuringutes manustati tofatsitiniibi kas koos söögiga või ilma.

Pärast intravenooset manustamist on jaotusruumala 87 l. Ligikaudu 40% tsirkuleerivast tofatsitiniibist on seotud plasmavalkudega. Tofatsitiniib seondub peamiselt albumiiniga ega näi seonduvat alfa1-happe glükoproteiiniga. Tofatsitiniib jaotub ühtlaselt punaste vereliblede ja plasma vahel.

Biotransformatsioon ja eritumine

Tofatsitiniibi kliirensimehhanismid toimivad ligikaudu 70% ulatuses maksa ainevahetuse ning 30% ulatuses lähteravimi renaalse eritumise kaudu. Tofatsitiniibi ainevahetust vahendab peamiselt CYP3A4, vähesel määral ka CYP2C19. Inimestega läbiviidud radioloogiliselt märgistatud uuringus moodustas üle 65% tsirkuleerivast üldradioaktiivsusest toimeaine muutumata kujul, ülejäänud 35% moodustasid 8 metaboliiti, igauks neist alla 8% üldradioaktiivsusest. Kõiki metaboliite on täheldatud loomaliikidel ning arvatavalt on neil JAK1/3 inhibeerimisel tofatsitiniibiga võrreldes väiksem kui 10-kordne võime. Inimproovide puhul ei esinenud tõendeid stereokonversiooni kohta. Tofatsitiniibi farmakoloogiline aktiivsus omistatakse lähtemolekulile. *In vitro* andmetel on tofatsitiniib MDR1, kuid mitte rinnavähi resistentse valgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP), OATP1B1/1B3 või OCT1/2 substraat.

Neerukahjustus

Kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min), keskmise (kreatiniini kliirens 30...49 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) neerukahjustusega uuringus osalejatel oli vastavalt 37%, 43% ja 123% kõrgem AUC võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatega (vt lõik 4.2). Lõpufaasi neeruhaigusega (*end-stage renal disease*, ESRD) uuringus osalejatel oli dialüüsi osa tofatsitiniibi kogukliirensisse suhteliselt väike. Pärast üht 10 mg annust oli ESRD uuringus osalejate keskmine AUC mitte-dialüüsi päeval mõõdetuna ligikaudu 40% (90% usaldusvahemikud: 1,5...95%) kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatel. Kliinilistes uuringutes ei hinnatud tofatsitiniibi kasutamist patsientidel, kelle algtaseme kreatiniini kliirens (hinnatud Cockcrofti-Gaulti võrrandiga) oli alla 40 ml/min (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Kerge (Child-Pugh A) ja keskmise (Child-Pugh B) maksakahjustusega uuringus osalejatel oli normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega võrreldes vastavalt 3% ja 65% kõrgem AUC. Kliinilistes uuringutes ei hinnatud tofatsitiniibi kasutamist raske maksakahjustusega uuringus osalejatel (Child-Pugh C) (vt lõigud 4.2 ja 4.4) ega B- või C-hepatiidi suhtes positiivsetel patsientidel.

Koostoimed

Tofatsitiniib ei ole CYP-ide (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4) inhibiitor ega indutseerija ja ei ole uridiin-5'-difosfaatglükuronosüüli transferaaside (UGT) (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7) inhibiitor. Kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ei ole tofatsitiniib MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ega MRP inhibiitor.

Farmakokineetika juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel

Populatsiooni farmakokineetika analüüs, mis põhines nii tofatsitiniibi 5 mg õhukese polümeerikattega tablettide (manustatuna kaks korda ööpäevas) kui ka tofatsitiniibi võrdväärse suukaudse lahuse kehakaalul põhineva annuse (manustatuna kaks korda ööpäevas) manustamise tulemustel, näitas, et JIA-ga patsientide kehakaalu vähenemise korral tofatsitiniibi kliirens aeglustus ja jaotusruumala vähenes. Olemasolevad andmed näitasid, et puudusid east, rassist, soost, patsiendi tüübist või haiguse uuringueelsest raskusastmest olenevad kliiniliselt olulised erinevused tofatsitiniibi ekspositsioonis (AUC). Patsientidevaheline varieeruvus (protsentuaalne variatsioonikoefitsient) tofatsitiniibi AUC-s on hinnanguliselt ligikaudu 24%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid immuun- ja hematopoeetilistele süsteemidele, mille põhjuseks peetakse tofatsitiniibi farmakoloogilisi omadusi (JAK inhibitsiooni). Kliiniliselt olulistes annustes täheldati immunosupressiooni teiseid toimeid, nt bakteriaalseid ja viirusinfektsioone ning lümfoomi. Lümfoomi täheldati 3-l 8-st täiskasvanud ahvist tofatsitiniibi 6- või 3-kordsel kliinilise ekspositsiooni tasemel (seondumata AUC inimestel annuses 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas) ning 0-l 14-st noorest ahvist 5- või 2,5-kordsel kliinilise ekspositsiooni tasemel (5 mg või 10 mg kaks

korda ööpäevas). Lümfoomi osas oli ahvide ekspositsioon kõrvaltoimete mittetäheldamise tasemel (*no observed adverse effect level*, NOAEL) ligikaudu 1- või 0,5-kordsel kliinilise ekspositsiooni tasemel (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas). Teised leiud annustel, mis ületasid inimeste ekspositsiooni, hõlmasid toimeid hepaatilisele ja gastrointestinaalsele süsteemile.

Tofatsitiniib ei ole rea *in vitro* ja *in vivo* geenimutatsioonide ja kromosoomihälvete katsete alusel mutageenne ega genotoksiline.

Tofatsitiniibi kantserogeenset potentsiaali hinnati 6-kuulises rasH2 transgeenses hiire kantserogeensuse uuringus ja 2-aastases roti kantserogeensuse uuringus. Tofatsitiniib ei olnud hiirtele kantserogeenne kogustes, mis ületasid kuni 38 või 19 korda kliinilise ekspositsiooni taseme (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas). Rottidel täheldati healoomulisi munandite interstitsiaalseid (Leydigi) rakutuumoreid; healoomulisi Leydigi rakutuumoreid rottidel ei seostata Leydigi rakutuumorite riskiga inimestel. Emastel rottidel täheldati kliinilise ekspositsiooni taset (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas) kuni 83 või 41 korda ja rohkem ületavates kogustes hibernoome (pruuni rasvkoe maliigsust). Emastel rottidel täheldati kliinilise ekspositsiooni taset (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas) 187 või 94 korda ületavates kogustes healoomulisi tümoome.

Tofatsitiniib leiti olevat rottidele ja küülikutele teratogeenne ning see mõjutab emaste rottide fertiilsust (vähenenud tiinuse määr; kollakeha, implanteerimiskohtade ja elujõuliste loodete vähenemine; varaste resorptsioonide arvu tõus), poegimist ning sünnieelset ja -järgset arengut. Tofatsitiniib ei mõjutanud isaste loomade fertiilsust, sperma liikuvust ega sperma kontsentratsiooni. Tofatsitiniib eritus lakteerivatel rottidel emapiima kontsentratsioonidel, mis ületavad ligikaudu 2-kordselt seerumi kontsentratsiooni 1...8 tundi pärast annustamist. Noortel rottidel ja ahvidel tehtud uuringutes puudusid isas- ja emasloomadel tofatsitiniibiga seostatavad toimed luu arengule ekspositsioonidel, mis olid sarnased inimestel heaks kiidetud annustega.

Noorloomadega tehtud uuringutes ei täheldatud tofatsitiniibiga seotud leide, mis näitaksid laste suuremat tundlikkust võrreldes täiskasvanutega. Noorte rottide fertiilsusuuringus ei leitud tõendeid arengutoksilisuse kohta ega toimeid suguküpseks saamisele ja pärast suguküpseks saamist ei täheldatud tõendeid reproduktsioonitoksilisuse kohta (paaritumine ja fertiilsus). Ühekuulises uuringus noortel rottidel ja 39-nädalases uuringus noortel ahvidel täheldati tofatsitiniibiga seostatavaid toimeid immuunsusega seotud ja hematoloogilistele parameetritele, mis olid kooskõlas JAK1/3 ja JAK2 inhibeerimisega. Need toimed olid pöörduvad ja kooskõlas samade ekspositsioonide korral täiskasvanud loomadel täheldatutega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Greipfruudi maitseaine [sisaldab propüleenglükooli (E1520), glütserooli (E422) ja looduslikke maitseaineid]

Vesinikkloriidhape

Piimhape (E270)

Puhastatud vesi

Naatriumbensoaat (E211)

Sukraloos (E955)

Ksülitool (E967)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

Kõlblikusaeg pärast esmast avamist

Tuleb hävitada 60 päeva pärast esmast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpudelis ja -pakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valged 250 ml HDPE-pudelid, mis sisaldavad 240 ml suukaudset lahust, lapsekindla polüpropüleenist korgiga, mis on seestpoolt kaetud PP-kihiga, ja mis on suletud kuumkinnitatud alumiiniumfooliumist kattega, ning 5 ml suukaudse manustamise süstal skaala jaotustega 3,2 ml, 4 ml ja 5 ml.

Pudeli sulgemiseks on pakendis ka madaltihedast polüetüleenist (*low-density polyethylene*, LDPE), sissesurutav pudeliadapter.

Pakendi suurus: ühes pakendis on üks pudel, üks sissesurutav adapter ja üks suukaudse manustamise süstal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1178/015

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. märts 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 4. märts 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksamaa

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab enne XELJANZi turule toomist igas liikmesriigis kooskõlastama selle liikmesriigi pädeva ametiga õppeprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teavituskanalid, teabe levitamise viisid ja programmi muud aspektid. Müügiloa hoidja tagab, et kõigis liikmesriikides, kus XELJANZi turustatakse, varustatakse kõik XELJANZi määrata võivad tervishoiutöötajad õppematerjalidega.

Programmi põhieesmärk on juhtida tähelepanu ravimiga seotud riskidele, eriti mis puudutab raskeid infektsioone, venoosset trombembooliat (süvaveenitromboos [SVT] ja kopsuemboolia [PE]), kardiovaskulaarset riski (v.a müokardiinfarkt [MI]), MI-d, *herpes zoster* 'it, tuberkuloosi (TB) ja teisi

oportunistlikke infektsioone, pahaloomulisi kasvajaid (sh lümfoom ja kopsuvähk), seedetrakti perforatsioonid, interstitsiaalset kopsuhaigust ja kõrvalekaldeid laboratoorses analüüsis.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus XELJANZ turule tuuakse, kõikide eeldatavalt XELJANZi määravate või kasutatavate tervishoiutöötajate varustamise järgmiste teavitusmaterjalidega:

- Arsti õppematerjalid
- Patsiendi teabematerjalid

- **Arsti õppematerjal** peab sisaldama:
 - Ravimi omaduste kokkuvõte
 - Juhend tervishoiutöötajatele
 - Kontrollkaart ravimit määravatele arstidele
 - Patsiendi teabekaart
 - Viide õppematerjalide ja patsiendi teabekaardi veebilehele

- **Juhend tervishoiutöötajatele** peab sisaldama järgmisi olulisi sõnumeid:
 - Oluline riski minimeerimise lisameetmena ettenähtud materjalides käsitletud informatsioon ravimi ohutuse kohta (nt. tõsidus, raskusaste, sagedus, aeg avaldumiseni, kõrvaltoime pöördumus, kui asjakohane)
 - Detailne riski minimeerimise lisameetmena ettenähtud materjalides käsitletud kirjeldus suurema riskiga populatsiooni kohta (nt vastunäidustuse, riski faktorid, teatud ravimitega koosmanustamise riskid)
 - Detailne kirjeldus populatsioonide kohta, kellel on suurem risk VTE, kardiovaskulaarse riski, sealhulgas müokardiinfarkti, ja pahaloomuliste kasvajate (sealhulgas lümfoom ja kopsuvähk) kohta
 - Detailne kirjeldus XELJANZi kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel, sealhulgas teave selle populatsiooni spetsiifiliste riskide kohta (nt tõsised infektsioonid, müokardiinfarkt, pahaloomuline kasvaja, surm mis tahes põhjusel) ja detailne kirjeldus tofatsitiniibi riski minimeerimiseks 65-aastastel ja vanematel patsientidel kliinilises praktikas, st soovitus, et 65-aastastel ja vanematel patsientidel tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole
 - Detailne riski minimeerimise lisameetmena ettenähtud materjalides käsitletud kirjeldus kuidas minimeerida ravimiga seotud ohte läbi vastava täiendava jälgimise (nt kes võivad seda ravimit kasutada, mida teha, mida mitte teha ja keda võivad erinevad olukorrad kõige suurema tõenäosusega mõjutada, nt millal vähendada annust või lõpetada ravimi määramine/manustamine, kuidas ravimit manustada, millal vähendada/suurendada annust vastavalt analüüsitulemustele, haigusnähtude ja -sümptomitele)
 - Detailne kirjeldus selle kohta, kuidas kliinilises praktikas minimeerida VTE, kardiovaskulaarse riski, sealhulgas müokardiinfarkti ja pahaloomuliste kasvajate (sh lümfoom, kopsuvähk ja mittemelanoomne nahavähk) riske, st:
 - VTE: tofatsitiniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on teadaolevad VTE riskifaktorid;
 - tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ja MI puhul: 65-aastastel ja vanematel patsientidel, praegu suitsetavatel või varem pikaajaliselt suitsetanud patsientidel ja patsientidel, kellel on anamneesis ateroskleroosiline kardiovaskulaarne haigus või teised kardiovaskulaarsed riskitegurid, tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole;
 - pahaloomuliste kasvajate puhul: 65-aastastel ja vanematel patsientidel, praegu suitsetavatel või varem pikaajaliselt suitsetanud patsientidel ja pahaloomulise kasvaja teiste riskiteguritega patsientidel (nt kellel on praegu või on varem diagnoositud pahaloomulisi kasvajaid, v.a edukalt ravitud mittemelanoomne nahavähk), tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole;

