

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

XELJANZ 5 mg compresse rivestite con film
XELJANZ 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

XELJANZ 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene tofacitinib citrato, equivalente a 5 mg di tofacitinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 59,44 mg di lattosio.

XELJANZ 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 10 mg contiene tofacitinib citrato, equivalente a 10 mg di tofacitinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 118,88 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Tofacitinib 5 mg compresse rivestite con film

Compressa rotonda e bianca del diametro di 7,9 mm, con impresso "Pfizer" da un lato e "JKI 5" dall'altro.

Tofacitinib 10 mg compresse rivestite con film

Compressa rotonda blu del diametro di 9,5 mm, con impresso "Pfizer" da un lato e "JKI 10" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Tofacitinib in associazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia.

Tofacitinib può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Artrite psoriasica

Tofacitinib in associazione con MTX è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva (PsA) in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad una precedente terapia con un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) (vedere paragrafo 5.1).

Colite ulcerosa

Tofacitinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da colite ulcerosa (CU) attiva da moderata a severa che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per le quali è indicato tofacitinib.

Posologia

Artrite reumatoide e artrite psoriasica

La dose raccomandata è di 5 mg somministrati due volte al giorno.

Aggiustamento di dose

Non è richiesto alcun aggiustamento di dose quando usato in associazione con MTX

Colite ulcerosa

La dose raccomandata è di 10 mg somministrati per via orale due volte al giorno per l'induzione per 8 settimane e 5 mg somministrati due volte al giorno per il mantenimento.

Per i pazienti che non raggiungono un adeguato beneficio terapeutico entro la settimana 8, la dose di induzione di 10 mg due volte al giorno può essere prorogata di altre 8 settimane (16 settimane totali), proseguendo con 5 mg due volte al giorno per il mantenimento. La terapia di induzione con tofacitinib deve essere interrotta in tutti i pazienti che non manifestano beneficio terapeutico entro la settimana 16.

Per alcuni pazienti, come quelli che non hanno risposto alla precedente terapia con antagonista del fattore di necrosi tumorale (TNF), si deve prendere in considerazione la continuazione della dose da 10 mg due volte al giorno per il mantenimento, al fine di garantire un beneficio terapeutico (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti che manifestano una diminuzione della risposta alla terapia di mantenimento con tofacitinib 5 mg due volte al giorno possono beneficiare di un aumento a tofacitinib 10 mg somministrato due volte al giorno.

Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con tofacitinib, è possibile ridurre e/o sospendere l'assunzione di corticosteroidi secondo lo standard di cura.

Ritratamento nella CU

Se la terapia viene interrotta, è possibile prendere in considerazione la ripresa del trattamento con tofacitinib. Se si è verificata una perdita di risposta, è possibile prendere in considerazione la reinduzione con tofacitinib 10 mg due volte al giorno. Il periodo di interruzione del trattamento

negli studi clinici è stato prorogato sino a 1 anno. L'efficacia può essere recuperata con 8 settimane di terapia con 10 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.1).

Sospensione e interruzione del trattamento

Il trattamento con tofacitinib deve essere sospeso se un paziente sviluppa un'infezione grave fino a quando l'infezione non si sia risolta.

Può essere necessaria l'interruzione del trattamento per la gestione delle alterazioni risultanti dagli esami di laboratorio relative alla dose, tra cui linfopenia, neutropenia e anemia. Come descritto nelle Tabelle 1, 2 e 3 sottostanti, le raccomandazioni per una interruzione temporanea o permanente del trattamento sono fatte in relazione alla severità delle alterazioni risultanti dagli esami di laboratorio (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda di non iniziare il trattamento nei pazienti con una conta linfocitaria assoluta (ALC) inferiore a 750 cellule/mm³.

Tabella 1: Bassa conta linfocitaria assoluta

Bassa conta linfocitaria assoluta (ALC) (vedere paragrafo 4.4)	
Valore di laboratorio (cellule/mm³)	Raccomandazione
ALC maggiore o uguale a 750	La dose deve essere mantenuta.
ALC 500-750	Per riduzioni persistenti in questo intervallo (2 valori sequenziali in questo intervallo agli esami di routine) la somministrazione deve essere ridotta o sospesa fino a quando l'ALC non sia maggiore di 750. Per i pazienti che ricevono tofacitinib 10 mg due volte al giorno, il dosaggio deve essere ridotto a tofacitinib 5 mg due volte al giorno. Per i pazienti che ricevono tofacitinib 5 mg due volte al giorno, la somministrazione deve essere interrotta. Quando l'ALC è maggiore di 750, il trattamento deve essere ripreso in base alle indicazioni cliniche.
ALC minore di 500	Se il valore di laboratorio è confermato da un test ripetuto entro 7 giorni, la somministrazione deve essere interrotta.

Si raccomanda di non iniziare il trattamento nei pazienti con una conta assoluta dei neutrofilari (ANC – *Absolute Neutrophil Count*) inferiore a 1.000 cellule/mm³.

Tabella 2: Bassa conta assoluta dei neutrofili

Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC) (vedere paragrafo 4.4)	
Valore di laboratorio (cellule/mm³)	Raccomandazione
ANC maggiore di 1.000	La dose deve essere mantenuta.
ANC 500-1.000	Per riduzioni persistenti in questo intervallo (2 valori sequenziali in questo intervallo agli esami di routine), la somministrazione deve essere ridotta o sospesa fino a quando l'ANC non sia maggiore di 1.000. Per i pazienti che ricevono tofacitinib 10 mg due volte al giorno, il dosaggio deve essere ridotto a tofacitinib 5 mg due volte al giorno. Per i pazienti che ricevono tofacitinib 5 mg due volte al giorno, la somministrazione deve essere interrotta. Quando l'ANC è maggiore di 1.000, riprendere il trattamento deve essere ripreso in base alle indicazioni cliniche.
ANC inferiore a 500	Se il valore di laboratorio è confermato da un test ripetuto entro 7 giorni, la somministrazione deve essere interrotta.

Si raccomanda di non iniziare il trattamento nei pazienti con emoglobina inferiore a 9 g/dl.

Tabella 3: Basso valore dell'emoglobina

basso valore dell'emoglobina (vedere paragrafo 4.4)	
Valore di laboratorio (g/dl)	Raccomandazione
Riduzione inferiore o uguale a 2 g/dl e valore superiore o uguale a 9,0 g/dl	La dose deve essere mantenuta.
Riduzione superiore a 2 g/dl o valore inferiore a 8,0 g/dl (confermata da test ripetuti)	La somministrazione deve essere sospesa fino a quando i valori di emoglobina non si siano normalizzati.

Interazioni farmaco-farmaco

La dose totale giornaliera di tofacitinib deve essere dimezzata nei pazienti che ricevono i potenti inibitori del citocromo P450 (CYP) 3A4 (ad es. ketoconazolo) e nei pazienti che ricevono 1 o più medicinali concomitanti che provocano sia una moderata inibizione di CYP3A4 sia una potente inibizione di CYP2C19 (ad es. fluconazolo) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) come segue:

- La dose di tofacitinib deve essere ridotta a 5 mg una volta al giorno in pazienti che assumono 5 mg due volte al giorno.
- La dose di tofacitinib deve essere ridotta a 5 mg due volte al giorno in pazienti che assumono 10 mg due volte al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento di dose in pazienti di età pari o superiore ai 65 anni. Sono disponibili dati limitati in pazienti di età pari o superiore ai 75 anni.

Compromissione epatica

Tabella 4: Aggiustamento di dose per compromissione epatica

Compromissione epatica	Classificazione	Aggiustamento di dose
Lieve	Child Pugh A	Non è necessario alcun aggiustamento di dose.
Moderata	Child Pugh B	La dose deve essere ridotta a 5 mg una volta al giorno quando la dose indicata in presenza di una normale funzionalità epatica è di 5 mg due volte al giorno. La dose deve essere ridotta a 5 mg due volte al giorno quando la dose indicata in presenza di una normale funzionalità epatica è di 10 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.2).
Grave	Child Pugh C	Tofacitinib non deve essere usato in pazienti affetti da grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Tabella 5: Aggiustamento di dose per compromissione renale

Compromissione renale	Clearance della creatinina	Aggiustamento di dose
Lieve	50-80 ml/min	Non è necessario alcun aggiustamento di dose.
Moderata	30-49ml/min	Non è necessario alcun aggiustamento di dose.
Grave	<30 ml/min	La dose deve essere ridotta a 5 mg una volta al giorno quando la dose indicata in presenza di una normale funzionalità renale è di 5 mg due volte al giorno. La dose deve essere ridotta a 5mg due volte al giorno quando la dose indicata in presenza di una normale funzionalità renale è di 10mg due volte al giorno. I pazienti affetti da compromissione renale grave devono mantenere una dose ridotta anche dopo l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tofacitinib nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Tofacitinib viene somministrato per via orale con o senza cibo. Per i pazienti che hanno difficoltà nella deglutizione, le compresse di tofacitinib possono essere frantumate e assunte con acqua.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tubercolosi (TB) attiva, infezioni gravi come sepsi o infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

- Compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Associazione con altre terapie

Tofacitinib non è stato studiato e deve essere evitato in associazione a farmaci biologici, come antagonisti del TNF, antagonisti dell'interleuchina (IL)-1R, antagonisti dell'IL-6R, anticorpi monoclonali anti-CD20, antagonisti dell'IL-17, antagonisti dell'IL-12/IL-23, anti-integrine, modulatori selettivi della co-stimolazione e immunosoppressori potenti, come azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina e tacrolimus, a causa del possibile aumento dell'immunosoppressione e dell'aumentato rischio di infezione.

Negli studi clinici sull'AR, vi è stata un'incidenza maggiore di eventi avversi per l'associazione di tofacitinib con MTX, rispetto a tofacitinib in monoterapia.

L'uso di tofacitinib in associazione a inibitori della fosfodiesterasi 4 non è stato esaminato negli studi clinici su tofacitinib.

Infezioni gravi

Sono state riportate infezioni gravi e talvolta fatali, causate da batteri, micobatteri, funghi invasivi, virus o altri patogeni opportunisti, in pazienti in trattamento con tofacitinib. Il rischio di infezioni opportunistiche è più alto nelle regioni geografiche dell'Asia (vedere paragrafo 4.8).

Tofacitinib non deve essere iniziato in pazienti con infezioni attive, incluse le infezioni localizzate.

Devono essere considerati i rischi e i benefici del trattamento prima di iniziare tofacitinib in pazienti:

- con infezioni ricorrenti,
- con una storia di infezione grave o opportunistica,
- che hanno vissuto o viaggiato in aree di micosi endemica,
- che hanno condizioni di base che possano predisporre all'infezione.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di segni e sintomi di infezione durante e dopo il trattamento con tofacitinib. Il trattamento deve essere interrotto se un paziente sviluppa un'infezione grave, un'infezione opportunistica o sepsi. Un paziente che sviluppa una nuova infezione durante il trattamento con tofacitinib deve essere sottoposto ad esami diagnostici tempestivi e completi, adeguati al paziente immunocompromesso, deve essere avviata un'appropriata terapia antibiotica e il paziente deve essere attentamente monitorato.

Poiché vi è una maggiore incidenza di infezioni negli anziani e nella popolazione diabetica in generale, si raccomanda cautela nel trattamento degli anziani e dei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di infezione può essere più alto con gradi maggiori di linfopenia e deve essere considerata la conta linfocitaria nel valutare il rischio di infezione dei singoli pazienti. I criteri di interruzione e monitoraggio per la linfopenia sono analizzati nel paragrafo 4.2.

Tubercolosi

Devono essere considerati i rischi e i benefici del trattamento prima di iniziare tofacitinib in pazienti:

- che sono stati esposti a TB,
- che hanno vissuto o viaggiato in aree di TB endemica.

I pazienti devono essere valutati ed esaminati per infezione latente o attiva prima e, secondo le linee guida applicabili, durante la somministrazione di tofacitinib.

I pazienti con TB latente, risultati positivi al test, devono essere trattati con terapia antimicobatterica standard prima della somministrazione di tofacitinib.

La terapia antitubercolare deve essere anche considerata prima della somministrazione di tofacitinib in pazienti che risultino negativi al test per TB, ma che abbiano una storia pregressa di TB latente o attiva, e ove non possa essere confermato un adeguato percorso terapeutico; oppure per i pazienti risultati negativi al test, ma che presentano fattori di rischio per l'infezione tubercolare. Si consiglia il consulto di un medico con esperienza nel trattamento della TB per decidere se sia opportuno iniziare la terapia antitubercolare per ogni singolo paziente. I pazienti devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di segni e sintomi di TB, compresi i pazienti che sono risultati negativi al test per l'infezione tubercolare latente prima di iniziare la terapia.

Riattivazione virale

Riattivazione virale e casi di riattivazione di herpes virus (ad esempio, herpes zoster) sono stati osservati in studi clinici con tofacitinib. Nei pazienti trattati con tofacitinib, l'incidenza di herpes zoster sembra essere aumentata in:

- Pazienti giapponesi o coreani;
- Pazienti con un'ALC inferiore a 1.000 cellule/mm³ (vedere paragrafo 4.2);
- Pazienti con AR di lunga durata, che hanno assunto precedentemente due o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) biologici.
- Pazienti trattati con 10 mg due volte al giorno.

Non è noto l'effetto di tofacitinib sulla riattivazione dell'epatite virale cronica. I pazienti con screening positivo per l'epatite B o C sono stati esclusi dagli studi clinici. Lo screening per l'epatite virale deve essere eseguito in conformità con le linee guida cliniche prima di iniziare la terapia con tofacitinib.

Tumore maligno e disordini linfoproliferativi

I rischi e i benefici del trattamento con tofacitinib devono essere considerati prima di iniziare la terapia nei pazienti con tumore maligno in corso o con una storia di tumore maligno diverso da cancro della pelle non-melanoma trattato con successo (NMSC – *Non-Melanoma Skin Cancer*), o nel valutare la prosecuzione di tofacitinib in pazienti che sviluppano un tumore maligno. Esiste la possibilità che tofacitinib influenzi le difese dell'ospite contro i tumori maligni.

In pazienti trattati con tofacitinib sono stati osservati linfomi. I pazienti con AR, in particolare quelli con malattia altamente attiva, possono essere a più alto rischio (fino a diverse volte) di sviluppo del linfoma rispetto alla popolazione generale. L'effetto di tofacitinib sullo sviluppo del linfoma è incerto.

Sono stati osservati altri tumori maligni in studi clinici e nella fase post-commercializzazione, tra cui, ma non solo, cancro del polmone, cancro al seno, melanoma, cancro della prostata e cancro del pancreas.

L'effetto di tofacitinib sullo sviluppo e sulla progressione dei tumori maligni non è noto.

Tumore cutaneo non-melanoma

In pazienti trattati con tofacitinib sono stati riportati casi di NMSC (*Non-melanoma skin cancer*).

Il rischio di NMSC può essere maggiore nei pazienti trattati con tofacitinib 10mg due volte al giorno rispetto ai pazienti trattati con 5mg due volte al giorno. Esami cutanei periodici sono raccomandati per i pazienti che presentano un rischio maggiore di tumore cutaneo (vedere Tabella 6 nel paragrafo 4.8).

Malattia polmonare interstiziale

Si raccomanda cautela anche nei pazienti con una storia di malattia polmonare cronica, in quanto tali pazienti potrebbero essere più soggetti alle infezioni. Casi di malattia polmonare interstiziale (alcuni dei quali hanno avuto un esito fatale) sono stati riportati in pazienti affetti da AR trattati con tofacitinib negli studi clinici e nella fase successiva alla commercializzazione, sebbene il ruolo dell'inibizione della Janus chinasi (JAK) in questi eventi non sia noto. È noto che i pazienti asiatici affetti da artrite reumatoide sono a più alto rischio di malattia polmonare interstiziale, quindi si deve usare cautela nel trattamento di questi pazienti.

Perforazioni gastrointestinali

Negli studi clinici sono stati riportati eventi di perforazione gastrointestinale, sebbene il ruolo dell'inibizione di JAK in questi eventi non sia noto.

Tofacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti che possono presentare un aumentato rischio di perforazione gastrointestinale (ad esempio, pazienti con una storia di diverticolite, pazienti in trattamento con corticosteroidi e/o farmaci antinfiammatori non steroidei). I pazienti che presentano segni e sintomi addominali di nuova insorgenza devono essere valutati tempestivamente per l'individuazione precoce di perforazione gastrointestinale.

Rischio cardiovascolare

I pazienti affetti da AR e PsA presentano un aumentato rischio di disturbi cardiovascolari. I relativi fattori di rischio (ad esempio, ipertensione, iperlipidemia) dei pazienti trattati con tofacitinib devono essere gestiti come parte della consueta pratica clinica.

Enzimi epatici

Il trattamento con tofacitinib è stato associato ad un aumento dell'incidenza di innalzamento degli enzimi epatici in alcuni pazienti (vedere *test degli enzimi epatici*, paragrafo 4.8). Si deve usare cautela nel considerare l'inizio del trattamento con tofacitinib in pazienti con elevati livelli di alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST), in particolare quando si inizia il trattamento in associazione con medicinali potenzialmente epatotossici, come il MTX. Dopo l'inizio del trattamento, si consiglia il monitoraggio di routine dei test epatici e una tempestiva indagine sulle cause di eventuali innalzamenti degli enzimi epatici osservati, al fine di identificare potenziali casi di danno epatico indotto dal farmaco. Se si sospetta un danno epatico farmaco-indotto, la somministrazione di tofacitinib deve essere interrotta fino a quando non sia stata esclusa questa diagnosi.

Ipersensibilità

Nell'esperienza post marketing sono stati segnalati casi di ipersensibilità associati alla somministrazione di tofacitinib. Le reazioni allergiche includevano angioedema e orticaria; si sono verificate reazioni gravi. Se si verifica una reazione allergica o anafilattica grave, il tofacitinib deve essere sospeso immediatamente.

Parametri di laboratorio

Linfociti

Il trattamento con tofacitinib è stato associato ad un aumento dell'incidenza di linfopenia rispetto al placebo. Una conta linfocitaria inferiore a 750 cellule/mm³ è stata associata ad un aumento

dell'incidenza di infezioni gravi. Si sconsiglia di iniziare o continuare il trattamento con tofacitinib nei pazienti con una conta linfocitaria confermata inferiore a 750 cellule/mm^3 . I linfociti devono essere monitorati al basale e ogni 3 mesi successivi. Per le modifiche raccomandate sulla base della conta linfocitaria, vedere paragrafo 4.2.

Neutrofili

Il trattamento con tofacitinib è stato associato ad un aumento dell'incidenza di neutropenia (meno di $2.000 \text{ cellule/mm}^3$) rispetto al placebo. Si sconsiglia di iniziare il trattamento con tofacitinib nei pazienti con un ANC inferiore a $1.000 \text{ cellule/mm}^3$. L'ANC deve essere monitorata al basale, dopo 4-8 settimane di trattamento e, successivamente, ogni 3 mesi. Per le modifiche raccomandate in base all'ANC, vedere paragrafo 4.2.

Emoglobina

Il trattamento con tofacitinib è stato associato a riduzione dei livelli di emoglobina. Si sconsiglia di iniziare il trattamento con tofacitinib nei pazienti con un valore di emoglobina inferiore a 9 g/dl . L'emoglobina deve essere monitorata al basale, dopo 4-8 settimane di trattamento e, successivamente, ogni 3 mesi. Per le modifiche raccomandate in base al livello di emoglobina, vedere paragrafo 4.2.

Monitoraggio dei lipidi

Il trattamento con tofacitinib è stato associato ad aumenti dei parametri lipidici, quali colesterolo totale, colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) e colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità). Effetti massimi sono stati osservati generalmente entro 6 settimane. La valutazione dei parametri lipidici deve essere eseguita dopo 8 settimane dall'inizio della terapia con tofacitinib. I pazienti devono essere trattati secondo le linee guida cliniche per la gestione dell'iperlipidemia. Gli

aumenti del colesterolo totale e LDL associati a Tofacitinib possono essere ridotti ai livelli pre-trattamento con statine.

Vaccinazioni

Prima di iniziare il trattamento con tofacitinib, si raccomanda che tutti i pazienti abbiano completato tutte le vaccinazioni, in accordo con le linee guida vigenti sull'immunizzazione. Si consiglia di non somministrare vaccini vivi in concomitanza con tofacitinib. La decisione di utilizzare vaccini vivi prima del trattamento con tofacitinib deve tener conto dell'immunosoppressione preesistente di un dato paziente.

In base alle linee guida sulla vaccinazione, deve essere presa in considerazione la vaccinazione profilattica per zoster. Va prestata particolare attenzione ai pazienti con AR di lunga durata che hanno assunto precedentemente due o più DMARD biologici. Se viene somministrato vaccino vivo per lo zoster, deve essere somministrato solo a pazienti con una storia nota di varicella o a pazienti sieropositivi per il virus della varicella zoster (VZV). Se l'anamnesi di varicella è incerta o inattendibile si raccomanda di testare gli anticorpi contro VZV.

La vaccinazione con vaccini vivi deve essere eseguita almeno 2 settimane prima, ma preferibilmente 4 settimane prima di iniziare tofacitinib o in conformità con le linee guida attuali sulla vaccinazione in merito ai medicinali immunomodulanti. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi a pazienti che ricevono tofacitinib.