- säilitusravi haavandilise koliidi näidustusel: tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas ei ole soovitatav säilitusraviks haavandilise koliidiga patsientidele, kellel on teadaolevad VTE, tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ja pahaloomuliste kasvajate riskitegurid, välja arvatud siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole.
- Peamine sõnum patsientide nõustamisel
- Juhend kuidas tegeleda võimalike kõrvaltoimetega
 - Teave BSRBR, ARTIS, RABBIT, BIODABASER, haavandilise koliidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi (pJIA) ning juveniilse psoriaatilise artriidi registreerimise kohta ja nende tähtsus
 - Vaktsineerimiskuur tuleb lõpetada enne ravi alustamist, kuna elusvaktsiinide manustamine samaaegselt tofatsitiniibiga ei ole soovitatav
- **Ravimit määravatele arstidele mõeldud kontrollkaart** peab sisaldama järgmisi olulisi sõnumeid:
 - Analüüside nimekiri, mida tuleb teostada patsiendi esmase sõeluuringu ja ravi käigust
 - Vaktsineerimised, mis tuleb teha enne ravi alustamist
 - Konkreetne viide faktile, et patsienti on teavitatud ja ta saab aru, et tofatsitiniib on vastunäidustatud raseduse ja rinnaga toitmise ajal ning et fertiilses eas naised peavad kasutama tofatsitiniibiga ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast viimast annust efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid
 - Patsiendiga tuleb arutada tofatsitiniibi kasulikkust ja riske; patsiendile tuleb anda patsiendi teabekaart ja selle sisu tuleb temaga arutada
 - Olulised kaasnevad haigused, mis vajavad ettevaatust XELJANZi ravi puhul, ning tingimused, millal XELJANZi manustada ei tohi
 - Juhised kardiovaskulaarsete tüsistuste, sealhulgas MI ja pahaloomuliste kasvajate (sh lümfoom, kopsuvähk ja mittemelanoomne nahavähk) riski minimeerimiseks, st:
 - tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ja MI puhul: 65-aastastel ja vanematel patsientidel, praegu suitsetavatel või varem pikaajaliselt suitsetanud patsientidel ja patsientidel, kellel on anamneesis aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus või teised kardiovaskulaarsed riskitegurid, tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole;
 - pahaloomuliste kasvajate puhul: 65-aastastel ja vanematel patsientidel, praegu suitsetavatel või varem pikaajaliselt suitsetanud patsientidel ja pahaloomulise kasvaja teiste riskiteguritega patsientidel (nt kellel on praegu või on diagnoositud pahaloomulisi kasvajaid, v.a edukalt ravitud mittemelanoomne nahavähk), tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole;
 - Juhised selle kohta, et 65-aastastel ja vanematel patsientidel tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui teisi sobivaid ravivõimalusi ei ole
 - Samaaegselt manustavate ravimite nimekiri, mille koosmanustamine XELJANZiga pole sobiv
 - Vajadus rääkida patsientidega XELJANZi kasutamisega seotud riskidest, eriti mis puudutab surma mis tahes põhjusel, infektsioone, venoosset tromboosiat (süvaveenitromboos [SVT] ja kopsuemboolia [PE]), kardiovaskulaarset riski (v.a MI), MI-d, *herpes zoster*'it, tuberkuloosi (TB) ja teisi oportunistlikke infektsioone, pahaloomulisi kasvajaid (sh lümfoom ja kopsuvähk), seedetrakti perforatsioone, interstitsiaalset kopsuhaigust ja kõrvalekaldeid laboratoorsetes analüüsides
 - Vajadus patsiente tähelepanelikult jälgida ülaltoodud riskide varaseks leidmiseks mis tahes haigusnähtude ja -sümptomite esinemise ning laborianalüüsides kõrvalekallete osas

- **Patsiendi teabekaart** peab sisaldama järgmisi olulisi sõnumeid:
 - Hoiatussõnum tervishoiutöötajatele, kes ravivad patsienti ükskõik millal, k.a erakorralistes olukordades, et patsient saab ravi XELJANZiga
 - Ravi XELJANZiga võib suurendada infektsioonide, pahaloomuliste kasvajate (sh kopsuvähk, lümfoom) ja mittemelanoomse nahavähi riske
 - Patsiendid peavad informeerima arste kui nad plaanivad end vaksineerida või plaanivad rasestumist
 - Järgnevad ravimi ohutusega seotud nähud ja/või sümptomid ning millal pöörduda meditsiinitöötaja poole: infektsioonid, venoosne trombemboolia (süvaveenitromboos [SVT] ja kopsuemboolia [PE]), müokardiinfarkt [MI], *herpes zoster*'i reaktivatsioon, pahaloomulised kasvajad (sh kopsuvähk, lümfoom), mittemelanoomne nahavähk, transaminaaside tõus ja ravimist põhjustatud võimalik maksakahjustus, seedetrakti perforatsioon, interstitsiaalne kopsuhaigus, suurenenud immunosupressioon kasutamisel koos bioloogiliste ravimitega ja immunosupressantidega (kaasaarvatud B lümfotsüütide arvu mõjutavad ravimid), kõrvaltoimete riski suurenemine kui XELJANZi manustatakse koos MTX-iga, toime rasedusele ja lootele, kasutamine imetamise ajal, mõju vaksineerimise tõhususele ja vaksineerimine elusa/nõrgestatud vaktsiiniga.
 - Ravi määranud arsti kontaktandmed

- **Veebilehe andmebaas** peab sisaldama:
 - Õppematerjalid digitaalformaadis
 - Patsiendi teabekaart digitaalformaadis

- **Patsiendi infopakett** peab sisaldama:
 - Pakendi infoleht
 - Patsiendi teabekaart
 - Kasutusjuhend

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

5 MG BLISTERPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tofatsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg tofatsitiniibi (tofatsitiniibtsitraadina).

3. ABIAINED

Teised abiained: sisaldab laktoosi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 õhukese polümeerikattega tabletti
112 õhukese polümeerikattega tabletti
182 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1178/003 – 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1178/004 - 182 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1178/014 - 112 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xeljanz 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 5 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDELE**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tofatsitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E, T, K, N, R, L, P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

5 MG PUDELI VAHETU PAKENDI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tofatsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg tofatsitiniibi (tofatsitiniibtsitraadina).

3. ABIAINED

Teised abiained: sisaldab laktoosi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/17/1178/001 - 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1178/002 - 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xeljanz 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

10 MG BLISTERPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tofatsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg tofatsitiniibi (tofatsitiniibsitraadina).

3. ABIAINED

Teised abiained: sisaldab laktoosi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 õhukese polümeerikattega tabletti
112 õhukese polümeerikattega tabletti
182 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/17/1178/007 – 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1178/008 – 112 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1178/009 – 182 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xeljanz 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 10 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDELE**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tofatsitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E, T, K, N, R, L, P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

10 MG PUDELI VAHETU PAKENDI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tofatsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg tofatsitiniibi (tofatsitiniibtsitraadina).

3. ABIAINED

Teised abiained: sisaldab laktoosi. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/17/1178/005 - 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1178/006 - 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xeljanz 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

11 MG BLISTERPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
tofatsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 11 mg tofatsitiniibi
(tofatsitiniibtsitraadina).

3. ABIAINED

Teised abiained: sisaldab sorbitooli (E420). Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
91 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Mitte purustada, poolitada ega närida.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Üks kord ööpäevas

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1178/012 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
EU/1/17/1178/013 91 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xeljanz 11 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 11 MG TABLETTIDELE**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
tofatsitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E, T, K, N, R, L, P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

11 MG PUDELI VAHETU PAKENDI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
tofatsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 11 mg tofatsitiniibi (tofatsitiniibtsitraadina).

3. ABIAINED

Teised abiained: sisaldab sorbitooli (E420). Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
2 ränigeeliga desikanti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Mitte purustada, poolitada ega närida.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Üks kord ööpäevas
Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1178/010 30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
EU/1/17/1178/011 90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xeljanz 11 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 1 mg/ml suukaudne lahus
tofatsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml suukaudset lahust sisaldab 1 mg tofatsitiniibi (tofatsitiniibsitraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab propüleenglükooli (E1520), naatriumbensoati (E211). Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

240 ml suukaudne lahus
Üks pudel suukaudse lahusega, üks sissesurutav pudeliadapter ja üks suukaudse manustamise süstal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Visata ära 60 päeva pärast esmast avamist.
Avamise kuupäev:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis ja -pakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1178/015

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xeljanz 1 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XELJANZ 1 mg/1 suukaudne lahus
tofatsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml suukaudset lahust sisaldab 1 mg/ml tofatsitiniibi (tofatsitiniibtsitraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab propüleenglükooli (E1520), naatriumbensoati (E211). Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

240 ml suukaudne lahus
Üks pudel suukaudse lahusega, üks sissesurutav pudeliadapter ja üks suukaudse manustamise süstal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Visata ära 60 päeva pärast esmast avamist.
Avamise kuupäev:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis ja -pakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1178/015

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile
XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tofatsitiniib

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Lisaks sellele infolehele annab arst teile ka patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalat informatsiooni, millest peate teadlik olema enne XELJANZi võtmist ja XELJANZ-ravi ajal. Kandke seda patsiendi teabekaarti endaga kaasas.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on XELJANZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne XELJANZi võtmist
3. Kuidas XELJANZi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas XELJANZi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on XELJANZ ja milleks seda kasutatakse

XELJANZ on ravim, mis sisaldab toimeainet tofatsitiniib.

XELJANZi kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- reumatoidartriit;
- psoriaatiline artriit;
- haavandiline koliit;
- anküloseeriv spondüliit;
- polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja juveniilne psoriaatiline artriit.

Reumatoidartriit

XELJANZi kasutatakse täiskasvanud patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske aktiivne reumatoidartriit, pikaajaline haigus, mis põhjustab peamiselt valu ja turseid teie liigestes.

XELJANZi kasutatakse koos metotreksaadiga kui eelnev reumatoidartriidi ravi ei olnud piisav või hästi talutav. XELJANZi võib võtta ka ainuravimina juhtudel, kui ravi metotreksaadiga ei taluta või ravi metotreksaadiga ei ole soovitatav.

XELJANZ vähendab tõestatult valu ja liigeste paistetust ja parandab igapäevategevuste sooritamise võimet, kui seda võetakse üksi või koos metotreksaadiga.

Psoriaatiline artriit

XELJANZi kasutatakse psoriaatiliseks artriidiks nimetatava haiguseisundi raviks täiskasvanutel. Nimetatud seisund kujutab endast põletikulist liigesehaigust, millega kaasneb sageli psoriaas. Kui teil on aktiivne psoriaatiline artriit, antakse teile kõigepealt mõnda teist ravimit psoriaatilise artriidi raviks. Kui teie ravivastus ei ole piisav või kui te ei talu ravimit, võidakse teie aktiivse psoriaatilise artriidi nähtude ja sümptomite raviks ning igapäevaste toimingute tegemise hõlbustamiseks määrata XELJANZi.

XELJANZi kasutatakse koos metotreksaadiga aktiivse psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientide raviks.

Anküloseeriv spondüliit

XELJANZi kasutatakse anküloseerivaks spondüliidiks nimetatava põletikulise lülisambahaiguse raviks.