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

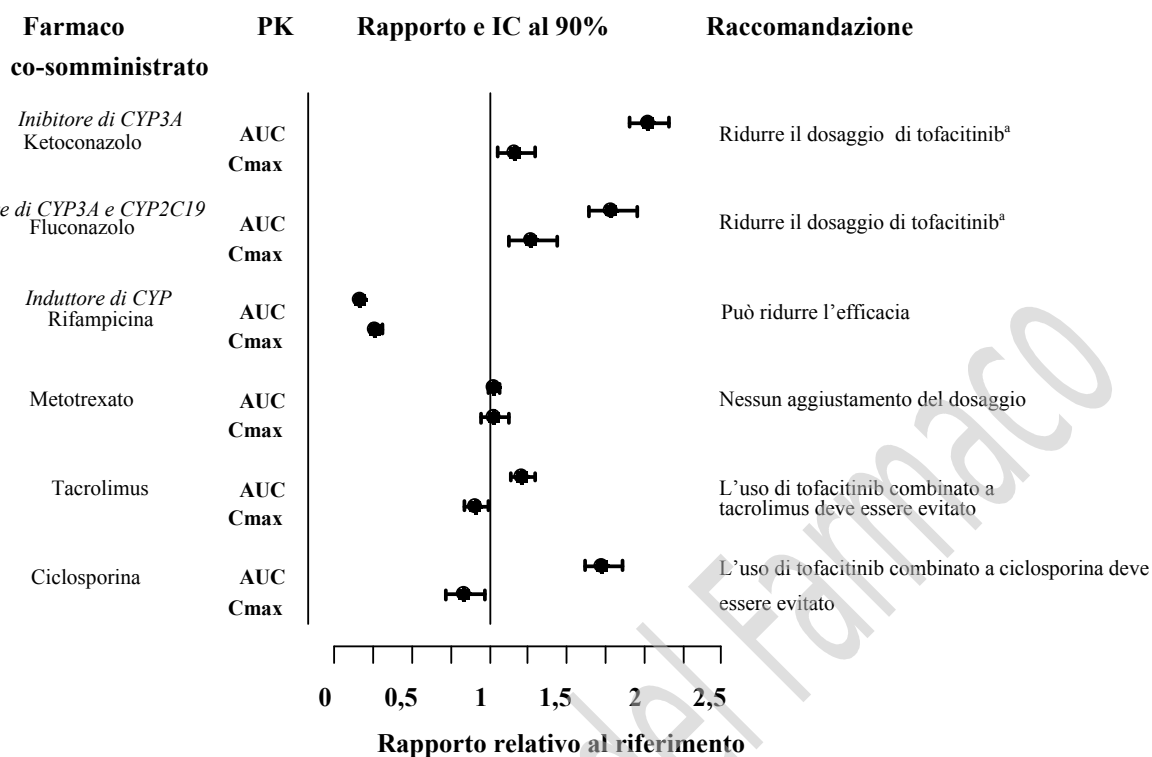
Possibilità da parte di altri medicinali di influenzare la farmacocinetica (PK) di tofacitinib

Poiché tofacitinib è metabolizzato da CYP3A4, è probabile che si verifichi l'interazione con medicinali che inibiscono o inducono CYP3A4. L'esposizione a tofacitinib è aumentata quando co-somministrato con potenti inibitori di CYP3A4 (ad esempio, ketoconazolo) o quando la co-somministrazione di uno o più medicinali determina sia l'inibizione moderata di CYP3A4, sia l'inibizione potente di CYP2C19 (ad esempio, fluconazolo) (vedere paragrafo 4.2).

L'esposizione a tofacitinib è ridotta quando co-somministrato con potenti induttori del CYP (ad esempio, rifampicina). È improbabile che gli inibitori del solo CYP2C19 o della glicoproteina-P alterino significativamente la PK di tofacitinib.

La co-somministrazione con ketoconazolo (forte inibitore di CYP3A4), fluconazolo (inibitore moderato di CYP3A4 e potente di CYP2C19), tacrolimus (inibitore lieve di CYP3A4) e ciclosporina (inibitore moderato di CYP3A4) ha aumentato l'AUC di tofacitinib, mentre la rifampicina (potente induttore di CYP) ha diminuito l'AUC di tofacitinib. La co-somministrazione di con potenti induttori di CYP (ad esempio, rifampicina) può comportare una riduzione o la perdita della risposta clinica (vedere Figura 1). Si sconsiglia la co-somministrazione di potenti induttori di CYP3A4 con . La co-somministrazione con ketoconazolo e fluconazolo ha aumentato la C_{max} di tofacitinib, mentre tacrolimus, ciclosporina e rifampicina hanno ridotto la C_{max} di tofacitinib. La co-somministrazione di MTX 15-25 mg una volta alla settimana non ha avuto alcun effetto sulla PK di tofacitinib in pazienti affetti da AR (vedere Figura 1).

Figura 1. Impatto di altri medicinali sulla PK di Tofacitinib



Nota: il gruppo di riferimento è la somministrazione di tofacitinib in monoterapia.

^a La dose di tofacitinib deve essere ridotta a 5mg due volte al giorno in pazienti che assumono 10mg due volte al giorno. La dose di tofacitinib deve essere ridotta a 5mg una volta al giorno in pazienti che assumono 5mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Possibilità di tofacitinib di influenzare la PK di altri medicinali

(La co-somministrazione di tofacitinib in volontarie sane non ha avuto effetti sulla PK di contraccettivi orali, levonorgestrel ed etinilestradiolo.

In pazienti con AR, la co-somministrazione di tofacitinib con MTX 15-25 mg una volta alla settimana ha diminuito l'AUC e la C_{max} di MTX del 10% e 13%, rispettivamente. L'entità della riduzione dell'esposizione a MTX non giustifica modifiche al dosaggio personalizzato di MTX.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili studi adeguati e ben controllati sull'uso di tofacitinib in donne in gravidanza. È stato dimostrato che tofacitinib è teratogeno in ratti e conigli e incide sul parto e sullo sviluppo peri/postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, l'uso di tofacitinib in gravidanza è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Donne in età fertile/contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con tofacitinib e per almeno 4 settimane dopo l'ultima dose.

Allattamento

Non è noto se tofacitinib sia secreto nel latte materno. Non si può escludere un rischio per il lattante. Tofacitinib è stato secreto nel latte di ratti in allattamento (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, l'uso di tofacitinib durante l'allattamento al seno è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici sul potenziale effetto sulla fertilità umana.

Nei ratti tofacitinib ha ridotto la fertilità femminile, ma non la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tofacitinib non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Artrite reumatoide

Le reazioni indesiderate gravi più comuni sono state infezioni gravi (vedere paragrafo 4.4). Le infezioni gravi più comuni riportate con tofacitinib sono state polmonite, cellulite, herpes zoster, infezione delle vie urinarie, diverticolite e appendicite. Tra le infezioni opportunistiche, sono state segnalate con tofacitinib TB e altre infezioni da micobatteri, criptococco, istoplasmosi, candidosi esofagea, herpes zoster multidermatomero, citomegalovirus, infezioni da virus BK e listeriosi. Alcuni pazienti hanno manifestato una malattia disseminata piuttosto che localizzata. Possono inoltre verificarsi altre infezioni gravi che non sono state riportate negli studi clinici (ad esempio, coccidioidomicosi).

Le reazioni indesiderate più comunemente riportate durante i primi 3 mesi in studi clinici controllati sono stati cefalea, infezioni delle vie aeree superiori, nasofaringite, diarrea, nausea e ipertensione (vedere Tabella 6, Reazioni avverse da farmaci [ADR] sulla base della durata di tutti gli studi).

La percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni indesiderate durante i primi 3 mesi degli studi in doppio cieco, controllati con placebo o con MTX, è stata del 3,8% per i pazienti che assumevano tofacitinib. Le infezioni più comuni che hanno determinato l'interruzione della terapia sono state herpes zoster e polmonite.

Artrite psoriasica

Nel complesso, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti con PsA attiva trattati con tofacitinib è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato nei pazienti con AR trattati con tofacitinib.

Colite ulcerosa

Le reazioni avverse riportate più comunemente nei pazienti che hanno ricevuto tofacitinib 10mg due volte al giorno negli studi di induzione sono state cefalea, nasofaringite, nausea e artralgia.

Negli studi di induzione e mantenimento, in tutti i gruppi di trattamento con tofacitinib e placebo, le categorie più comuni di reazioni avverse gravi sono state patologie e infezioni gastrointestinali e la reazione avversa grave più comune è stata il peggioramento della CU.

Complessivamente, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da CU trattati con tofacitinib era coerente con il profilo di sicurezza di tofacitinib nell'indicazione dell'AR.

Tabella delle reazioni indesiderate

Le ADR elencate nella tabella sottostante provengono da studi clinici su pazienti affetti da AR, PsA e CU e vengono presentate in base alla Classificazione per sistemi e organi (SOC - *System Organ Class*) e le categorie di frequenza, definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) molto raro ($< 1/10.000$) o non note (non possono essere stimate dai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella6: Reazioni avverse da farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$	Non note (non possono essere stimate dai dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni	Polmonite Influenza Herpes zoster Infezione delle vie urinarie Sinusite Bronchite Nasofaringite Faringite	Tubercolosi Diverticolite Pielonefrite Cellulite Herpes simplex virale Gastroenterite virale Infezione virale	Sepsi Urosepsi Tubercolosi disseminata Fascite necrotizzante Batteriemia Batteriemia stafilococcica Polmonite da <i>Pneumocystis jirovecii</i> Polmonite pneumococcica Polmonite batterica Encefalite Infezione da micobatteri atipici Infezione da citomegalovirus Artrite batterica	Tubercolosi del sistema nervoso centrale Meningite criptococcica Infezione da <i>Mycobacterium avium complex</i>	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumori cutanei non-melanoma			
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Leucopenia Linfopenia Neutropenia			
Disturbi del sistema immunitario					Ipersensibilità ai farmaci * Angioedema * Orticaria *

Classificazione per sistemi e organi	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non note (non possono essere stimate dai dati disponibili)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Dislipidemia Iperlipidemia Disidratazione			
Disturbi psichiatrici		Insonnia			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Parestesia			
Patologie vascolari	Ipertensione				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Dispnea Congestione sinusale			
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale Vomito Diarrea Nausea Gastrite Dispepsia				
Patologie epatobiliari		Steatosi epatica			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Eritema Prurito			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Dolore muscoloscheletrico Rigonfiamento articolare Tendinite			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Edema periferico Affaticamento				

Classificazione per sistemi e organi	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non note (non possono essere stimate dai dati disponibili)
Esami diagnostici	Aumento della creatinfosfochinasi ematica	Aumento degli enzimi epatici Aumento delle transaminasi Alterazione dei test di funzionalità epatica Aumento della gamma glutamil-transferasi Aumento della creatinina ematica Aumento della colesterolemia Aumento delle lipoproteine a bassa densità Aumento di peso			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Distorsione di legamento Stiramento muscolare			

* Segnalazioni spontanee

Descrizione di reazioni indesiderate specifiche

Infezioni generali

Artrite reumatoide

In studi clinici di Fase 3 controllati, i tassi di infezioni oltre 0-3 mesi nei gruppi di tofacitinib in monoterapia 5 mg due volte al giorno (616 pazienti totali) e 10 mg due volte al giorno (642 pazienti totali) sono stati rispettivamente del 16,2% (100 pazienti) e del 17,9% (115 pazienti), paragonati al 18,9% (23 pazienti) nel gruppo placebo (122 pazienti totali). In studi clinici di Fase 3 controllati con DMARD di fondo, i tassi di infezioni oltre 0-3 mesi nel gruppo tofacitinib più DMARD 5 mg due volte al giorno (973 pazienti totali) e 10 mg due volte al giorno (969 pazienti totali) sono stati rispettivamente del 21,3% (207 pazienti) e del 21,8% (211 pazienti), in confronto al 18,4% (103 pazienti) nel gruppo placebo più DMARD (559 pazienti totali).

Le infezioni più comunemente riportate sono state infezioni delle vie aeree superiori e nasofaringite (3,7% e 3,2%, rispettivamente).

Il tasso di incidenza globale delle infezioni con tofacitinib nella popolazione totale esposta per la sicurezza a lungo termine (4.867 pazienti totali) è stata di 46,1 pazienti con eventi per 100 pazienti-anno (43,8 e 47,2 pazienti con eventi per 5 mg e 10 mg due volte al giorno, rispettivamente). Per i pazienti (1.750 totali) in monoterapia, i tassi sono stati 48,9 e 41,9 pazienti con eventi per 100 pazienti-anno per 5 mg e 10 mg due volte al giorno, rispettivamente. Per i

pazienti (3.117 totali) con DMARD di fondo, i tassi sono state 41,0 e 50,3 pazienti con eventi per 100 pazienti-anno per 5 mg e 10 mg due volte al giorno, rispettivamente.

Colite ulcerosa

Negli studi di induzione randomizzati di fase 2/3 a 8 settimane, le percentuali di pazienti con infezioni sono state del 21,1% (198 pazienti) nel gruppo che assumeva tofacitinib 10 mg due volte al giorno rispetto al 15,2% (43 pazienti) nel gruppo placebo. Nello studio randomizzato di mantenimento di fase 3 a 52 settimane, la percentuale di pazienti con infezioni è stata del 35,9% (71 pazienti) nel gruppo che assumeva tofacitinib 5 mg due volte al giorno e del 39,8% (78 pazienti) nel gruppo che assumeva tofacitinib 10 mg due volte al giorno, rispetto al 24,2% (48 pazienti) nel gruppo placebo.

Durante l'intera durata del trattamento con tofacitinib, l'infezione più comunemente riportata è stata la nasofaringite, che si è verificata nel 18,2% dei pazienti (211 pazienti).

Durante l'intera durata del trattamento con tofacitinib, il tasso di incidenza complessivo delle infezioni era di 60,3 eventi per 100 anni paziente (che coinvolgono il 49,4% dei pazienti, per un totale di 572 pazienti).

Infezioni gravi

Artrite reumatoide

Negli studi clinici controllati della durata di 6 mesi e 24 mesi, il tasso di infezioni gravi nel gruppo di tofacitinib in monoterapia 5 mg due volte al giorno, è stato di 1,7 pazienti con eventi per 100 pazienti-anno. Nel gruppo di tofacitinib in monoterapia 10 mg due volte al giorno, il tasso è stato di 1,6 pazienti con eventi per 100 pazienti-anno, di 0 eventi per 100 pazienti-anno per il gruppo placebo e di 1,9 pazienti con eventi per 100 pazienti-anno per il gruppo MTX.

Negli studi della durata di 6, 12 o 24 mesi, i tassi di infezioni gravi nei gruppi di tofacitinib 5mg due volte al giorno e 10 mg due volte al giorno, associato a DMARD, sono stati rispettivamente di 3,6 e 3,4 pazienti con eventi per 100 pazienti-anno, in confronto a 1,7 pazienti con eventi per 100 pazienti-anno nel gruppo placebo più DMARD.

Nella popolazione totale esposta per la sicurezza a lungo termine, i tassi globali di infezioni gravi sono stati di 2,4 e 3,0 pazienti con eventi per 100 pazienti-anno per i gruppi di tofacitinib 5 mg e 10 mg due volte al giorno, rispettivamente. Le infezioni gravi più comuni comprendono polmonite, herpes zoster, infezione delle vie urinarie, cellulite, gastroenterite e diverticolite. Sono stati riportati casi di infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Colite ulcerosa

I tassi di incidenza e i tipi di infezioni gravi negli studi clinici sulla CU sono stati generalmente simili a quelli riportati negli studi clinici sull'AR in gruppi trattati in monoterapia con tofacitinib.

Infezioni gravi negli anziani

Dei 4.271 pazienti arruolati negli Studi I-VI (vedere paragrafo 5.1) sull'AR, 608 pazienti affetti da AR in totale avevano un'età pari o superiore a 65 anni, tra cui 85 pazienti con età pari o superiore a 75 anni. La frequenza di infezioni gravi tra i pazienti trattati con tofacitinib di età pari o superiore a 65 anni è stata superiore rispetto a quella tra pazienti di età inferiore a 65 anni (4,8 per 100 pazienti-anno rispetto a 2,4 per 100 pazienti-anno).

Poiché vi è una maggiore incidenza di infezioni nella popolazione anziana in generale, si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Riattivazione virale

I pazienti trattati con tofacitinib giapponesi o coreani o i pazienti con AR di lunga durata, che hanno assunto precedentemente due o più DMARD biologici o i pazienti con una ALC inferiore a 1.000 cellule/mm³ o i pazienti trattati con 10 mg due volte al giorno possono presentare un rischio aumentato di herpes zoster (vedere paragrafo 4.4).

Test di laboratorio

Linfociti

Negli studi clinici controllati sull'AR, si sono verificate diminuzioni confermate della ALC al di sotto di 500 cellule/mm³ nello 0,3% dei pazienti, e valori di ALC compresi tra 500 e 750 cellule/mm³ nell'1,9% dei pazienti, per le dosi combinate di 5 mg due volte al giorno e 10 mg due volte al giorno.

Nella popolazione con AR di sicurezza a lungo termine, si sono verificate diminuzioni confermate della ALC al di sotto di 500 cellule/mm³ nell'1,3% dei pazienti, e valori di ALC compresi tra 500 e 750 cellule/mm³ nell'8,4% dei pazienti, per le dosi combinate di 5 mg due volte al giorno e 10 mg due volte al giorno. ALC confermate inferiori a 750 cellule/mm³ sono state associate ad un aumento dell'incidenza di infezioni gravi (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici sulla CU, le variazioni di ALC osservate con il trattamento con tofacitinib erano simili alle variazioni osservate negli studi clinici sull'AR.

Neutrofili

Negli studi clinici controllati sull'AR, si sono verificate diminuzioni confermate nell'ANC al di sotto di 1.000 cellule/mm³ nello 0,08% dei pazienti per le dosi combinate di 5 mg due volte al giorno e 10 mg due volte al giorno. Non sono state osservate diminuzioni confermate dell'ANC al di sotto di 500 cellule/mm³ in nessun gruppo di trattamento. Non è stata individuata una relazione chiara tra la neutropenia e la comparsa di infezioni gravi.

Nella popolazione con AR di sicurezza a lungo termine, l'andamento e l'incidenza delle diminuzioni confermate nella ANC sono rimasti in linea con quanto è stato osservato negli studi clinici controllati (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici sulla CU, le variazioni di ANC osservate con il trattamento con tofacitinib erano simili alle variazioni osservate negli studi clinici sull'AR.

Test degli enzimi epatici

Nei pazienti con AR sono stati osservati raramente aumenti confermati degli enzimi epatici maggiori di 3 volte il limite superiore del valore normale (3x ULN). In tali pazienti che hanno presentato un aumento degli enzimi epatici, una modifica del regime di trattamento, come la riduzione della dose di DMARD concomitante, l'interruzione di tofacitinib o la riduzione della dose di tofacitinib, ha portato alla diminuzione o alla normalizzazione degli enzimi epatici.

Nella parte controllata dello studio di Fase 3 in monoterapia (0-3 mesi) sull'AR, (studio I, vedere paragrafo 5.1), sono stati osservati innalzamenti dell'ALT superiori a 3 volte l'ULN nell'1,65%, 0,41% e 0% dei pazienti trattati rispettivamente con placebo, tofacitinib 5 mg e 10 mg due volte al giorno. In questo studio, sono stati osservati innalzamenti dell'AST superiori a 3 volte l'ULN nell'1,65%, 0,41% e 0% dei pazienti trattati rispettivamente con placebo, tofacitinib 5 mg e 10 mg due volte al giorno.

Nello studio di Fase 3 in monoterapia (0-24 mesi) sull'AR, (studio VI, vedere paragrafo 5.1), sono stati osservati innalzamenti dell'ALT superiori a 3 volte l'ULN nel 7,1%, 3,0% e 3,0% dei pazienti trattati rispettivamente con MTX, tofacitinib 5 mg e 10 mg due volte al giorno. In questo studio, sono stati osservati innalzamenti dell'AST superiori a 3 volte l'ULN nel 3,3%, 1,6% e 1,5% dei pazienti trattati rispettivamente con MTX, tofacitinib 5 mg e 10 mg due volte al giorno.

Nella parte controllata degli studi di Fase 3 sull'AR con DMARD di fondo (0-3 mesi), (Studio II-V, vedere paragrafo 5.1), sono stati osservati innalzamenti dell'ALT superiori a 3 volte l'ULN nello 0,9%, 1,24% e 1,14% dei pazienti trattati rispettivamente con placebo, tofacitinib 5 mg e 10 mg due volte al giorno. In questi studi, sono stati osservati innalzamenti dell'AST superiori a 3 volte l'ULN nello 0,72%, 0,5% e 0,31% dei pazienti trattati rispettivamente con placebo, tofacitinib 5 mg e 10 mg due volte al giorno.

Negli studi di estensione a lungo termine sull'AR, in monoterapia, sono stati osservati innalzamenti dell'ALT superiori a 3 volte l'ULN nell'1,1% e 1,4% dei pazienti trattati rispettivamente con tofacitinib 5 mg e 10 mg due volte al giorno. Innalzamenti dell'AST superiori a 3 volte l'ULN sono stati osservati in <1,0% in entrambi i gruppi tofacitinib 5 mg e 10 mg due volte al giorno.

Negli studi di estensione a lungo termine sull'AR con DMARD di fondo sono stati osservati innalzamenti dell'ALT superiori a 3 volte l'ULN nell'1,8% e 1,6% dei pazienti trattati rispettivamente con tofacitinib 5 mg e 10 mg due volte al giorno. Innalzamenti dell'AST superiori a 3 volte l'ULN sono stati osservati in < 1,0% in entrambi i gruppi tofacitinib 5 mg e 10 mg due volte al giorno.

Negli studi clinici sulla CU, le variazioni nei test degli enzimi epatici osservate con il trattamento con tofacitinib sono simili alle variazioni osservate negli studi clinici sull'AR.

Lipidi

Gli innalzamenti dei parametri lipidici (colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi) sono stati valutati inizialmente 1 mese dopo l'inizio di tofacitinib negli studi clinici controllati in doppio cieco di AR. In questo punto temporale sono stati osservati aumenti, successivamente stabilizzati.

Di seguito sono riepilogate le variazioni dei parametri lipidici rispetto al basale, fino alla fine dello studio (6-24 mesi) negli studi clinici controllati in AR:

- Il colesterolo LDL medio è aumentato del 15% nel braccio di tofacitinib 5 mg due volte al giorno e del 20% nel braccio di tofacitinib 10 mg due volte al giorno al mese 12, ed è aumentato del 16% nel braccio di tofacitinib 5 mg due volte al giorno e del 19% nel braccio di tofacitinib 10 mg due volte al giorno al mese 24.
- Il colesterolo HDL medio è aumentato del 17% nel braccio di tofacitinib 5 mg due volte al giorno e del 18% nel braccio di tofacitinib 10 mg due volte al giorno al mese 12, ed è aumentato del 19% nel braccio di tofacitinib 5 mg due volte al giorno e del 20% nel braccio di tofacitinib 10 mg due volte al giorno al mese 24.

Al momento dell'interruzione del trattamento con tofacitinib, i livelli di lipidi sono tornati ai valori basali.

I rapporti di colesterolo LDL/colesterolo HDL medi e i rapporti di apolipoproteina B (ApoB)/ApoA1 sono rimasti sostanzialmente invariati nei pazienti trattati con tofacitinib.

In uno studio clinico controllato sull'AR, l'innalzamento di colesterolo LDL e ApoB è sceso ai livelli pretrattamento in risposta alla terapia con statine.