Kui teil on anküloseeriv spondüliit, võidakse teile esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile XELJANZ. XELJANZ võib aidata vähendada seljavalu ja parandada füüsilist funktsiooni. Need mõjud võivad hõlbustada teie tavalisi igapäevaseid tegevusi ja seega parandada teie elukvaliteeti.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on jämesoole põletikuline haigus. XELJANZi kasutatakse täiskasvanutel haavandilise koliidi nähtude ja sümptomite leevendamiseks, kui teie ravivastus varasemale haavandilise koliidi ravile ei olnud piisav või teil esines selle suhtes talumatus.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja juveniilne psoriaatiline artriit

XELJANZi kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi – pikaajalise, peamiselt liigeste valu ja paistetust põhjustava haiguse – raviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel.

XELJANZi kasutatakse ka juveniilse psoriaatilise artriidi – põletikulise liigesehaiguse, millega sageli kaasneb psoriaas –, raviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel.

XELJANZi võib kasutada koos metotreksaadiga, kui varasem polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi või juveniilse psoriaatilise artriidi ravi ei olnud piisav või hästi talutav. XELJANZi võib võtta ka ainuravimina juhtudel, kui ravi metotreksaadiga ei taluta või ravi metotreksaadiga ei ole soovitatav.

2. Mida on vaja teada enne XELJANZi võtmist

XELJANZi ei tohi võtta

- kui olete tofatsitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske infektsioon, nt vereringeinfektsioon või aktiivne tuberkuloos;
- kui teid on teavitatud, et teil on raske maksahaigus, sh tsirroos (maks sidekoestumine);
- kui te olete rase või imetate.

Kui te ei ole mistahes ülaltoodud teabes kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne XELJANZi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on infektsioon või infektsiooni sümptomid, nt palavik, higistamine, külmavärinad, lihasvalud, köha, hingamisraskused, röga teke või selle muutused, kehakaalu langus, soe, punetav või valulik nahk või haavandid kehal, raskused või valu neelamisel, kõhulahtisus või kõhuvalu, põletustunne urineerimisel või tavalisest sagedasem urineerimine, suur väsimustunne;
- kui teil on mõni haigusseisund, mis suurendab teie infektsiooniohtu (nt diabeet, HIV/AIDS või nõrk immuunsüsteem);
- kui teil on olnud mõni infektsioon, teid ravitakse mõne infektsiooni vastu või teil on korduma kipuvad infektsioonid. Teavitage oma arsti viivitamatult, kui te tunnete end halvasti. XELJANZ võib vähendada teie organismi infektsioonidele reageerimise võimet ja põhjustada olemasoleva infektsiooni ägenemist või suurendada uue infektsiooni tekke ohtu.
- kui teil on või on olnud tuberkuloos või te olete olnud lähedases kontaktis tuberkuloosi põdeva isikuga. Teie arst testib teid enne XELJANZiga ravi alustamist tuberkuloosi suhtes ja võib ravi kestel testi korrata.
- kui teil on krooniline kopsuhaigus;
- kui teil on maksaprobleeme;

- kui teil on või on olnud B- või C-hepatiit (maksa mõjutavad viirused). Viirus võib XELJANZI võtmise ajal aktiveeruda. Teie arst võib teha enne XELJANZiga ravi algust ja ravi ajal hepatiidi määramiseks vereanalüüse.
- kui olete 65-aastane või vanem, kui teil on olnud mõnda tüüpi vähkkasvaja, samuti kui olete praegune või varasem suitsetaja. XELJANZ võib suurendada teatud tüüpi vähkide tekkeriski. XELJANZiga ravitavatel patsientidel on teatatud valgete vererakkude vähist, kopsuvähist ja teistest vähkkasvajatest (nt rinnavähk, nahavähk, eesnäärme- ja pankreasevähk). Kui teil tekib XELJANZI võtmise ajal vähkkasvaja, otsustab arst, kas XELJANZI ravi tuleb lõpetada.
- kui teil on teadaolevalt luumurdude tekkerisk, nt kui olete 65-aastane või vanem, naissoost või võtate kortikosteroide (nt prednisooni);
- XELJANZit võtvatel patsientidel on täheldatud mittemelanoomse nahavähi juhte. Teie arst võib soovitada XELJANZI võtmise ajal nahka perioodiliselt kontrollida. Kui ravi ajal või pärast seda tekivad uued nahakahjustused või kui olemasolevate kahjustuste välimus muutub, teatage sellest oma arstile;
- kui teil on olnud divertikuliit (üks jämesoolepõletiku tüüpidest) või mao- või soolehaavandid (vt lõik 4);
- kui teil on neeruprobleeme;
- kui te planeerite end vaksineerida, siis rääkige sellest oma arstiga. XELJANZI võtmise ajal ei tohi teatud tüüpi vaksiine kasutada. Enne XELJANZI võtmise alustamist peate uuendama kõiki soovitatavaid vaksineerimisi. Teie arst otsustab, kas vajate *herpes zoster*'i vastast vaktsiini.
- kui teil on südameprobleeme, kõrgevererõhutõbi või kõrge kolesteroolitase ning kui te olete praegune või endine suitsetaja.

On teatatud XELJANZiga ravitud patsientidest, kellel on tekkinud verehüübed (trombid) kopsudes või veenides. Teie arst hindab riski trombide tekkeks teie kopsudes ja veenides ja otsustab, kas XELJANZ on teile sobiv. Kui teil on juba varem olnud probleeme trombide tekkega kopsudes ja veenides või kui teil on suurem risk trombide tekkeks (nt kui te olete tugevalt ülekaaluline, teil on vähk, südameprobleemid, suhkurtõbi, varem (eelneva 3 kuu jooksul) olnud südameinfarkt, hiljutine ulatuslik kirurgiline operatsioon, kui te kasutate suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid / hormoonasendusravi, kui teil või teie lähisugulastel on tuvastatud hüübimishäire), kui te olete eakas või te suitsetate praegu või olete suitsetanud varem, siis arst võib otsustada, et XELJANZ ei sobi teile.

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib XELJANZI kasutamise ajal äkiline hingeldus või hingamisraskus, rindkerevalu või valu selja ülaosas, käe või jala turse või jalavalu või hellus või jala või käe punetus või värvi muutus, sest need võivad olla kopsudes või veenides oleva trombi nähud.

Teatage kohe oma arstile, kui teil on ägedalt tekkinud nägemishäired (hägune nägemine, osaline või täielik nägemiskaotus), sest need võivad olla silmades olevate verehüüvete nähud.

On teatatud XELJANZiga ravitud patsientidest, kellel on tekkinud südameprobleem, sealhulgas südameinfarkt. Teie arst hindab riski südameprobleemide tekkeks ja otsustab, kas XELJANZ on teile sobiv. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad südameinfarkti nähud ja sümptomid, sealhulgas tugev valu rindkeres või pitsitustunne (mis võib levida kätte, lõuga, kaela, selga), õhupuudus, külm higi, minestustunne või äkiline pearinglus.

Täiendavad jälgimisanalüüsid

Teie arst peab tegema vereanalüüsid, enne kui hakkate XELJANZI võtma, 4...8 nädalat pärast ravi algust ning seejärel iga 3 kuu tagant, et teha kindlaks, kas teie vere valgeliblede (neutrofiilide või lümfotsüütide) või vere punaliblede arv on madal (aneemia).

Te ei tohi XELJANZI võtta, kui teie vere valgeliblede (neutrofiilide või lümfotsüütide) või punaliblede arv on liiga madal. Kui vaja, võib teie arst teie XELJANZ-ravi katkestada, et vähendada infektsiooni (vere valgeliblede arv) või aneemia (vere punaliblede arv) riski.

Teie arst võib teha ka teisi analüüse, näiteks kontrollida teie vere kolesteroolitaset või jälgida teie maksa seisundit. Teie arst peab teie kolesteroolitaset kontrollima 8 nädalat pärast seda, kui hakkate XELJANZI võtma. Teie arst peab teie maksa seisundit perioodiliselt kontrollima.

Eakad

65-aastastel ja vanematel inimestel esineb kõrgem infektsioonide, sealhulgas mõnel juhul tõsiste infektsioonide esinemissagedus. Rääkige kohe oma arstile, kui märkate mingeid infektsioonidele iseloomulikke sümptomeid.

65-aastastel ja vanematel patsientidel võib olla infektsioonide, südameinfarkti ja teatud tüüpi vähkkasvajate suurem tekkerisk. Teie arst võib otsustada, et XELJANZ ei sobi teile.

Asiaatidest patsiendid

Jaapani ja Korea päritolu patsientidel esineb sagedamini vöötohatist. Rääkige oma arstile, kui märkate oma nahal valulikke vöötohatiste.

Teil võib olla ka suurem teatud kopsuprobleemide oht. Rääkige oma arstile, kui teil tekivad hingamisraskused.

Lapsed ja noorukid

XELJANZ-i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole veel tõestatud.

Muud ravimid ja XELJANZ

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes teisi ravimeid.

Teatage oma arstile, kui teil on suhkurtõbi või võtate ravimeid suhkurtõve ravimiseks. Arst võib otsustada, et vajate tofatsitiniibi võtmise ajal suhkurtõvevastaste ravimite väiksemaid annuseid.

Teatud ravimeid ei tohi koos XELJANZ-iga võtta. XELJANZ-iga koos võtmisel võivad need muuta XELJANZ-i sisaldust teie organismis ning XELJANZ-i annust võib olla vaja kohandada. Öelge kindlasti oma arstile, kui kasutate ravimeid, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid:

- antibiootikumid, nt rifampitsiin, millega ravitakse bakteriaalseid infektsioone;
- flukonasool, ketokonasool, millega ravitakse seeninfektsioone.

XELJANZ-i ei ole soovitatav kasutada koos ravimitega, mis pärsvivad immuunsüsteemi, sh nn bioloogiliste (antikeha) sihttravimitega, nagu ravimid, mis inhibeerivad tuumori nekroosi faktorit, interleukiin-17, interleukiin-12/interleukiin-23, integriinivastased ravimid ning tugevate keemiliste immunosupressantidega, sh asatiopriin, merkaptopuriin, tsüklosporiin ja takroliimus. XELJANZ-i võtmine koos nende ravimitega võib suurendada kõrvaltoimete, sh infektsiooni tekkeriski.

Raskeid infektsioone ja luumurde võib esineda sagedamini neil, kes võtavad ka kortikosteroide (nt prednisoon).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete fertiilses eas naine, peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit nii XELJANZ-iga ravi ajal kui ka vähemalt 4 nädalat pärast viimase ravimiannuse manustamist.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. XELJANZ-i ei tohi kasutada raseduse ajal. Öelge oma arstile kohe, kui te XELJANZ-i võtmise ajal rasestute.

Kui te võtate XELJANZ-i ja imetate last, peate imetamise lõpetama, kuni olete oma arstiga rääkinud XELJANZ-iga ravi lõpetamisest.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

XELJANZ ei mõjuta või mõjutab vähesel määral autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

XELJANZ sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

XELJANZ sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas XELJANZi võtta

Selle ravimi kirjutab teile välja ja jälgib selle kasutamist erialaarst, kes teab, kuidas teie haigusseisundit ravida.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Soovitatavat annust ei tohi ületada. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Reumatoidartriit

- Soovitatav annus on 5 mg kaks korda ööpäevas.

Psoriaatiline artriit

- Soovitatav annus on 5 mg kaks korda ööpäevas.

Kui te põete reumatoidartriiti või psoriaatilist artriiti, võib arst teile määrata kaks korda ööpäevas võetavate XELJANZi 5 mg õhukese polümeerikattega tablettide asemel üks kord ööpäevas võetavad XELJANZi 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid või vastupidi. Võite alustada üks kord ööpäevas võetavate XELJANZi toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide või kaks korda ööpäevas võetavate XELJANZi õhukese polümeerikattega tablettide võtmist pärast ükskõik kumba tableti viimase annuse võtmist. Ilma arsti korralduseta ei tohi üle minna XELJANZi õhukese polümeerikattega tablettide võtmiselt XELJANZi toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide võtmisele ega vastupidi.

Anküloseeriv spondüliit

- Soovitatav annus on 5 mg kaks korda ööpäevas.
- Kui XELJANZ ei ole 16 nädala jooksul toimima hakanud, võib arst otsustada ravi lõpetada.