Nelle popolazioni con AR di sicurezza a lungo termine, l'innalzamento dei parametri lipidici è rimasto in linea con ciò che è stato osservato negli studi clinici controllati.

Negli studi clinici sulla CU, le variazioni nei lipidi osservate con il trattamento con tofacitinib erano simili alle variazioni osservate negli studi clinici sull'AR.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per segni e sintomi di reazioni avverse. Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con tofacitinib. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

I dati farmacocinetici, fino ad una singola dose di 100 mg, in volontari sani indicano che oltre il 95% della dose somministrata dovrebbe essere eliminata entro 24 ore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categorie farmacoterapeutiche: Immunosoppressori, Immunosoppressori selettivi; codice ATC: L04AA29

Meccanismo d'azione

Tofacitinib è un potente e selettivo inibitore della famiglia delle JAK. In saggi enzimatici, tofacitinib inibisce JAK1, JAK2, JAK3 e in misura minore Tyk2. Al contrario, tofacitinib ha un alto grado di selettività verso altre chinasi nel genoma umano. Nelle cellule umane, tofacitinib inibisce preferenzialmente la trasduzione del segnale mediata da recettori eterodimerici delle citochine che si associano con JAK3 e/o JAK1 con una selettività funzionale su recettori delle citochine che trasducono attraverso coppie di JAK2. L'inibizione di JAK1 e JAK3 ad opera di tofacitinib riduce il segnale di interleuchine (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) e di interferoni di tipo I e tipo II, che determinerà la modulazione della risposta immunitaria ed infiammatoria.

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti con AR, il trattamento fino a 6 mesi con tofacitinib è stato associato a riduzioni dose-dipendenti delle cellule natural killer (NK) circolanti CD16/56+, con riduzioni massime stimate che si verificano circa 8-10 settimane dopo l'inizio della terapia. Queste variazioni generalmente si sono risolte entro 2-6 settimane dopo la sospensione del trattamento. Il trattamento con tofacitinib è stato associato ad un aumento dose-dipendente della conta dei linfociti B. Le variazioni della conta dei linfociti T circolanti e delle sottopopolazioni di linfociti T (CD3+, CD4+ e CD8+) sono risultate minime e non costanti.

Dopo il trattamento a lungo termine (durata mediana del trattamento con tofacitinib di circa 5 anni), le conte di CD4+ e CD8+ hanno mostrato una riduzione mediana rispettivamente del 28% e 27%, rispetto al basale. A differenza della riduzione osservata dopo la somministrazione a breve termine, la conta delle cellule natural killer CD16/56+ ha mostrato un aumento mediano del 73% rispetto al basale. La conta dei linfociti B CD19+ non ha mostrato ulteriori incrementi dopo il trattamento con tofacitinib a lungo termine. Tutte queste variazioni nelle sottopopolazioni linfocitarie sono tornate al valore basale dopo l'interruzione temporanea del trattamento. Non c'è stata alcuna evidenza di una relazione tra infezioni gravi o opportunistiche o herpes zoster e conta delle sottopopolazioni linfocitarie (vedere paragrafo 4.2 per il monitoraggio della conta assoluta linfocitaria).

Le variazioni nei livelli sierici totali di IgG, IgM e IgA nel corso di una somministrazione di 6 mesi di tofacitinib in pazienti con AR sono risultate minime, non dose-dipendenti e simili a quelle osservate con il placebo, e ciò indica una mancanza di soppressione umorale sistemica.

Dopo il trattamento con tofacitinib in pazienti affetti da AR, sono state osservate rapide diminuzioni della proteina C-reattiva (CRP – *C-reactive protein*) sierica, mantenute durante tutto il periodo di somministrazione. Le variazioni della CRP osservate con il trattamento con tofacitinib non si annullano completamente entro 2 settimane dopo la sospensione, indicando una maggiore durata dell'attività farmacodinamica rispetto all'emivita.

Studi sui vaccini

In uno studio clinico controllato di pazienti con AR che hanno iniziato il trattamento con tofacitinib 10 mg due volte al giorno o con placebo, il numero di soggetti che rispondono al vaccino anti-influenzale è stato simile in entrambi i gruppi: tofacitinib (57%) e placebo (62%). Per il vaccino pneumococcico polisaccaridico, il numero di responder è stato il seguente: 32% nei pazienti trattati sia con tofacitinib che con MTX; 62% per tofacitinib in monoterapia; 62% per MTX in monoterapia; e 77% per il placebo. Il significato clinico di ciò è sconosciuto; tuttavia, risultati simili sono stati ottenuti in uno studio separato sui vaccini anti-influenzale e anti-pneumococcico polisaccaridico in pazienti che hanno ricevuto tofacitinib 10 mg due volte al giorno a lungo termine.

Uno studio controllato è stato condotto in pazienti con AR con MTX di fondo immunizzati con un vaccino vivo a virus attenuato (Zostavax[®]) 2 o 3 settimane prima di iniziare un trattamento di 12 settimane con tofacitinib 5 mg due volte al giorno o con placebo. E' stata riscontrata evidenza di risposte umorali e cellule-mediate contro il virus VZV nei pazienti trattati sia con tofacitinib sia con placebo a 6 settimane. Queste risposte sono risultate simili a quelle osservate in volontari sani di età pari e superiore a 50 anni. Un paziente senza una precedente storia di infezione da varicella e assenza di anticorpi anti-varicella al basale ha presentato la diffusione del ceppo del vaccino della varicella 16 giorni dopo la vaccinazione. tofacitinib è stato interrotto e il paziente è guarito dopo il trattamento con dosi standard di farmaci antivirali. Questo paziente ha successivamente manifestato una risposta forte, sebbene ritardata, umorale e cellulare al vaccino (vedere paragrafo 4.4).

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide

L'efficacia e la sicurezza di tofacitinib sono state valutate in 6 studi multicentrici controllati in doppio cieco randomizzati in pazienti di età superiore a 18 anni con AR attiva diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR). La Tabella 7 fornisce informazioni riguardanti il disegno dello studio e le caratteristiche della popolazione.

Tabella 7: Studi clinici di Fase 3 di Tofacitinib 5 e 10 mg due volte al giorno in pazienti con AR

Studi	Studio I (ORAL Solo)	Studio II (ORAL Sync)	Studio III (ORAL Standard)	Studio IV (ORAL Scan)	Studio V (ORAL Step)	Studio VI (ORAL Start)
Popolazione	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naïve ^a
Controllo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX
Trattamento di fondo	Nessuno ^b	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Nessuno ^b

Studi	Studio I (ORAL Solo)	Studio II (ORAL Sync)	Studio III (ORAL Standard)	Studio IV (ORAL Scan)	Studio V (ORAL Step)	Studio VI (ORAL Start)
Caratteristiche principali	Monoterapia	Vari csDMARD	Controllo attivo (adalimumab)	Raggi X	TNFi-IR	Monoterapia, comparatore attivo (MTX), raggi X
Numero di pazienti trattati	610	792	717	797	399	956
Durata totale dello studio	6 mesi	1 anno	1 anno	2 anni	6 mesi	2 anni
Endpoint di efficacia co-primari ^c	Mese 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Mese 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Mese 3: HAQ-DI	Mese 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Mese 3: HAQ-DI	Mese 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 Mese 3: HAQ-DI	Mese 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Mese 6: mTSS ACR70
Tempo di passaggio diagnostico dal placebo a tofacitinib 5 mg due volte al giorno	Mese 3	Mese 6 (i soggetti del gruppo placebo con miglioramento < 20% nella conta delle articolazioni tumefatte e dolenti sono passati a tofacitinib al Mese 3)			Mese 3	N/A

^a ≤ 3 dosi settimanali (MTX-naïve).

^b Sono stati consentiti antimalarici.

^c Endpoint co-primari come segue: variazione media dal basale in mTSS; percentuale di soggetti che hanno raggiunto ACR20 o ACR70; variazione media dal basale in HAQ-DI; percentuale di soggetti che hanno raggiunto un DAS28-4(ESR) < 2,6 (remissione).

mTSS = Total Sharp Score modificato, ACR20(70) = miglioramento ≥ 20% (≥ 70%) American College of Rheumatology, DAS28 = Disease Activity Score 28 articolazioni, ESR = velocità di eritrosedimentazione, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index, DMARD = farmaci antireumatici modificanti la malattia, IR = responder inadeguato, csDMARD = DMARD sintetico convenzionale, TNFi = inibitore del fattore di necrosi tumorale, N/A = non applicabile

Risposta clinica

Risposta ACR

Le percentuali di pazienti trattati con tofacitinib che hanno raggiunto risposte ACR20, ACR50 e ACR70 negli Studi ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step e ORAL Start sono riportate nella Tabella 8. In tutti gli studi, i pazienti trattati con tofacitinib 5 mg o 10 mg due volte al giorno hanno presentato tassi di risposta ACR20, ACR50 e ACR70 statisticamente significativi al Mese 3 e al Mese 6 rispetto ai pazienti trattati con placebo (o versus MTX nello studio ORAL Start).

L'effetto del trattamento è stato simile nei pazienti, indipendentemente dallo stato del fattore reumatoide e da età, sesso, etnia o stato della malattia. Il tempo di comparsa dell'effetto è stato rapido (già alla settimana 2 negli studi ORAL Solo, ORAL Sync e ORAL Step) e l'entità della risposta ha continuato a migliorare con la durata del trattamento. Come per la risposta globale ACR nei pazienti trattati con tofacitinib 5 mg o 10 mg due volte al giorno, ciascuno dei componenti della risposta ACR è analogamente migliorato rispetto al basale tra cui: conta delle articolazioni dolenti e tumefatte; valutazione globale del paziente e del medico; punteggi

dell'indice di disabilità; valutazione del dolore e CRP rispetto ai pazienti trattati con placebo più MTX o altri DMARD in tutti gli studi.