Haavandiline koliit

- Soovitatav annus on 10 mg kaks korda ööpäevas 8 nädala jooksul, millele järgneb 5 mg kaks korda ööpäevas.
- Teie arst võib otsustada pikendada algset ravi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas veel 8 nädalaks (kokku 16 nädalat), millele järgneb 5 mg kaks korda ööpäevas.
- Teie arst võib otsustada lõpetada XELJANZiga ravi, kui XELJANZ ei avalda teile toimet 16 nädala jooksul.
- Patsientide puhul, kes on eelnevalt võtnud haavandilise koliidi ravimiseks bioloogilisi ravimeid (nt organismis tuumori nekroosi faktori tegevust blokeerivad ravimid) ja kellele need ravimid ei avaldanud toimet, võib arst otsustada suurendada XELJANZi annust 10 mg-ni kaks korda ööpäevas, kui 5 mg XELJANZi kaks korda ööpäevas manustamisega ei saadud teil piisavat ravivastust. Teie arst kaalub võimalikke riske, sealhulgas verehüüvete (trombide) tekkimise riski kopsudesse ja veenidesse, ning võimalikku kasu teile. Teie arst annab teile teada, kui see kohaldub teile.
- Kui teie ravi katkestatakse, võib teie arst otsustada teie ravi uuesti alustada.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit ja juveniilne psoriaatiline artriit

- Soovitatav annus patsientidele kehakaaluga ≥ 40 kg on 5 mg kaks korda ööpäevas.

Püüdke võtta oma tablett iga päev samal ajal (üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul).

Tofatsitiniibi tablette võib purustada ja võtta koos veega.

Teie arst võib vähendada annust, kui teil on maksa- või neeruprobleemid või kui teile on välja kirjutatud teatud muud ravimid. Kui teie vereanalüüsid näitavad vere valge- või punaliblede arvu vähenemist, võib arst ravi kas ajutiselt või lõplikult peatada.

XELJANZ on suukaudseks manustamiseks. Te võite XELJANZi võtta nii koos toiduga või ilma.

Kui te võtate XELJANZi rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate rohkem tablette kui ette nähtud, teatage sellest **viivitamatult** oma arstile või apteekrile.

Kui te unustate XELJANZi võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine tablett tavalisel ajal ja jätkake samal viisil.

Kui te lõpetate XELJANZi võtmise

Ärge lõpetage XELJANZi võtmist oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned võivad olla tõsised ja vajada arstiabi.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja juveniilse psoriaatilise artriidiga patsientidel olid kõrvaltoimete tüübid ja esinemissagedus samasugused, nagu täheldati reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel, v.a mõned nakkused (gripp, farüingiit, sinusiit, viirusnakkus) ja seedetrakti või üldised häired (ülakõhuvalu, iiveldus, oksendamise, palavik, peavalu, kõha), mis esinesid sagedamini juveniilse idiopaatilise artriidiga laste populatsioonis.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Harvadel juhtudel võivad infektsioonid olla eluohtlikud. Teatatud on ka kopsuvähist, valgete vererakkude vähist ja südameinfarktist.

Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest.

Tõsiste infektsioonide (sage) tunnused on muu hulgas

- palavik ja külmavärinad;
- kõha;
- villid nahal;
- kõhuvalu;
- püsivad peavalud.

Maohaavandite ja maomulgustuse (perforatsiooni) (aeg-ajalt) tunnused on

- palavik;
- kõhu- või ülakõhuvalu;
- veri väljaheites;
- seletamatud muutused sooletühjendamisharjumustes.

Perforatsioonid maos või soolestikus tekivad kõige sagedamini inimestel, kes võtavad lisaks mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid või kortikosteroide (nt prednisoon).

Allergiliste reaktsioonide (teadmata) tunnused on

- pitsitustunne rindkeres;
- vilistav hingamine;
- raske pearinglus või uimasus;
- huulte-, keele- või kõriturse;
- nõgestõbi (sügelus või nahalööve).

Kopsudes või veenides või silmades olevate verehüüvete (trombide) (aeg-ajalt: venoosse trombemboolia) tunnused on muu hulgas

- äkiline hingeldus või hingamisraskus;
- valu rinnus või ülaseljas;
- käe või jala paistetus;
- jala valu või hellus;
- jala või käe punetus või värvi muutus;
- ägedalt tekkinud nägemishäired.

Südameinfarkti (esinemissagedus aeg-ajalt) tunnused on muuhulgas

- tugev valu või pitsitustunne rindkeres (võib levida kätte, lõuga, kaela, selga);
- õhupuudustunne;
- külm higi;
- minestustunne või äkiline pearinglus.

Muud kõrvaltoimed, mida on täheldatud XELJANZi manustamisel, on loetletud allpool.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st): kopsuinfektsioon (kopsupõletik ja bronhiit), vöötohatis (*herpes zoster*), nina-, kurgu- või ninaneelupõletik (nasofarüngiit), gripp, sinusiit, põiepõletik (tsüstiit), kurguvalu (farüngiit), lihaseensüümide aktiivsuse suurenemine veres (viitab lihase probleemidele), kõhuvalu (mis võib tuleneda maoseina põletikust), oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus, seedehäired, vere valgeliblede arvu vähenemine, vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), labajalgade ja käelabade paistetus, peavalu, kõrge vererõhk (hüpertensioon), köha, nahalööve, akne.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st): kopsuvähk, tuberkuloos, neeruinfektsioon, nahainfektsioon, *herpes simplex* või külmavillid (huuleohatis), vere kreatiniinisalduse suurenemine (võimalik sümptom neeruprobleemidele), kolesteroolisisalduse suurenemine (sh LDL-i hulga suurenemine), palavik, kurnatus (väsimus), kehakaalu tõus, dehüdratsioon (veepuudus), lihasevenitus, tendoniit, liigeste paistetus, liigeseinhestus, ebatavalised tunnetused, unehäired, siinuste ummistus (ninakinnisus), hingeldus või hingamisraskused, nahapunetus, sügelus, rasvmaks, valulik väikeste soole limaskesta sopistuste põletik (divertikuliit), viirusinfektsioonid, soolestikku mõjutavad viirusinfektsioonid, teatud tüüpi nahavähid (mittemelanoomsed).

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st): vereinfektsioon (sepsis), lümfoom (valgete vererakkude vähk), luid ja teisi organeid hõlmav tuberkuloos (dissemineerunud tuberkuloos), muud ebatavalised infektsioonid, liigeseinfektsioonid, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres (viitab maksaprobleemidele), lihase- ja liigesevalu.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): aju ja selgroogu hõlmav tuberkuloos, meningiit, pehmete kudede ja sidekirme (fastsia) infektsioon.

Kui reumatoidartriidi ravimisel kasutati ainult XELJANZi, esines kõrvaltoimeid üldjuhul harvem, kui kombinatsioonis metotreksaadiga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas XELJANZi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil, pudelil või karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate tablettidel nähtavaid kahjustusi (nt tabletid on purunenud või värvi muutnud).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida XELJANZ sisaldab

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tablett

Toimeaine on tofatsitiniib.

- Iga 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg tofatsitiniibi (tofatsitiniibsitraadina).
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „XELJANZ sisaldab laktoosi“), naatriumkroskarmelloos (vt lõik 2 „XELJANZ sisaldab naatriumi“), magneesiumstearaat, hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), makrogool ja triatsetiin.

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tablett

Toimeaine on tofatsitiniib.

- Iga 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg tofatsitiniibi (tofatsitiniibsitraadina).
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „XELJANZ sisaldab laktoosi“), naatriumkroskarmelloos (vt lõik 2 „XELJANZ sisaldab naatriumi“), magneesiumstearaat, hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), makrogool, triatsetiin, FD&C sinine nr 2 / indigokarmiin alumiiniumlakk (E132) ja FD&C sinine nr 1 / briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133).

Kuidas XELJANZ välja näeb ja pakendi sisu

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tablett on valge ja kujult ümmargune.

Tabletid on saadaval blistritena, mis sisaldavad 14 tabletti. Iga pakend sisaldab 56, 112 või 182 tabletti ja iga pudel sisaldab 60 või 180 tabletti.

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

XELJANZ 10 mg õhukese polümeerikattega tablett on sinine ja kujult ümmargune.

Tabletid on saadaval blistritena, mis sisaldavad 14 tabletti. Iga pakend sisaldab 56, 112 või 182 tabletti ja iga pudel sisaldab 60 või 180 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België /Belgique / Belgien

Luxembourg/Luxemburg

België /Belgique / Belgien
Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

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

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.**România**

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

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

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Pakendi infoleht: teave patsiendile
XELJANZ 11 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid
tofatsitiniib

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Lisaks sellele infolehele annab arst teile ka patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalat informatsiooni, millest peate teadlik olema enne XELJANZi võtmist ja XELJANZ-ravi ajal. Kandke seda patsiendi teabekaarti endaga kaasas.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on XELJANZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne XELJANZi võtmist
3. Kuidas XELJANZi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas XELJANZi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on XELJANZ ja milleks seda kasutatakse

XELJANZ on ravim, mis sisaldab toimeainet tofatsitiniib.

XELJANZi kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- reumatoidartriit
- psoriaatiline artriit
- anküloseeriv spondüliit

Reumatoidartriit

XELJANZi kasutatakse täiskasvanud patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske aktiivne reumatoidartriit, pikaajaline haigus, mis põhjustab peamiselt valu ja turseid teie liigestes.

XELJANZi kasutatakse koos metotreksaadiga kui eelnev reumatoidartriidi ravi ei olnud piisav või hästi talutav. XELJANZi võib võtta ka ainuravimina juhtudel, kui ravi metotreksaadiga ei taluta või ravi metotreksaadiga ei ole soovitatav.

XELJANZ vähendab tõestatult valu ja liigeste paistetust ja parandab igapäevategevuste sooritamise võimet, kui seda võetakse üksi või koos metotreksaadiga.

Psoriaatiline artriit

XELJANZi kasutatakse psoriaatiliseks artriidiks nimetatava haiguse seisundi raviks täiskasvanutel. Nimetatud seisund kujutab endast põletikulist liigesehaigust, millega kaasneb sageli psoriaas. Kui teil on aktiivne psoriaatiline artriit, antakse teile kõigepealt mõnda teist ravimit psoriaatilise artriidi raviks. Kui teie ravivastus ei ole piisav või kui te ei talu ravimit, võidakse teie aktiivse psoriaatilise artriidi nähtude ja sümptomite raviks ning igapäevaste toimingute tegemise hõlbustamiseks määrata XELJANZi.

Anküloseeriv spondüliit

XELJANZi kasutatakse anküloseerivaks spondüliidiks nimetatava põletikulise lülisambahaiguse raviks.

Kui teil on anküloseeriv spondüliit, võidakse teile esmalt määrata teisi ravimeid. Kui ravivastus nendele ravimitele ei ole piisavalt hea, määratakse teile XELJANZ. XELJANZ võib aidata vähendada seljavalu ja parandada füüsilist funktsiooni. Need mõjud võivad hõlbustada teie tavalisi igapäevaseid tegevusi ja seega parandada teie elukvaliteeti.

2. Mida on vaja teada enne XELJANZi võtmist

XELJANZi ei tohi võtta

- kui olete tofatsitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske infektsioon, nt vereringeinfektsioon või aktiivne tuberkuloos;
- kui teid on teavitatud, et teil on raske maksahaigus, sh tsirroos (maksa sidekoestumine);
- kui te olete rase või imetate.