Tabella 8: Percentuale (%) di pazienti con una risposta ACR

ORAL Solo: Responder inadeguati a DMARD					
Endpoint	Tempo	Placebo N=122	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno in Monoterapia N=241	Tofacitinib 10 mg due volte al giorno in Monoterapia N=243	
ACR20	Mese 3	26	60***	65***	
	Mese 6	N/A	69	71	
ACR50	Mese 3	12	31***	37***	
	Mese 6	N/A	42	47	
ACR70	Mese 3	6	15*	20***	
	Mese 6	N/A	22	29	
ORAL Sync: Responder inadeguati a DMARD					
Endpoint	Tempo	Placebo + DMARD N=158	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno + DMARD N=312	Tofacitinib 10 mg due volte al giorno + DMARD N=315	
ACR20	Mese 3	27	56***	63***	
	Mese 6	31	53***	57***	
	Mese 12	N/A	51	56	
ACR50	Mese 3	9	27***	33***	
	Mese 6	13	34***	36***	
	Mese 12	N/A	33	42	
ACR70	Mese 3	2	8**	14***	
	Mese 6	3	13***	16***	
	Mese 12	N/A	19	25	
ORAL Standard: Responder inadeguati a MTX					
Endpoint	Tempo	Placebo N=105	Tofacitinib due volte al giorno + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX N=199
ACR20			5 mg N=198	10 mg N=197	
	Mese 3	26	59***	57***	56***
	Mese 6	28	51***	51***	46**
ACR50	Mese 12	N/A	48	49	48
	Mese 3	7	33***	27***	24***
	Mese 6	12	36***	34***	27**
ACR70	Mese 12	N/A	36	36	33
	Mese 3	2	12**	15***	9*
	Mese 6	2	19***	21***	9*
	Mese 12	N/A	22	23	17
ORAL Scan: Responder inadeguati a MTX					
Endpoint	Tempo	Placebo + MTX N=156	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno + MTX N=316	Tofacitinib 10 mg due volte al giorno + MTX N=309	
ACR20	Mese 3	27	55***	66***	
	Mese 6	25	50***	62***	
	Mese 12	N/A	47	55	
	Mese 24	N/A	40	50	
ACR50	Mese 3	8	28***	36***	

	Mese 6	8	32***	44***
	Mese 12	N/A	32	39
	Mese 24	N/A	28	40
ACR70	Mese 3	3	10**	17***
	Mese 6	1	14***	22***
	Mese 12	N/A	18	27
	Mese 24	N/A	17	26
ORAL Step: Responder inadeguati a inibitore TNF				
Endpoint	Tempo	Placebo + MTX N=132	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno + MTX N=133	Tofacitinib 10 mg due volte al giorno + MTX N=134
ACR20	Mese 3	24	41*	48***
	Mese 6	N/A	51	54
ACR50	Mese 3	8	26***	28***
	Mese 6	N/A	37	30
ACR70	Mese 3	2	14***	10*
	Mese 6	N/A	16	16
ORAL Start: MTX-naïve				
Endpoint	Tempo	MTX N=184	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno in Monoterapia N=370	Tofacitinib 10 mg due volte al giorno in Monoterapia N=394
ACR20	Mese 3	52	69***	77***
	Mese 6	51	71***	75***
	Mese 12	51	67**	71***
	Mese 24	42	63***	64***
ACR50	Mese 3	20	40***	49***
	Mese 6	27	46***	56***
	Mese 12	33	49**	55***
	Mese 24	28	48***	49***
ACR70	Mese 3	5	20***	26***
	Mese 6	12	25***	37***
	Mese 12	15	28**	38***
	Mese 24	15	34***	37***

* p < 0,05; ** p < 0,001; ***P < 0,0001 rispetto al placebo (rispetto a MTX in ORAL Start),
QOW = ogni due settimane, N = numero di soggetti analizzati, ACR20/50/70 = miglioramento ≥ 20, 50,
70% American College of Rheumatology, N/A = non applicabile.

Risposta DAS28-4(ESR)

I pazienti negli studi di Fase 3 hanno presentato un Disease Activity Score (DAS28-4[ESR]) medio di 6,1-6,7 al basale. Al Mese 3, sono state osservate riduzioni significative nel DAS28-4(ESR) verso il basale (miglioramento medio) di 1,8-2,0 e 1,9-2,2 nei pazienti trattati rispettivamente con le dosi di 5 mg e 10 mg due volte al giorno, rispetto ai pazienti trattati con placebo (0,7-1,1). La percentuale di pazienti che hanno raggiunto una remissione clinica DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) negli studi ORAL Step, ORAL Sync, and ORAL Standard è mostrata nella Tabella 9.

Tabella 9: Numero (%) di soggetti che hanno raggiunto una remissione DAS28-4(ESR) < 2,6 ai Mesi 3 e 6

	Punto temporale	N	%
ORAL Step: Responder inadeguati a inibitore TNF			
Tofacitinib 5 mg due volte al giorno + MTX	Mese 3	133	6
Tofacitinib 10 mg due volte al giorno + MTX	Mese 3	134	8*
Placebo + MTX	Mese 3	132	2
ORAL Sync : Responder inadeguati a DMARD			
Tofacitinib 5 mg due volte al giorno	Mese 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg due volte al giorno	Mese 6	315	11***
Placebo	Mese 6	158	3
ORAL Standard: Responder inadeguati a MTX			
Tofacitinib 5 mg due volte al giorno + MTX	Mese 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg due volte al giorno + MTX	Mese 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC QOW + MTX	Mese 6	199	6*
Placebo + MTX	Mese 6	105	1

*p < 0,05; ***p < 0,0001 rispetto al placebo, SC= sottocutaneo, QOW= ogni due settimane, N= numero di soggetti analizzati, DAS28= Disease Activity Scale 28 articolazioni, ESR= velocità di eritrosedimentazione.

Risposta radiografica

Negli studi ORAL Scan e ORAL Start, l'inibizione della progressione del danno strutturale alle articolazioni è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione media rispetto al basale in mTSS e suoi componenti, punteggio di erosione e punteggio di restringimento dello spazio articolare (JSN – *Joint Space Narrowing*), ai mesi 6 e 12.

Nello studio ORAL Scan, tofacitinib 10 mg due volte al giorno più MTX di fondo ha determinato un'inibizione significativamente maggiore della progressione del danno strutturale rispetto al placebo più MTX ai mesi 6 e 12. Quando è stato somministrato ad un dosaggio di 5 mg due volte al giorno, tofacitinib più MTX ha mostrato effetti simili sulla progressione media del danno strutturale (non statisticamente significativi). Le analisi di erosione e punteggi JSN sono risultate coerenti con i risultati complessivi.

Nel gruppo placebo più MTX, il 78% dei pazienti non ha manifestato alcuna progressione radiografica (variazione mTSS minore o uguale a 0,5) al Mese 6 nei confronti di, rispettivamente, l'89% e l'87% dei pazienti trattati con tofacitinib 5 mg o 10 mg (più MTX) due volte al giorno, (entrambi significativi rispetto al gruppo trattato con placebo più MTX).

Nello studio ORAL Start, tofacitinib in monoterapia ha determinato un'inibizione della progressione del danno strutturale significativamente superiore rispetto a MTX al Mese 6 e 12 come indicato nella Tabella 10, che è stata mantenuta anche al Mese 24. Le analisi di erosione e punteggi JSN sono risultate coerenti con i risultati complessivi.

Nel gruppo MTX, il 70% dei pazienti non ha manifestato alcuna progressione radiografica al Mese 6 rispetto all'83% e al 90% dei pazienti trattati rispettivamente con tofacitinib 5 mg o 10 mg due volte al giorno, entrambi significativi verso MTX.

Tabella 10: Variazioni radiografiche ai Mesi 6 e 12

ORAL Scan: Responder inadeguati a MTX					
	Placebo + MTX N=139 Media (SD)^a	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno + MTX N=277 Media (SD)^a	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno + MTX Differenza media dal placebo^b (IC)	Tofacitinib 10 mg due volte al giorno + MTX N=290 Media (SD)^a	Tofacitinib 10 mg due volte al giorno + MTX Differenza media dal placebo^b (IC)
mTSS ^c Basale Mese 6 Mese 12	33 (42) 0,5 (2,0) 1,0 (3,9)	31 (48) 0,1 (1,7) 0,3 (3,0)	- -0,3 (-0,7, 0,0) -0,6 (-1,3, 0,0)	37 (54) 0,1 (2,0) 0,1 (2,9)	- -0,4 (-0,8, 0,0) -0,9 (-1,5, -0,2)
ORAL Start: MTX-naïve					
	MTX N=168 Media (SD)^a	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno N=344 Media (SD)^a	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno Differenza media da MTX^d (IC)	Tofacitinib 10 mg due volte al giorno N=368 Media (SD)^a	Tofacitinib 10 mg due volte al giorno Differenza media da MTX^d (IC)
mTSS ^c Basale Mese 6 Mese 12	16 (29) 0,9 (2,7) 1,3 (3,7)	20 (41) 0,2 (2,3) 0,4 (3,0)	- -0,7 (-1,0, -0,3) -0,9 (-1,4, -0,4)	19 (39) 0,0 (1,2) 0,0 (1,5)	- -0,8 (-1,2, -0,4) -1,3 (-1,8, -0,8)

^aSD = Deviazione standard

^bDifferenza tra le medie dei minimi quadrati tofacitinib meno placebo (95% IC = 95% intervallo di confidenza)

^cI dati al Mese 6 e Mese 12 sono la variazione media dal basale

^dDifferenza tra le medie dei minimi quadrati tofacitinib meno MTX (95% IC = 95% intervallo di confidenza)

Impatti sulla funzionalità fisica e risultati sullo stato di salute

Tofacitinib, da solo o in combinazione con MTX, ha determinato miglioramenti della funzionalità fisica, misurata con l' HAQ-DI. I pazienti che ricevono tofacitinib 5 mg o 10 mg due volte al giorno hanno presentato un miglioramento delle funzioni fisiche rispetto al basale significativamente superiore rispetto al placebo, al Mese 3 (studi ORAL Solo, ORAL Sync,

ORAL Standard e ORAL Step) e al Mese 6 (studi ORAL Sync e ORAL Standard). I pazienti trattati con tofacitinib 5 mg o 10 mg due volte al giorno hanno presentato un miglioramento significativamente superiore nelle funzionalità fisiche rispetto al placebo già dalla settimana 2 negli studi ORAL Solo e ORAL Sync. Le variazioni verso il basale di HAQ-DI negli studi ORAL Standard, ORAL Step e ORAL Sync sono riportate nella Tabella 11.

Tabella 11: Variazione media LS dal basale della HAQ-DI al Mese 3

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno + MTX	Tofacitinib 10 mg due volte al giorno + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: Responder inadeguati a MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Responder inadeguati a inibitore TNF			
N=118	N=117	N=125	N/A
-0,18	-0,43***	-0,46***	N/A
Placebo + DMARD	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno + DMARD	Tofacitinib 10 mg due volte al giorno + DMARD	
ORAL Sync: Responder inadeguati a DMARD			
N=147	N=292	N=292	N/A
-0,21	-0,46***	-0,56***	N/A

*** p<0,0001, Tofacitinib vs. placebo + MTX, LS = minimi quadrati, N = numero di pazienti, QOW = ogni due settimane, N/A = non applicabile, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index

La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata attraverso lo *Short Form Health Survey* (SF-36). I pazienti trattati con tofacitinib 5 mg o 10 mg due volte al giorno hanno presentato un miglioramento significativamente superiore verso il basale rispetto al placebo in tutti gli 8 domini, nonché nei punteggi *Physical Component Summary* e *Mental Component Summary* al Mese 3 negli studi ORAL Solo, ORAL Scan e ORAL Step. Nello studio ORAL Scan, i miglioramenti di SF-36 medi si sono mantenuti per 12 mesi nei pazienti trattati con tofacitinib.

Il miglioramento relativo all'affaticamento è stato valutato mediante la scala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) al Mese 3 in tutti gli studi. I pazienti che hanno assunto tofacitinib 5 mg o 10 mg due volte al giorno hanno mostrato un miglioramento dell'affaticamento significativamente al basale rispetto al placebo in tutti e 5 gli studi. Negli studi ORAL Standard e ORAL Scan, sono stati mantenuti miglioramenti di FACIT-F medi per 12 mesi nei pazienti trattati con tofacitinib.

Il miglioramento del sonno è stato valutato utilizzando le scale riepilogative *Sleep Problems Index I e II* della scala *Medical Outcomes Study Sleep* (MOS-Sleep) al Mese 3 in tutti gli studi. I pazienti che hanno assunto tofacitinib 5 mg o 10 mg due volte al giorno hanno mostrato un miglioramento significativamente superiore al basale in entrambe le scale rispetto al placebo negli studi ORAL Sync, ORAL Standard e ORAL Scan. Negli studi ORAL Standard e ORAL Scan, sono stati mantenuti miglioramenti medi in entrambe le scale per 12 mesi nei pazienti trattati con tofacitinib.

Durata delle risposte cliniche

La durata dell'effetto è stata valutata mediante i tassi di risposta ACR20, ACR50, ACR70 negli studi di durata fino a due anni. Le variazioni medie di HAQ-DI e DAS28-4 (ESR) sono state mantenute in entrambi i gruppi di trattamento con tofacitinib fino alla fine degli studi.

La prova della persistenza dell'efficacia con il trattamento con **tofacitinib** fino a 7 anni è fornita anche dai dati in due studi di follow-up a lungo termine in aperto, uno in corso e uno completato.

Artrite psoriasica

L'efficacia e la sicurezza di tofacitinib sono state valutate in 2 studi di Fase 3 controllati con placebo in doppio cieco randomizzati in pazienti adulti con PsA attiva (≥ 3 articolazioni gonfie e ≥ 3 articolazioni doloranti). I pazienti dovevano avere psoriasi a placche attiva alla visita di screening. Per entrambi gli studi, gli endpoint primari erano il tasso di risposta ACR20 e la variazione dal basale in HAQ-DI al Mese 3.

Lo Studio PsA-I (OPAL BROADEN) ha valutato 422 pazienti che avevano precedentemente risposto in maniera inadeguata (a causa della mancanza di efficacia o intolleranza) ad un csDMARD (MTX per il 92,7% dei pazienti); il 32,7% dei pazienti in questo studio aveva una precedente risposta inadeguata a > 1 csDMARD o 1 csDMARD e un DMARD target sintetico (tsDMARD). Nello studio OPAL BROADEN non era consentito un trattamento precedente con un inibitore del TNF. Tutti i pazienti dovevano assumere 1 csDMARD concomitante; l'83,9% dei pazienti ha assunto MTX, il 9,5% dei pazienti ha assunto sulfosalazina e il 5,7% ha assunto leflunomide concomitante. La durata mediana della PsA è stata di 3,8 anni. Al basale, il 79,9% e il 56,2% dei pazienti presentavano rispettivamente entesite e dattilite. I pazienti randomizzati a tofacitinib hanno ricevuto 5 mg due volte al giorno o tofacitinib 10 mg due volte al giorno per 12 mesi. I pazienti randomizzati al placebo sono stati fatti avanzare in cieco al Mese 3 a tofacitinib 5 mg due volte al giorno o tofacitinib 10 mg due volte al giorno e hanno ricevuto il trattamento fino al Mese 12. I pazienti randomizzati ad adalimumab (braccio di controllo attivo) hanno ricevuto 40 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane per 12 mesi.

Lo studio PsA II (OPAL BEYOND) ha valutato 394 pazienti che avevano interrotto l'assunzione di un inibitore del TNF a causa della mancanza di efficacia o di intolleranza; il 36,0% aveva una precedente risposta inadeguata a > 1 DMARD biologico. Tutti i pazienti dovevano avere 1 csDMARD concomitante; il 71,6% dei pazienti ha assunto MTX, il 15,7% dei pazienti ha assunto sulfosalazina ed l'8,6% dei pazienti ha assunto leflunomide concomitante. La durata mediana della PsA è stata di 7,5 anni. Al basale, l'80,7% e il 49,2% dei pazienti presentavano rispettivamente entesite e dattilite. I pazienti randomizzati a tofacitinib hanno ricevuto 5 mg due volte al giorno o tofacitinib 10 mg due volte al giorno per 6 mesi. I pazienti randomizzati al placebo sono stati fatti avanzare in cieco al Mese 3 a tofacitinib 5 mg due volte al giorno o tofacitinib 10 mg due volte al giorno e hanno ricevuto il trattamento fino al Mese 6.

Segni e sintomi

Il trattamento con tofacitinib ha portato a miglioramenti significativi in alcuni segni e sintomi di PsA, come valutato dal criterio di risposta ACR20 rispetto al placebo al Mese 3. I risultati di efficacia per endpoint importanti valutati sono riportati nella Tabella 12.

Tabella 12: Percentuali (%) di pazienti con PsA che hanno ottenuto risposta clinica e variazione media rispetto al basale negli studi OPAL BROADEN e OPAL BEYOND

	DMARD sintetico convenzionale Responder inadeguati ^a (TNFi-Naïve)			TNFi Responder inadeguati ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Gruppo di trattamento	Placebo	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Mese 3	33%	50% ^{d,*}	52% [*]	24%	50% ^{d,***}
Mese 6	N/A	59%	64%	N/A	60%
Mese 12	N/A	68%	60%	-	-
ACR50					
Mese 3	10%	28% ^{e,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
Mese 6	N/A	38%	42%	N/A	38%
Mese 12	N/A	45%	41%	-	-
ACR70					
Mese 3	5%	17% ^{e,*}	19% [*]	10%	17%
Mese 6	N/A	18%	30%	N/A	21%
Mese 12	N/A	23%	29%	-	-
ΔLEI ^f					
Mese 3	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
Mese 6	N/A	-1,3	-1,3	N/A	-1,5
Mese 12	N/A	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
Mese 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
Mese 6	N/A	-5,2	-5,4	N/A	-6,0
Mese 12	N/A	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
Mese 3	15%	43% ^{d,***}	39% ^{**}	14%	21%
Mese 6	N/A	46%	55%	N/A	34%
Mese 12	N/A	56%	56%	-	-

^{*} p ≤ 0,05 nominale; ^{**} p < 0,001 nominale; ^{***} p < 0,0001 nominale per trattamento attivo rispetto a placebo al Mese 3.

Abbreviazioni: BSA = superficie corporea; ΔLEI = variazione dal basale del Leeds Enthesitis Index; ΔDSS = variazione dal basale del Dactylitis Severity Score; ACR20/50/70 = miglioramento ≥ 20%, 50%, 70% American College of Rheumatology; csDMARD = farmaco antireumatico modificante la malattia sintetica convenzionale; N = numero di pazienti randomizzati e trattati; N/A = non applicabile, poiché i dati per il trattamento con placebo non sono disponibili oltre il Mese 3 perché il placebo è stato passato a tofacitinib 5 mg due volte al giorno o tofacitinib 10 mg due volte al giorno; SC q2w = sottocutaneo ogni 2 settimane; TNFi = inibitore del fattore di necrosi tumorale; PASI = Psoriasis Area and Severity index; PASI75 = miglioramento ≥ 75% in PASI.

^a Risposta inadeguata ad almeno 1 csDMARD a causa di mancanza di efficacia e/o intollerabilità.

^b Risposta inadeguata ad almeno 1 TNFi a causa della mancanza di efficacia e/o intollerabilità.

^c OPAL BEYOND ha avuto una durata di 6 mesi.

^d Raggiunta una significatività statistica globalmente a p ≤ 0,05 come da procedura di test step-down prestabilita.

^e Ottenuta una significatività statistica all'interno della famiglia ACR (ACR50 e ACR70) a p ≤ 0,05 come da procedura di test step-down prestabilita.

^f Per i pazienti con punteggio al basale > 0.

^g Per i pazienti con BSA al basale ≥ 3% e PASI > 0.

I pazienti trattati BID con tofacitinib 5 mg sia naïve all'inibitore del TNF sia con risposta inadeguata all'inibitore del TNF hanno manifestato tassi di risposta ACR20 significativamente più elevati rispetto al placebo al Mese 3. La valutazione di età, sesso, razza, attività della malattia al basale e sottotipo PsA non ha identificato differenze nella risposta a tofacitinib. Il numero di

pazienti con artrite mutilante o coinvolgimento assiale era troppo piccolo per consentire una valutazione significativa. Tassi di risposta ACR20 statisticamente significativi sono stati osservati con tofacitinib 5 mg BID in entrambi gli studi già dalla Settimana 2 (prima valutazione post-basale) rispetto al placebo.

Nello studio OPAL BROADEN, la risposta Minimal Disease Activity (MDA) è stata raggiunta dal 26,2%, 25,5% e 6,7% dei pazienti trattati con tofacitinib 5 mg BID, adalimumab e placebo rispettivamente (differenza di trattamento con tofacitinib 5 mg BID dal placebo 19,5% [IC 95%: 9,9, 29,1]) al Mese 3. Nello studio OPAL BEYOND, la MDA è stata raggiunta rispettivamente dal 22,9% e dal 14,5% dei pazienti trattati con tofacitinib 5 mg BID e placebo; tuttavia, tofacitinib 5 mg BID non ha raggiunto la significatività statistica nominale (differenza di trattamento rispetto al placebo 8,4% [IC 95%: -1,0, 17,8] al Mese 3).

Risposta radiografica

Nello studio OPAL BROADEN, la progressione del danno articolare strutturale è stata valutata radiograficamente utilizzando il punteggio totale di Sharp modificato da van der Heijde (mTSS) e la percentuale di pazienti con progressione radiografica (aumento di mTSS dal basale superiore a 0,5) è stata valutata al Mese 12. Al Mese 12, il 96% e il 98% dei pazienti che ricevevano tofacitinib 5 mg due volte al giorno e adalimumab 40 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane, rispettivamente, non avevano progressione radiografica (aumento di mTSS dal basale inferiore o uguale a 0,5).

Funzione fisica e qualità della vita correlata alla salute

Il miglioramento della funzione fisica è stato misurato dall'HAQ-DI. I pazienti trattati con tofacitinib 5 mg due volte al giorno hanno dimostrato un miglioramento maggiore ($p \leq 0,05$) rispetto al basale nel funzionamento fisico rispetto al placebo al Mese 3 (vedere Tabella 13).

Tabella 13: Variazione dal basale in HAQ-DI negli studi su PsA OPAL BROADEN e OPAL BEYOND

Gruppo di trattamento	Variazione con metodo dei minimi quadrati dal basale in HAQ-DI				
	DMARD sintetico convenzionale Responder inadeguati ^a (TNFi-Naïve)			TNFi Responder inadeguati ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg due volte al giorno
N	104	107	106	131	129
Mese 3	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
Mese 6	N/A	-0,45	-0,43	N/A	-0,44
Mese 12	N/A	-0,54	-0,45	N/A	N/A

* $p \leq 0,05$ nominale; *** $p < 0,0001$ nominale per trattamento attivo rispetto a placebo al Mese 3.

Abbreviazioni: DMARD = farmaco antireumatico modificante la malattia; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; N = numero totale di pazienti nell'analisi statistica; SC q2w = per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane; TNFi = inibitore del fattore di necrosi tumorale.

^a Risposta inadeguata ad almeno un DMARD sintetico convenzionale (csDMARD) a causa di mancanza di efficacia e/o intollerabilità.

^b Risposta inadeguata ad almeno un inibitore del TNF (TNFi) a causa della mancanza di efficacia e/o intollerabilità.

^c Raggiunta una significatività statistica globalmente a $p \leq 0,05$ per la procedura di test step-down prestabilita.

Il tasso di risposta HAQ-DI (risposta definita come una diminuzione dal basale di $\geq 0,35$) al Mese 3 negli studi OPAL BROADEN e OPAL BEYOND è stato del 53% e 50% rispettivamente nei pazienti trattati con tofacitinib 5 mg due volte al giorno, del 31% e 28% rispettivamente nei pazienti trattati con placebo e del 53% nei pazienti trattati con adalimumab 40 mg per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane (solo nello studio OPAL BROADEN).