Kui te ei ole mistahes ülaltoodud teabes kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne XELJANZi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on infektsioon või infektsiooni sümptomid, nt palavik, higistamine, külmavärinad, lihasvalud, köha, hingamisraskused, röga teke või selle muutused, kehakaalu langus, soe, punetav või valulik nahk või haavandid kehal, raskused või valu neelamisel, kõhulahtisus või kõhuvalu, põletustunne urineerimisel või tavalisest sagedasem urineerimine, suur väsimustunne;
- kui teil on mõni haigusseisund, mis suurendab teie infektsiooniohtu (nt diabeet, HIV/AIDS või nõrk immuunsüsteem);
- kui teil on olnud mõni infektsioon, teid ravitakse mõne infektsiooni vastu või teil on korduma kippuvad infektsioonid. Teavitage oma arsti viivitamatult, kui te tunnete end halvasti. XELJANZ võib vähendada teie organismi infektsioonidele reageerimise võimet ja põhjustada olemasoleva infektsiooni ägenemist või suurendada uue infektsiooni tekke ohtu.
- kui teil on või on olnud tuberkuloos või te olete olnud lähedases kontaktis tuberkuloosi põdeva isikuga. Teie arst testib teid enne XELJANZiga ravi alustamist tuberkuloosi suhtes ja võib ravi kestel testi korrata.
- kui teil on krooniline kopsuhaigus;
- kui teil on maksaprobleeme;
- kui teil on või on olnud B- või C-hepatiit (maksa mõjutavad viirused). Viirus võib XELJANZi võtmise ajal aktiveeruda. Teie arst võib teha enne XELJANZiga ravi algust ja ravi ajal hepatiidi määramiseks vereanalüüse.
- kui olete 65-aastane või vanem, kui teil on olnud mõnda tüüpi vähkkasvaja, samuti kui olete praegune või varasem suitsetaja. XELJANZ võib suurendada teatud tüüpi vähkide tekkeriski. XELJANZiga ravitavatel patsientidel on teatatud valgete vererakkude vähist, kopsuvähist ja teistest vähkkasvajatest (nt rinnavähk, nahavähk, eesnäärme- ja pankreasevähk). Kui teil tekib XELJANZi võtmise ajal vähkkasvaja, otsustab arst, kas XELJANZi ravi tuleb lõpetada.
- kui teil on teadaolevalt luumurdude tekkerisk, nt kui olete 65-aastane või vanem, naissoost või võtate kortikosteroide (nt prednisooni);
- XELJANZit võtvatel patsientidel on täheldatud mittemelanoomse nahavähi juhte. Teie arst võib soovitada XELJANZi võtmise ajal nahka perioodiliselt kontrollida. Kui ravi ajal või pärast seda tekivad uued nahakahjustused või kui olemasolevate kahjustuste välimus muutub, teatage sellest oma arstile;
- kui teil on olnud divertikuliit (üks jämesoolepõletiku tüüpidest) või mao- või soolehaavandid (vt lõik 4);
- kui teil on neeruprobleeme;
- kui te planeerite end vaksineerida, siis rääkige sellest oma arstiga. XELJANZi võtmise ajal ei tohi teatud tüüpi vaktsiine kasutada. Enne XELJANZi võtmise alustamist peate uuendama kõiki soovitatavaid vaktsineerimisi. Teie arst otsustab, kas vajate *herpes zoster*'i vastast vaktsiini.
- kui teil on südameprobleeme, kõrgvererõhutõbi või kõrge kolesteroolitase ning kui te olete praegune või endine suitsetaja;

- teatage oma arstile, kui teil on seedetrakti ahenemine, sest harvadel juhtudel on teatatud seedetrakti ummistumisest patsientidel, kes võtavad teisi, sarnases toimeainet prolongeeritult vabastava tableti vormis ravimeid;
- kui te võtate XELJANZ 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette, võite oma väljaheites näha midagi tabletisarnast. See on toimeainet prolongeeritult vabastava tableti kest pärast ravimi imendumist teie organismi. See on ootuspärane ja te ei pea selle pärast muretsema.

On teatatud XELJANZiga ravitud patsientidest, kellel on tekkinud verehüübed (trombid) kopsudes või veenides. Teie arst hindab riski trombid tekkeks teie kopsudes ja veenides ja otsustab, kas XELJANZ on teile sobiv. Kui teil on juba varem olnud probleeme trombid tekkega kopsudes ja veenides või kui teil on suurem risk trombid tekkeks (nt kui te olete tugevalt ülekaaluline, teil on vähk, südameprobleemid, suhkurtõbi, varem (eelneva 3 kuu jooksul) olnud südameinfarkt, hiljutine ulatuslik kirurgiline operatsioon, kui te kasutate suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid / hormoonasendusravi, kui teil või teie lähisugulastel on tuvastatud hüübimishäire), kui te olete eakas või te suitsetate praegu või olete suitsetanud varem, siis arst võib otsustada, et XELJANZ ei sobi teile.

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib XELJANZi kasutamise ajal äkiline hingeldus või hingamisraskus, rindkerevalu või valu selja ülaosas, käe või jala turse või jalavalu või hellus või jala või käe punetus või värvi muutus, sest need võivad olla kopsudes või veenides oleva trombi nähud.

Teatage kohe oma arstile, kui teil on ägedalt tekkinud nägemishäired (hägune nägemine, osaline või täielik nägemiskaotus), sest need võivad olla silmades olevate verehüüvete nähud.

On teatatud XELJANZiga ravitud patsientidest, kellel on tekkinud südameprobleem, sealhulgas südameinfarkt. Teie arst hindab riski südameprobleemide tekkeks ja otsustab, kas XELJANZ on teile sobiv. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad südameinfarkti nähud ja sümptomid, sealhulgas tugev valu rindkeres või pitsitustunne (mis võib levida kätte, lõuga, kaela, selga), õhupuudus, külm higi, minestustunne või äkiline pearinglus.

Täiendavad jälgimisanalüüsid

Teie arst peab tegema vereanalüüsid, enne kui hakkate XELJANZi võtma, 4...8 nädalat pärast ravi algust ning seejärel iga 3 kuu tagant, et teha kindlaks, kas teie vere valgeliblede (neutrofiilide või lümfotsüütide) või vere punaliblede arv on madal (aneemia).

Te ei tohi XELJANZi võtta, kui teie vere valgeliblede (neutrofiilide või lümfotsüütide) või punaliblede arv on liiga madal. Kui vaja, võib teie arst teie XELJANZ-ravi katkestada, et vähendada infektsiooni (vere valgeliblede arv) või aneemia (vere punaliblede arv) riski.

Teie arst võib teha ka teisi analüüse, näiteks kontrollida teie vere kolesteroolitaset või jälgida teie maksa seisundit. Teie arst peab teie kolesteroolitaset kontrollima 8 nädalat pärast seda, kui hakkate XELJANZi võtma. Teie arst peab teie maksa seisundit perioodiliselt kontrollima.

Eakad

65-aastastel ja vanematel inimestel esineb kõrgem infektsioonide, sealhulgas mõnel juhul tõsiste infektsioonide esinemissagedus. Rääkige kohe oma arstile, kui märkate mingeid infektsioonidele iseloomulikke sümptomeid.

65-aastastel ja vanematel patsientidel võib olla infektsioonide, südameinfarkti ja teatud tüüpi vähkkasvajate suurem tekkerisk. Teie arst võib otsustada, et XELJANZ ei sobi teile.

Asiaatidest patsiendid

Jaapani ja Korea päritolu patsientidel esineb sagedamini vöötohatist. Rääkige oma arstile, kui märkate oma nahal valulikke vöötohatiste.

Teil võib olla ka suurem teatud kopsuprobleemide oht. Rääkige oma arstile, kui teil tekivad hingamisraskused.

Lapsed ja noorukid

XELJANZi ei soovitata alla 18-aastastele lastele ega noorukitele. XELJANZi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud.

Muud ravimid ja XELJANZ

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes teisi ravimeid.

Teatage oma arstile, kui teil on suhkurtõbi või võtate ravimeid suhkurtõve ravimiseks. Arst võib otsustada, et vajate tofatsitiniibi võtmise ajal suhkurtõvevastaste ravimite väiksemaid annuseid.

Teatud ravimeid ei tohi koos XELJANZiga võtta. XELJANZiga koos võtmisel võivad need muuta XELJANZi sisaldust teie organismis ning XELJANZi annust võib olla vaja kohandada. Öelge kindlasti oma arstile, kui kasutate ravimeid, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid:

- antibiootikumid, nt rifampitsiin, millega ravitakse bakteriaalseid infektsioone;
- flukonasool, ketokonasool, millega ravitakse seeninfektsioone.

XELJANZi ei ole soovitatav kasutada koos ravimitega, mis pärsvivad immuunsüsteemi, sh nn bioloogiliste (antikeha) sihttravimitega, nagu ravimid, mis inhibeerivad tuumori nekroosi faktorit, interleukiin-17, interleukiin-12/interleukiin-23, integriinivastased ravimid, ning tugevate keemiliste immunosupressantidega, sh asatiopriin, merkaptopuriin, tsüklosporiin ja takroliimus. XELJANZi võtmine koos nende ravimitega võib suurendada kõrvaltoimete, sh infektsiooni tekkeriski.

Raskeid infektsioone ja luumurde võib esineda sagedamini neil, kes võtavad ka kortikosteroide (nt prednisoon).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete fertiilses eas naine, peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit nii XELJANZiga ravi ajal kui ka vähemalt 4 nädalat pärast viimase ravimiannuse manustamist.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. XELJANZi ei tohi kasutada raseduse ajal. Öelge oma arstile kohe, kui te XELJANZi võtmise ajal rasestute.

Kui te võtate XELJANZi ja imetate last, peate imetamise lõpetama, kuni olete oma arstiga rääkinud XELJANZiga ravi lõpetamisest.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

XELJANZ ei mõjuta või mõjutab vähesel määral autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

XELJANZi 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab ligikaudu 152 mg sorbitooli ühes toimeainet prolongeeritult vabastavas tablettis.

3. Kuidas XELJANZi võtta

Selle ravimi kirjutab teile välja ja jälgib selle kasutamist erialaarst, kes teab, kuidas teie haigusseisundit ravida.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Soovitatavat annust ei tohi ületada. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja anküloseeriv spondüliit

Soovitatav annus on üks 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett üks kord ööpäevas.

Proovige võtta tablett (üks 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett) iga päev samal ajal, nt hommikul või õhtul.

Neelake XELJANZi 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid alla tervena, nii et oleks tagatud kogu annuse nõuetekohane jõudmine organismi. Ärge purustage, poolitage ega närige.

Teie arst võib vähendada annust, kui teil on maksa- või neeruprobleemid või kui teile on välja kirjutatud teatud muud ravimid. Kui teie vereanalüüsid näitavad vere valge- või punaliblede arvu vähenemist, võib arst ravi kas ajutiselt või lõplikult peatada.

Kui te põete reumatoidartriiti, psoriaatilist artriiti või anküloseerivat spondüliiti, võib arst teile määrata kaks korda ööpäevas võetavate XELJANZi 5 mg õhukese polümeerikattega tablettide asemel üks kord ööpäevas võetavad XELJANZi 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid või vastupidi. Võite alustada üks kord ööpäevas võetavate XELJANZi toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide või kaks korda ööpäevas võetavate XELJANZi õhukese polümeerikattega tablettide võtmist pärast ükskõik kumba tableti viimase annuse võtmist. Ilma arsti korralduseta ei tohi üle minna XELJANZi õhukese polümeerikattega tablettide võtmiselt XELJANZi toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide võtmisele ega vastupidi.

XELJANZ on suukaudseks manustamiseks. Te võite XELJANZi võtta nii koos toiduga või ilma.

Anküloseeriv spondüliit

- Kui XELJANZ ei ole 16 nädala jooksul toimima hakanud, võib arst otsustada ravi lõpetada.

Kui te võtate XELJANZi rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate rohkem toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette kui ette nähtud, rääkige sellest viivitamatult oma arstile või apteekrile.

Kui te unustate XELJANZi võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine toimeainet prolongeeritult vabastav tablett tavalisel ajal ja jätkake samal viisil.

Kui te lõpetate XELJANZi võtmise

Ärge lõpetage XELJANZi võtmist oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned võivad olla tõsised ja vajada arstiabi.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Harvadel juhtudel võivad infektsioonid olla eluohtlikud. Teatatud on ka kopsuvähist, valgete vererakkude vähist ja südameinfarktist.

Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest.

Tõsiste infektsioonide (sage) tunnused on muu hulgas

- palavik ja külmavärinad;
- köha;
- villid nahal;
- kõhuvalu;

- püsivad peavalud.

Maohaavandite ja maomulgustuse (perforatsiooni) (aeg-ajalt) tunnused on

- palavik;
- kõhu- või ülakõhuvalu;
- veri väljaheites;
- seletamatud muutused sooletühjendamisharjumustes.

Perforatsioonid maos või soolestikus tekivad kõige sagedamini inimestel, kes võtavad lisaks mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid või kortikosteroide (nt prednisoon).

Allergiliste reaktsioonide (teadmata) tunnused on

- pitsitustunne rindkeres;
- vilistav hingamine;
- raske pearinglus või uimasus;
- huulte-, keele- või kõriturse;
- nõgestõbi (sügelus või nahalööve).

Kopsudes või veenides või silmades olevate verehüüvete (trombide) (aeg-ajalt: venoosse trombemboolia) tunnused on muu hulgas

- äkiline hingeldus või hingamisraskus;
- valu rinnus või ülaseljas;
- käe või jala paistetud;
- jala valu või hellus;
- jala või käe punetus või värvi muutus;
- ägedalt tekkinud nägemishäired.

Südameinfarkti (esinemissagedus aeg-ajalt) tunnused on muuhulgas

- tugev valu või pitsitustunne rindkeres (võib levida kätte, lõuga, kaela, selga);
- õhupuudustunne;
- külm higi;
- minestustunne või äkiline pearinglus.

Muud kõrvaltoimed, mida on täheldatud XELJANZi manustamisel, on loetletud allpool.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st): kopsuinfektsioon (kopsupõletik ja bronhiit), vöötohatis (*herpes zoster*), nina-, kurgu- või ninaneelupõletik (nasofarüngiit), gripp, sinusiit, põiepõletik (tsüstiit), kurguvalu (farüngiit), lihaseensüümide aktiivsuse suurenemine veres (viitab lihase probleemidele), kõhuvalu (mis võib tuleneda maoseina põletikust), oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus, seedehäired, vere valgeliblede arvu vähenemine, vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), labajalgade ja käelabade paistetud, peavalu, kõrge vererõhk (hüpertensioon), kõha, nahalööve, akne.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st): kopsuvähk, tuberkuloos, neeruinfektsioon, nahainfektsioon, *herpes simplex* või külmavillid (huuleohatis), vere kreatiniinisalduse suurenemine (võimalik sümptom neeruprobleemidele), kolesteroolisisalduse suurenemine (sh LDL-i hulga suurenemine), palavik, kurnatus (väsimus), kehakaalu tõus, dehüdratsioon (veepuudus), lihasevenitus, tendoniit, liigeste paistetud, liigesenihestus, ebatavalised tunnetused, unehäired, siinuste ummistus (ninakinnisus), hingeldus või hingamisraskused, nahapunetus, sügelus, rasvmaks, valulik väikeste soole limaskesta sopistuste põletik (divertikuliit), viirusinfektsioonid, soolestikku mõjutavad viirusinfektsioonid, teatud tüüpi nahavähid (mittemelanoomsed).

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st): vereinfektsioon (sepsis), lümfoom (valgete vererakkude vähk), luid ja teisi organeid hõlmav tuberkuloos (dissemineerunud

tuberkuloos), muud ebatavalised infektsioonid, liigeseinfektsioonid, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres (viitab maksaprobleemidele), lihase- ja liigesevalu.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): aju ja selgroogu hõlmav tuberkuloos, meningiit, pehmete kudede ja sidekirme (fastsia) infektsioon.

Kui reumatoidartriidi ravimisel kasutati ainult XELJANZi, esines kõrvaltoimeid üldjuhul harvem kui kombinatsioonis metotreksaadiga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt **V lisa**) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas XELJANZi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil, pudelil või karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate tablettidel nähtavaid kahjustusi (nt tabletid on purunenud või värvi muutnud).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

3. Pakendi sisu ja muu teave

Mida XELJANZ sisaldab

Toimeaine on tofatsitiniib.

- Iga 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 11 mg tofatsitiniibi (tofatsitiniibsitraadina).
- Teised koostisosad on sorbitool (E420) (vt lõik 2 „XELJANZi 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab sorbitooli“), hüdroksüetüülselluloos, kopovidoon, magneesiumstearaat, tselluloosatsetaat, hüdroksüpropüülselluloos (E463), hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), triatsetiin, punane raudoksiid (E172), šellak (E904), ammoniumhüdroksiid (E527), propüleenglükool (E1520) ja must raudoksiid (E172).

Kuidas XELJANZ välja näeb ja pakendi sisu

XELJANZ 11 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett on roosa ja kujult ovaalne.

Tabletid on saadaval blistritena, mis sisaldavad 7 tabletti. Iga pakend sisaldab 28 või 91 tabletti. Tableid on saadaval ka pudelites, milles on ränigeeliga desikant ja 30 või 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België /Belgique / Belgien

Luxembourg/Luxemburg

België /Belgique / Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave patsiendile
XELJANZ 1 mg/ml suukaudne lahus
tofatsitiniib

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Lisaks sellele infolehele annab arst teile ka patsiendi teabekaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalat informatsiooni, millest peate teadlik olema enne XELJANZi võtmist ja XELJANZ-ravi ajal. Kandke seda patsiendi teabekaarti endaga kaasas.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on XELJANZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne XELJANZi võtmist
3. Kuidas XELJANZi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas XELJANZi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Juhised XELJANZi suukaudse lahuse kasutamiseks

4. Mis ravim on XELJANZ ja milleks seda kasutatakse

XELJANZ 1 mg/ml suukaudne lahus on ravim, mis sisaldab toimeainet tofatsitiniib.

XELJANZ 1 mg/ml suukaudset lahust kasutatakse pikaajalise, peamiselt liigestes valu ja turseid põhjustava haiguse aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel.

XELJANZ 1 mg/ml suukaudset lahust kasutatakse ka juveniilse psoriaatilise artriidi – põletikulise liigesehaiguse, millega sageli kaasneb psoriaas –, raviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel.

XELJANZ 1 mg/ml suukaudset lahust võib kasutada koos metotreksaadiga, kui varasem polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi või juveniilse psoriaatilise artriidi ravi ei olnud piisav või hästi talutav. Võib võtta ka ainult XELJANZ 1 mg/ml suukaudset lahust, juhul kui ravi metotreksaadiga ei ole talutav või ravi metotreksaadiga ei soovitata.

5. Mida on vaja teada enne XELJANZi võtmist

XELJANZi ei tohi võtta

- kui olete tofatsitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui teil on raske infektsioon, nt vereringeinfektsioon või aktiivne tuberkuloos
- kui teid on teavitatud, et teil on raske maksahaigus, sh tsirroos (maksa sidekoestumine)
- kui te olete rase või imetate

Kui te ei ole mistahes ülaltoodud teabes kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne XELJANZI võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on infektsioon või infektsiooni sümptomid, nt palavik, higistamine, külmavärinad, lihaskrambid, köha, hingamisraskused, röga teke või selle muutused, kehakaalu langus, soe, punetav või valulik nahk või haavandid kehal, raskused või valu neelamisel, kõhulahtisus või kõhuvalu, põletustunne urineerimisel või tavalisest sagedasem urineerimine, suur väsimustunne
- kui teil on mõni haigusseisund, mis suurendab teie infektsiooniohtu (nt diabeet, HIV/AIDS või nõrk immuunsüsteem)
- kui teil on olnud mõni infektsioon, teid ravitakse mõne infektsiooni vastu või teil on korduma kippuvad infektsioonid. Teavitage oma arsti viivitamatult, kui te tunnete end halvasti. XELJANZ võib vähendada teie organismi infektsioonidele reageerimise võimet ja põhjustada olemasoleva infektsiooni ägenemist või suurendada uue infektsiooni tekke ohtu
- kui teil on või on olnud tuberkuloos või te olete olnud lähedases kontaktis tuberkuloosi põdeva isikuga. Teie arst testib teid enne XELJANZiga ravi alustamist tuberkuloosi suhtes ja võib ravi kestel testi korrata
- kui teil on krooniline kopsuhaigus
- kui teil on maksaprobleeme
- kui teil on või on olnud B- või C-hepatiit (maks mõjutavad viirused). Viirus võib XELJANZI võtmise ajal aktiveeruda. Teie arst võib teha enne XELJANZiga ravi algust ja ravi ajal hepatiidi määramiseks vereanalüüse
- kui teil on olnud mõnda tüüpi vähkkasvaja, samuti kui olete praegune või varasem suitsetaja. XELJANZ võib suurendada teatud tüüpi vähkide tekkeriski. XELJANZiga ravitavatel patsientidel on teatatud valgete vererakkude vähist, kopsuvähist ja teistest vähkkasvajatest (nt rinnavähk, nahavähk, eesnäärme- ja pankreasevähk). Kui teil tekib XELJANZI võtmise ajal vähkkasvaja, otsustab arst, kas XELJANZI ravi tuleb lõpetada
- kui teil on teadaolevalt luumurdude tekkerisk, nt kui olete 65-aastane või vanem, naissoost või võtate kortikosteroide (nt prednisooni);
- XELJANZit võtvatel patsientidel on täheldatud mittemelanoomse nahavähi juhte. Teie arst võib soovitada XELJANZI võtmise ajal nahka perioodiliselt kontrollida. Kui ravi ajal või pärast seda tekivad uued nahakahjustused või kui olemasolevate kahjustuste välimus muutub, teatage sellest oma arstile
- kui teil on olnud divertikuliit (üks jämesoolepõletiku tüüpidest) või mao- või soolehaavandid (vt lõik 4)
- kui teil on neeruprobleeme
- kui te planeerite end vaksineerida, siis rääkige sellest oma arstiga. XELJANZI võtmise ajal ei tohi teatud tüüpi vaktsiine kasutada. Enne XELJANZI võtmise alustamist peate uuendama kõiki soovitatavaid vaktsineerimisi. Teie arst otsustab, kas vajate *herpes zoster*'i vastast vaktsiini
- kui teil on südameprobleeme, kõrgvererõhutõbi või kõrge kolesteroolitase ning kui te olete praegune või endine suitsetaja

On teatatud XELJANZiga ravitud patsientidest, kellel on tekkinud verehüübed (trombid) kopsudes või veenides. Teie arst hindab riski trombide tekkeks teie kopsudes ja veenides ja otsustab, kas XELJANZ on teile sobiv. Kui teil on juba varem olnud probleeme trombide tekkega kopsudes ja veenides või kui teil on suurem risk trombide tekkeks (nt kui te olete tugevalt ülekaaluline, teil on vähk, südameprobleemid, suhkurtõbi, varem (eelneva 3 kuu jooksul) olnud südameinfarkt, hiljutine ulatuslik kirurgiline operatsioon, kui te kasutate suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid / hormoonasendusravi, kui teil või teie lähisugulastel on tuvastatud hüübimishäire) või kui te suitsetate praegu või olete suitsetanud varem, siis arst võib otsustada, et XELJANZ ei sobi teile.

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib XELJANZI kasutamise ajal äkiline hingeldus või hingamisraskus, rindkerevalu või valu selja ülaosas, käe või jala turse või jalavalu või hellus või jala või käe punetus või värvi muutus, sest need võivad olla kopsudes või veenides oleva trombi nähud.

Teatage kohe oma arstile, kui teil on ägedalt tekkinud nägemishäired (hägune nägemine, osaline või täielik nägemiskaotus), sest need võivad olla silmades olevate verehüüvete nähud.

On teatatud XELJANZiga ravitud patsientidest, kellel on tekkinud südameprobleem, sealhulgas südameinfarkt. Teie arst hindab riski südameprobleemide tekkeks ja otsustab, kas XELJANZ on teile sobiv. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad südameinfarkti nähud ja sümptomid, sealhulgas tugev valu rindkeres või pitsitustunne (mis võib levida kätte, lõuga, kaela, selga), õhupuudus, külm higi, minestustunne või äkiline pearinglus.

Täiendavad jälgimisanalüüsid

Teie arst peab tegema vereanalüüsid, enne kui hakkate XELJANZi võtma, 4...8 nädalat pärast ravi algust ning seejärel iga 3 kuu tagant, et teha kindlaks, kas teie vere valgeliblede (neutrofiilide või lümfotsüütide) või vere punaliblede arv on madal (aneemia).

Te ei tohi XELJANZi võtta, kui teie vere valgeliblede (neutrofiilide või lümfotsüütide) või punaliblede arv on liiga madal. Kui vaja, võib teie arst teie XELJANZ-ravi katkestada, et vähendada infektsiooni (vere valgeliblede arv) või aneemia (vere punaliblede arv) riski.

Teie arst võib teha ka teisi analüüse, näiteks kontrollida teie vere kolesteroolitaset või jälgida teie maksa seisundit. Teie arst peab teie kolesteroolitaset kontrollima 8 nädalat pärast seda, kui hakkate XELJANZi võtma. Teie arst peab teie maksa seisundit perioodiliselt kontrollima.

Eakad

Tofatsitiniibi 1 mg/ml suukaudse lahuse ohutus ja efektiivsus eakatel ei ole tõestatud.

Asiaatidest patsiendid

Jaapani ja Korea päritolu patsientidel esineb sagedamini vöötohatist. Rääkige oma arstile, kui märkate oma nahal valulikke ville.

Teil võib olla ka suurem teatud kopsuprobleemide oht. Rääkige oma arstile, kui teil tekivad hingamisraskused.

Lapsed ja noorukid

Ravimit ei tohi anda alla 2 aasta vanustele patsientidele.

Ravim sisaldab propüleenglükooli ja seda tuleb 2 aastastel ja vanematel patsientidel kasutada ettevaatusega ja ainult arsti soovitusel (vt lõik „XELJANZ sisaldab propüleenglükooli“).

Muud ravimid ja XELJANZ

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes teisi ravimeid.

Teatage oma arstile, kui teil on suhkurtõbi või võtate ravimeid suhkurtõve ravimiseks. Arst võib otsustada, et vajate tofatsitiniibi võtmise ajal suhkurtõvevastaste ravimite väiksemaid annuseid.

Teatud ravimeid ei tohi koos XELJANZiga võtta. XELJANZiga koos võtmisel võivad need muuta XELJANZi sisaldust teie organismis ning XELJANZi annust võib olla vaja kohandada. Öelge kindlasti oma arstile, kui kasutate ravimeid, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid:

- antibiootikumid, nt rifampitsiin, millega ravitakse bakteriaalseid infektsioone
- flukonasool, ketokonasool, millega ravitakse seeninfektsioone

XELJANZi ei ole soovitatav kasutada koos ravimitega, mis pärsivad immuunsüsteemi, sh nn bioloogiliste (antikeha) sihtravimitega, nagu ravimid, mis inhibeerivad tuumori nekroosi faktorit, interleukiin-17, interleukiin-12/interleukiin-23, integriinivastased ravimid ning tugevate keemiliste immunosupressantidega, sh asatiopriin, merkaptopuriin, tsüklosporiin ja takroliimus. XELJANZi võtmine koos nende ravimitega võib suurendada kõrvaltoimete, sh infektsiooni tekkeriski.

Raskeid infektsioone ja luumurde võib esineda sagedamini neil, kes võtavad ka kortikosteroide (nt prednisoon).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete fertiilses eas naine, peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit nii XELJANZ-ravi ajal kui ka vähemalt 4 nädalat pärast viimase ravimiannuse manustamist.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. XELJANZi ei tohi kasutada raseduse ajal. Öelge oma arstile kohe, kui te XELJANZi võtmise ajal rasestute.

Kui te võtate XELJANZi ja imetate last, peate imetamise lõpetama, kuni olete oma arstiga rääkinud XELJANZiga ravi lõpetamisest.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

XELJANZ ei mõjuta või mõjutab vähesel määral autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

XELJANZ sisaldab propüleenglükooli

Ravim sisaldab 2,39 mg propüleenglükooli ühes milliliitris suukaudses lahuses.

XELJANZ sisaldab naatriumbensoati

Ravim sisaldab 0,9 mg naatriumbensoati ühes milliliitris suukaudses lahuses.

XELJANZ sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

6. Kuidas XELJANZi võtta

Selle ravimi kirjutab teile välja ja jälgib selle kasutamist erialaarst, kes teab, kuidas teie haigusseisundit ravida.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Soovitavat annust ei tohi ületada. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus 2-aastastele ja vanematele patsientidele põhineb järgmistel kaalukategooriatel (vt tabel 1).

Tabel 1. XELJANZi annus kaheaastastele ning vanematele polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja juveniilse psoriaatilise artriidiga patsientidele

Kehakaal (kg)	Annustamisskeem
10...< 20	3,2 mg (3,2 ml suukaudset lahust) kaks korda ööpäevas
20...< 40	4 mg (4 ml suukaudset lahust) kaks korda ööpäevas
≥ 40	5 mg (5 ml suukaudset lahust või 5 mg õhukese polümeerikattega tablett) kaks korda ööpäevas

Teie arst võib vähendada annust, kui teil on maksa- või neeruprobleemid või kui teile on välja kirjutatud teatud muud ravimid. Kui teie vereanalüüsid näitavad vere valge- või punaliblede arvu vähenemist, võib arst ravi kas ajutiselt või lõplikult peatada.

Kui te põete polüartikulaarset juveniilset idiopaatilist artriiti või juveniilset psoriaatilist artriiti võib arst teid viia üle ravile XELJANZ 5 ml suukaudse lahusega kaks korda ööpäevas või XELJANZ 5 mg õhukese polümeerikattega tablettidega kaks korda ööpäevas.

XELJANZ on suukaudseks manustamiseks. Te võite XELJANZi võtta nii koos toiduga või ilma.

Püüdke võtta XELJANZi iga päev samal ajal (üks kord hommikul ja üks kord õhtul).

Kui te võtate XELJANZi rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate rohkem XELJANZ 1 mg/ml suukaudset lahust kui ette nähtud, teatage sellest **viivitamatult** oma arstile või apteekrile.

Kui te unustate XELJANZi võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine annus tavalisel ajal ja jätkake samal viisil.

Kui te lõpetate XELJANZi võtmise

Ärge lõpetage XELJANZi võtmist oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

7. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned võivad olla tõsised ja vajada arstiabi.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ja juveniilse psoriaatilise artriidiga patsientidel olid kõrvaltoimete tüübid ja esinemissagedus samasugused, nagu täheldati reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel, v.a mõned nakkused (gripp, farüingiit, sinusiit, viirusnakkus) ja seedetrakti või üldised häired (kõhuvalu, iiveldus, oksendamise, palavik, peavalu, köha), mis esinesid sagedamini juveniilse idiopaatilise artriidiga laste populatsioonis.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Harvadel juhtudel võivad infektsioonid olla eluohtlikud. Teatatud on ka kopsuvähist, valgete vererakkude vähist ja südameinfarktist.

Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest.**Tõsiste infektsioonide (sage) tunnused on muu hulgas**

- palavik ja külmavärinad;
- köha;
- villid nahal;
- kõhuvalu;
- püsivad peavalud.

Maohaavandite ja maomulgustuse (perforatsiooni) (aeg-ajalt) tunnused on

- palavik;
- kõhu- või ülakõhuvalu;
- veri väljaheites;
- seletamatud muutused sooletühjendamisharjumustes.

Perforatsioonid maos või soolestikus tekivad kõige sagedamini inimestel, kes võtavad lisaks mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid või kortikosteroide (nt prednisoon).

Allergiliste reaktsioonide (teadmata) tunnused on

- pitsitustunne rindkeres;
- vilistav hingamine;
- raske pearinglus või uimasus;
- huulte-, keele- või kõriturse;
- nõgestõbi (sügelus või nahalööve).

Kopsudes või veenides või silmades olevate verehüüvete (trombide) (aeg-ajalt: venoosse trombemboolia) tunnused on muu hulgas

- äkiline hingeldus või hingamisraskus;
- valu rinnus või ülaseljas;
- käe või jala paistetus;
- jala valu või hellus;
- jala või käe punetus või värvi muutus;
- ägedalt tekkinud nägemishäired.

Südameinfarkti (esinemissagedus aeg-ajalt) tunnused on muuhulgas

- tugev valu või pitsitustunne rindkeres (võib levida kätte, lõuga, kaela, selga);
- õhupuudustunne;
- külm higi;
- minestustunne või äkiline pearinglus.

Muud kõrvaltoimed, mida on täheldatud XELJANZi manustamisel, on loetletud allpool.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st): kopsuinfektsioon (kopsupõletik ja bronhiit), vöötohatis (*herpes zoster*), nina-, kurgu- või ninaneelupõletik (nasofarüngiit), gripp, sinusiit, põiepõletik (tsüstiit), kurguvalu (farüngiit), lihaseensüümide aktiivsuse suurenemine veres (viitab lihase probleemidele), kõhuvalu (mis võib tuleneda maoseina põletikust), oksendamise, kõhulahtisus, iiveldus, seedehäired, vere valgeliblede arvu vähenemine, vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), labajalgade ja käelabade paistetus, peavalu, kõrge vererõhk (hüpertensioon), köha, nahalööve, akne.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st): kopsuvähk, tuberkuloos, neeruinfektsioon, nahainfektsioon, *herpes simplex* või külmavillid (huuleohatis), vere kreatiniinisalduse suurenemine (võimalik sümptom neeruprobleemidele), kolesteroolisisalduse suurenemine (sh LDL-i hulga suurenemine), palavik, kurnatus (väsimus), kehakaalu tõus, dehüdratsioon (veepuudus), lihasevenitus, tendoniit, liigeste paistetus, liigesenihestus, ebatavalised tunnetused, unehäired, siinuste ummistus (ninakinnisus), hingeldus või hingamisraskused, nahapunetus, sügelus, rasvmaks, valulik väikeste soole limaskestast sopistuste põletik (divertikuliit), viirusinfektsioonid, soolestikku mõjutavad viirusinfektsioonid, teatud tüüpi nahavähid (mittemelanoomsed).

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st): vereinfektsioon (sepsis), lümfoom (valgete vererakkude vähk), luid ja teisi organeid hõlmav tuberkuloos (dissemineerunud tuberkuloos), muud ebatavalised infektsioonid, liigeseinfektsioonid, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres (viitab maksaprobleemidele), lihase- ja liigesevalu.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): aju ja selgroogu hõlmav tuberkuloos, meningiit, pehmete kudede ja sidekirme (fastsia) infektsioon.

Kui reumatoidartriidi ravimisel kasutati ainuüksi XELJANZi, esines kõrvaltoimeid üldjuhul harvem, kui kombinatsioonis metotreksaadiga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas XELJANZi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või pudelil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpudelis ja -pakendis, valguse eest kaitstult.

Visata ära 60 päeva pärast esmast avamist.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate lahuses nähtavaid rikkumise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida XELJANZ sisaldab

Toimeaine on tofatsitiniib.

- Üks ml sisaldab 1 mg tofatsitiniibi (tofatsitiniibsitraadina).
- Teised koostisosad on greipfruudi maitseaine [sisaldab propüleenglükooli (E1520) (vt lõik 2 „XELJANZ sisaldab propüleenglükooli“), glütserooli (E422) ja looduslikke maitseaineid], vesinikkloriidhapet, piimhapet (E270), puhastatud vett, naatriumbensoaati (E21) (vt lõik 2 „XELJANZ sisaldab naatriumbensoaati“ ja „XELJANZ sisaldab naatriumi“), sukraloosi (E955) ja ksülitooli (E967).

Kuidas XELJANZ välja näeb ja pakendi sisu

XELJANZ 1 mg/ml suukaudne lahus on selge värvitu lahus.

1 mg/ml suukaudne lahus on saadaval valget värvi 250 ml HDPE-pudelites, mis sisaldavad 240 ml suukaudset lahust. Ühes pakendis on üks HDPE-pudel, üks sissesurutav pudeliadapter ja üks suukaudse manustamise süstal skaala jaotustega 3,2 ml, 4 ml ja 5 ml.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België / Belgique / Belgien
Luxembourg/Luxemburg
België / Belgique / Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Juhised XELJANZi suukaudse lahuse kasutamiseks

Enne XELJANZi suukaudse lahuse võtmist lugege kasutusjuhist. Need võivad sisaldada uut teavet.

Oluline teave XELJANZi suukaudse lahuse annuse mõõtmise kohta

Kasutage määratud annuse mõõtmiseks ja manustamiseks alati XELJANZi suukaudse lahuse juurde kuuluvat suukaudse manustamise süstalt. Kui te ei ole kindel, paluge tervishoiutöötajal näidata, kuidas määratud annust mõõta.

Kuidas XELJANZi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Visake allesjäänud XELJANZi suukaudne lahus ära pärast 60 päeva möödumist.

XELJANZi pudeli äraviskamise meelepidamiseks kirjutage esmase kasutamise kuupäev karbile ja siia.

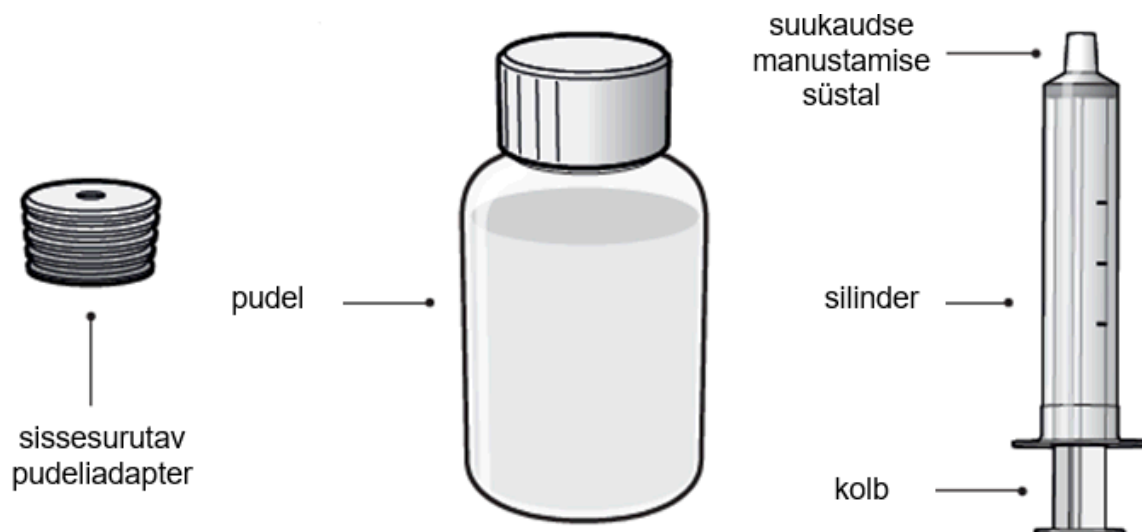
Esmase kasutamise kuupäev ____ . ____ . ____ .

Enne iga kasutamist

Peske käed seebi ja veega ning asetage karbis olevad esemed puhtale tasasele pinnale.

Üks XELJANZi suukaudse lahuse karp sisaldab järgmist.

- 1 sissesurutav pudeliadapter
- 1 pudel XELJANZi suukaudse lahusega
- 1 suukaudse manustamise süstal

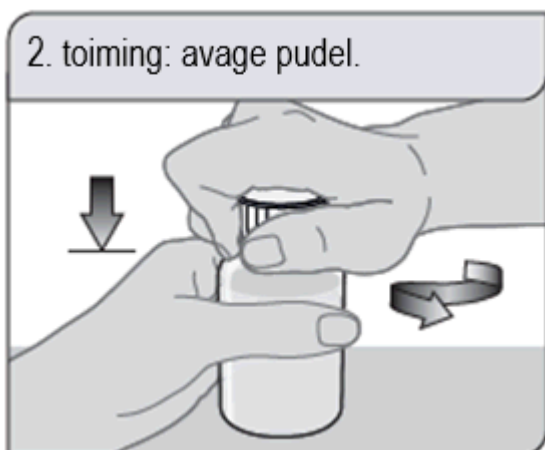


1. toiming: võtke pudel karbist välja.



Võtke XELJANZi suukaudse lahuse pudel karbist välja.

2. toiming: avage pudel.

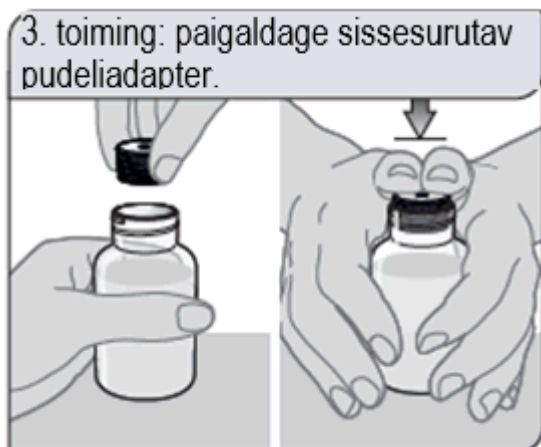


Avage pudel. Eemaldage pudeli suul olev kleebis (ainult esimesel korral).

Ärge visake ära lapsekindlat korki.

Märkus. Pudelit ei pea enne kasutamist loksutama.

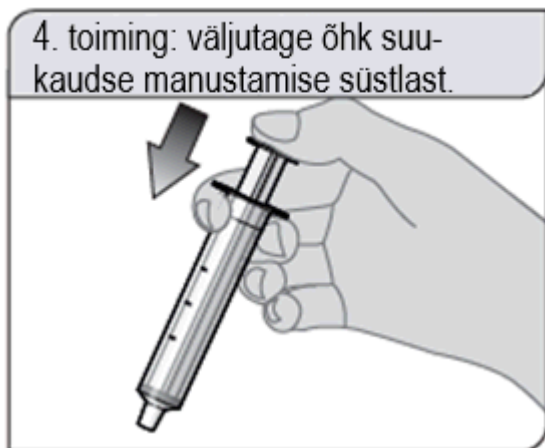
3. toiming: paigaldage sissesurutav pudeliadapter.



Eemaldage sissesurutav pudeliadapter ja suukaudse manustamise süstal plastikümbrisest. Asetage pudel tasasele pinnale ja suruge sissesurutava pudeliadapteri rihvatud ots põialdega lõpuni pudeli kaela sisse, samal ajal pudelit tugevalt kinni hoides.

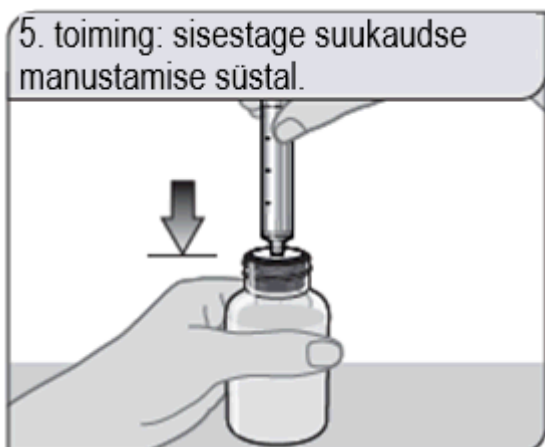
Märkus: ärge sissesurutavat pudeliadapterit pärast selle paigaldamist eemaldage.

4. toiming: väljutage õhk suukaudse manustamise süstlast.



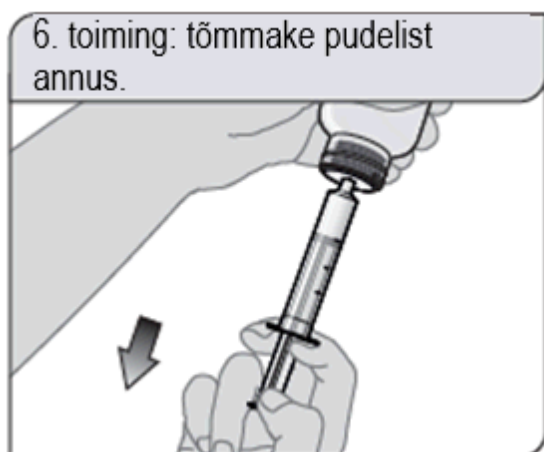
Liigse õhu eemaldamiseks suruge suukaudse manustamise süstla kolb täielikult sisse kuni süstla silindri otsani.

5. toiming: sisestage suukaudse manustamise süstal.



Sisestage suukaudse manustamise süstal sissesurutavas pudeliadapteris oleva ava kaudu püstiasendis pudelisse, kuni see on kindlalt oma kohal.

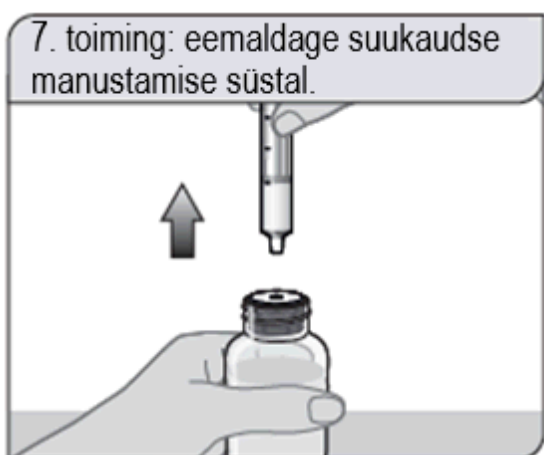
6. toiming: tõmmake pudelist annus.



Kui suukaudse manustamise süstal on oma kohal, pöörake pudel tagurpidi. Tõmmake kolb tagasi.

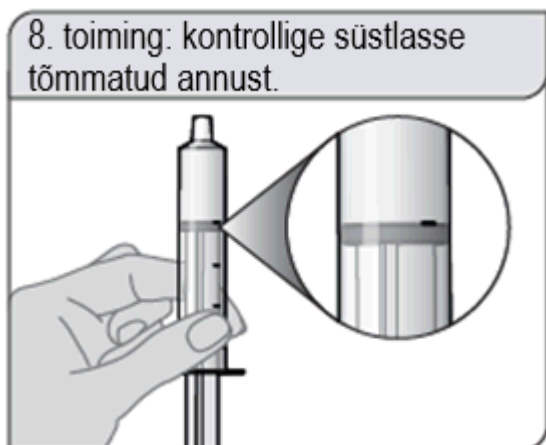
Kui märkate suukaudse manustamise süstlas õhumulle, lükake kolb täielikult sisse ja suukaudne lahus tagasi pudelisse. Seejärel tõmmake pudelist suukaudse lahuse määratud annus.

7. toiming: eemaldage suukaudse manustamise süstal.



Pöörake pudel püsti ja asetage see tasasele pinnale. Suukaudse manustamise süstla eemaldamiseks pudeliadapterist ja pudelist tõmmake suukaudse manustamise süstal silindrist hoides otse üles.

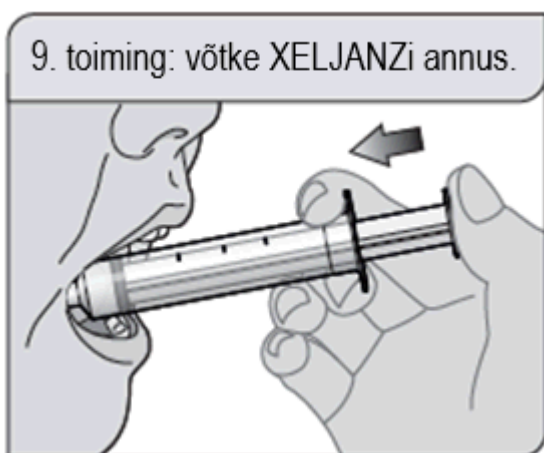
8. toiming: kontrollige süstlasse tõmmatud annust.



Kontrollige, et suukaudse manustamise süstlasse oleks tõmmatud õige annus.

Kui annus ei ole õige, sisestage suukaudse manustamise süstla ots tugevalt pudeliadapterisse. Lükake kolb täielikult sisse, nii et suukaudne lahus voolaks tagasi pudelisse. Korrake 6. ja 7. toimingut.

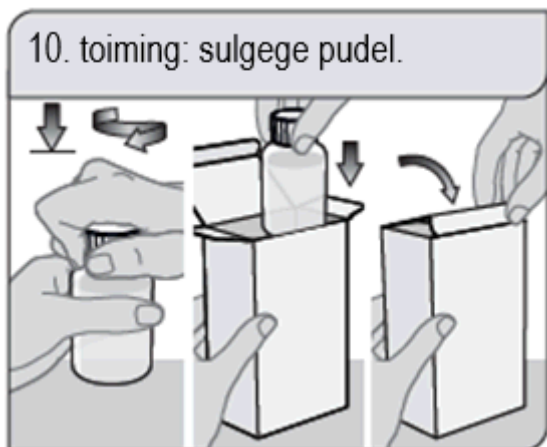
9. toiming: võtke XELJANZi annus.



Asetage suukaudse manustamise süstla ots patsiendi põse siseküljele.

Kogu suukaudses süstlas oleva ravimi manustamiseks lükake kolb aeglaselt lõpuni sisse. Veenduge, et patsiendile jääks aega ravimi allaneelamiseks.

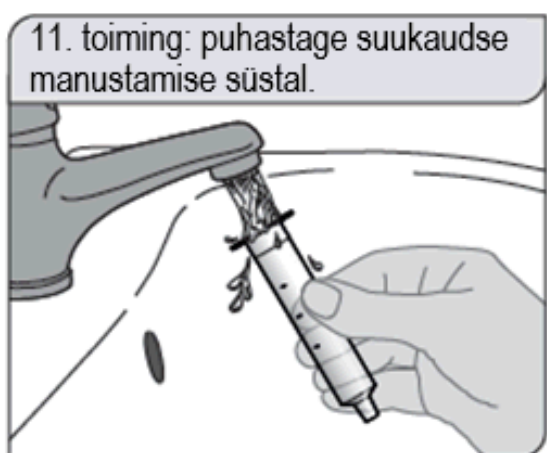
10. toiming: sulgege pudel.



Pudeli tihedaks sulgemiseks keerake lapsekindlat korki päripäeva sissesurutavat pudeliadapterit eemaldamata.

XELJANZi suukaudse lahuse kaitsmiseks valguse eest pange pudel karpi tagasi ja sulgege karp.

11. toiming: puhastage suukaudse manustamise süstal.



Kolvi eemaldamiseks silindrist tõmmake kolb ja silinder üksteisest eemale.

Pärast iga kasutamist loputage mõlemad veega.

Laske õhu käes kuivada, seejärel pange suukaudse manustamise süstal tagasi karbis oleva suukaudse lahuse juurde.

Hoidke suukaudse manustamise süstalt koos XELJANZi suukaudse lahusega.

Ärge visake suukaudse manustamise süstalt ära.