La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata con SF-36v2, l'affaticamento è stato valutato con il FACIT-F. I pazienti trattati con tofacitinib 5 mg due volte al giorno hanno mostrato un miglioramento maggiore dal basale rispetto al placebo nel dominio della funzione fisica di SF-36v2, nel punteggio di sintesi delle componenti fisiche SF-36v2 e nel punteggio FACIT-F al Mese 3 negli studi OPAL BROADEN e OPAL BEYOND ($p \leq 0,05$ nominale). I miglioramenti dal basale in SF-36v2 e FACIT-F sono stati mantenuti fino al Mese 6 (OPAL BROADEN e OPAL BEYOND) e al Mese 12 (OPAL BROADEN).

I pazienti trattati con tofacitinib 5 mg due volte al giorno hanno dimostrato un miglioramento maggiore del dolore da artrite (misurato su una scala analogica visiva 0-100) dal basale alla Settimana 2 (prima valutazione post-basale) fino al Mese 3 rispetto al placebo negli studi OPAL BROADEN e OPAL BEYOND ($p \leq 0,05$ nominale).

Colite ulcerosa

L'efficacia e la sicurezza di tofacitinib per il trattamento di pazienti adulti con CU attiva da moderata a severa (punteggio Mayo da 6 a 12 con sottopunteggio endoscopico ≥ 2 e sottopunteggio sanguinamento rettale ≥ 1) sono state valutate in 3 studi multicentrici randomizzati in doppio cieco controllati verso placebo 2 studi di induzione identici (OCTAVE Induction 1 e OCTAVE Induction 2) seguiti da 1 studio di mantenimento (OCTAVE Sustain). I pazienti arruolati avevano fallito almeno 1 terapia convenzionale, inclusi corticosteroidi, immunomodulatori e/o un inibitore del TNF. Le dosi stabili concomitanti di aminosalicilati orali e corticosteroidi (prednisone o dose giornaliera equivalente fino a 25 mg) sono state consentite con riduzione della dose di corticosteroidi fino all'interruzione obbligatoria entro 15 settimane dall'inizio dello studio di mantenimento. tofacitinib è stato somministrato in monoterapia (cioè senza l'uso concomitante di farmaci biologici e immunosoppressori) per la CU.

La Tabella 14 fornisce ulteriori informazioni inerenti al disegno dello studio e alle caratteristiche della popolazione.

Tabella 14: Studi clinici di Fase 3 di Tofacitinib 5 e 10 mg due volte al giorno in pazienti con CU

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Gruppi di trattamento (Rapporto di randomizzazione)	Tofacitinib 10 mg Due volte al giorno Placebo (4:1)	Tofacitinib 10 mg Due volte al giorno Placebo (4:1)	TOFACITINIB 5 mg Due volte al giorno TOFACITINIB 10 mg Due volte al giorno Placebo (1:1:1)
Numero di pazienti arruolati	598	541	593
Durata dello studio	8 settimane	8 settimane	52 settimane
Endpoint di efficacia primario	Remissione	Remissione	Remissione
Endpoint di efficacia secondari chiave	Miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa	Miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa	Miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa Remissione prolungata senza corticosteroidi tra i pazienti in remissione al basale

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Precedente fallimento TNFi	51,3%	52,1%	44,7%
Precedente fallimento corticosteroidi	74,9%	71,3%	75,0%
Precedente fallimento immunosoppressori	74,1%	69,5%	69,6%
Uso di corticosteroidi al basale	45,5%	46,8%	50,3%

Abbreviazioni: TNFi = inibitore del fattore di necrosi tumorale; CU = colite ulcerosa.

Inoltre, la sicurezza e l'efficacia di tofacitinib sono state valutate in uno studio di estensione a lungo termine in aperto (OCTAVE Open). I pazienti che hanno completato 1 degli studi di induzione (OCTAVE Induction 1 o OCTAVE Induction 2) ma non hanno raggiunto la risposta clinica o i pazienti che hanno completato o si sono ritirati precocemente a causa del fallimento del trattamento nello studio di mantenimento (OCTAVE Sustain) erano idonei per OCTAVE Open. I pazienti da OCTAVE Induction 1 o OCTAVE Induction 2 che non hanno ottenuto risposta clinica dopo 8 settimane in OCTAVE Open sono stati sospesi da OCTAVE Open. All'ingresso in OCTAVE Open è stata richiesta anche la riduzione graduale dei corticosteroidi.

Dati di efficacia di induzione (OCTAVE Induction 1 e OCTAVE Induction 2)

L'endpoint primario di OCTAVE Induction 1 e OCTAVE Induction 2 era la percentuale di pazienti in remissione alla settimana 8 e l'endpoint secondario chiave era la percentuale di pazienti con miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa alla settimana 8. La remissione è stata definita come remissione clinica (un punteggio totale Mayo ≤ 2 senza sottopunteggio individuale > 1) e un sottopunteggio del sanguinamento rettale inferiore a 0. Il miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa è stato definito come sottopunteggio endoscopico di 0 o 1.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con tofacitinib 10 mg due volte al giorno ha raggiunto la remissione, il miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa e la risposta clinica alla settimana 8 rispetto al placebo in entrambi gli studi, come mostrato nella Tabella 15.

I risultati di efficacia basati sulle letture endoscopiche nei centri di studio erano coerenti con i risultati basati sulle letture endoscopiche centrali.

Tabella 15: Percentuale dei pazienti che soddisfano gli endpoint di efficacia alla settimana 8 (Studio OCTAVE Induction 1 e Studio OCTAVE Induction 2)

Endpoint	Studio OCTAVE Induction 1			
	Letture endoscopica centrale		Letture endoscopica locale	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg Due volte al giorno	Placebo	Tofacitinib 10 mg Due volte al giorno
	N=122	N=476	N=122	N=476
Remissione ^a	8,2%	18,5% [‡]	11,5%	24,8% [‡]
Miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa ^b	15,6%	31,3% [†]	23,0%	42,4%*

Normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa ^c	1,6%	6,7% [‡]	2,5%	10,9% [‡]
Risposta clinica ^d	32,8%	59,9%*	34,4%	60,7%*
	Studio OCTAVE Induction 2			
	Lettura endoscopica centrale		Lettura endoscopica locale	
Endpoint	Placebo	Tofacitinib 10 mg Due volte al giorno	Placebo	Tofacitinib 10 mg Due volte al giorno
	N=112	N=429	N=112	N=429
Remissione ^a	3,6%	16,6% [†]	5,4%	20,7% [†]
Miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa ^b	11,6%	28,4% [†]	15,2%	36,4%*
Normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa ^c	1,8%	7,0% [‡]	0,0%	9,1% [‡]
Risposta clinica ^d	28,6%	55,0%*	29,5%	58,0%*

* p<0,0001; † p<0,001; ‡ p<0,05.

N = numero di pazienti nel set di analisi.

- a. Endpoint primario: La remissione è stata definita come remissione clinica (un punteggio Mayo ≤ 2 senza sottopunteggio individuale > 1) e un sottopunteggio del sanguinamento rettale di 0.
- b. Endpoint secondario chiave: Il miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa è stato definito come sottopunteggio endoscopico Mayo pari a 0 (malattia normale o inattiva) o 1 (eritema, diminuzione del pattern vascolare).
- c. La normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa è stata definita come un sottopunteggio endoscopico Mayo di 0.
- d. La risposta clinica è stata definita come una diminuzione rispetto al basale del punteggio Mayo di ≥ 3 punti e $\geq 30\%$, con una diminuzione associata del sottopunteggio per sanguinamento rettale di ≥ 1 punto o sottopunteggio assoluto per sanguinamento rettale di 0 o 1.

In entrambi i sottogruppi di pazienti con o senza precedente insuccesso del TNF, una percentuale maggiore di pazienti trattati con tofacitinib 10 mg due volte al giorno ha raggiunto la remissione e il miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa alla settimana 8 rispetto al placebo. Questa differenza di trattamento era coerente tra i 2 sottogruppi (Tabella 16).

Tabella 16 Percentuale di pazienti che raggiungono gli endpoint primari e secondari chiave di efficacia alla settimana 8 per sottogruppi di terapia con inibitori del TNF (studio OCTAVE Induction 1 e studio OCTAVE Induction 2, lettura endoscopica centrale)

Studio OCTAVE Induction 1		
Endpoint	Placebo N=122	Tofacitinib 10 mg Due volte al giorno N=476
Remissione^a		
Con precedente fallimento dell'inibitore del TNF	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)
Senza precedente fallimento dell'inibitore del TNF ^b	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
Miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa^c		
Con precedente fallimento dell'inibitore del TNF	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)
Senza precedente fallimento dell'inibitore del TNF ^b	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)

Studio OCTAVE Induction 2		
Endpoint	Placebo N=112	Tofacitinib 10 mg Due volte al giorno N=429
Remissione^a		
Con precedente fallimento dell'inibitore del TNF	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)
Senza precedente fallimento dell'inibitore del TNF ^b	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
Miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa^c		
Con precedente fallimento dell'inibitore del TNF	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)
Senza precedente fallimento dell'inibitore del TNF ^b	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)

TNF = fattore di necrosi tumorale; N = numero di pazienti nel set di analisi.

a. La remissione è stata definita come remissione clinica (un punteggio Mayo ≤ 2 senza sottopunteggio individuale > 1) e un sottopunteggio del sanguinamento rettale di 0.

b. Inclusi pazienti naïve all'inibitore del TNF

c. Il miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa è stato definito come sottopunteggio endoscopico Mayo pari a 0 (malattia normale o inattiva) o 1 (eritema, diminuzione del pattern vascolare).

Già nella settimana 2, la prima visita di studio programmata, e ad ogni visita successiva, sono state osservate differenze significative tra tofacitinib 10 mg due volte al giorno e placebo nel cambiamento rispetto al basale del sanguinamento rettale, della frequenza di evacuazione e nel punteggio Mayo parziale

Mantenimento (OCTAVE Sustain)

I pazienti che hanno completato 8 settimane in 1 degli studi di induzione e hanno ottenuto una risposta clinica sono stati ri-randomizzati nell' OCTAVE Sustain; 179 pazienti su 593 (30,2%) erano in remissione al basale nell' OCTAVE Sustain.

L'endpoint primario di OCTAVE Sustain era la percentuale di pazienti in remissione alla settimana 52. I 2 endpoint secondari chiave erano la percentuale di pazienti con miglioramento dell'aspetto endoscopico alla settimana 52 e la percentuale di pazienti con remissione prolungata senza corticosteroidi sia alla settimana 24 sia alla settimana 52 tra i pazienti in remissione al basale nell' OCTAVE Sustain.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti in entrambi i gruppi trattati con tofacitinib 5 mg due volte al giorno e tofacitinib 10 mg due volte al giorno ha raggiunto i seguenti endpoint alla settimana 52 rispetto al placebo: remissione, miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa, normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa, mantenimento della risposta clinica, remissione tra i pazienti in remissione al basale e remissione prolungata senza corticosteroidi alla settimana 24 e alla settimana 52 tra i pazienti in remissione al basale, come mostrato nella Tabella 17.

Tabella 17: Percentuale di pazienti che raggiungono gli endpoint di efficacia alla settimana 52 (OCTAVE Sustain)

Endpoint	Lettura endoscopica centrale			Lettura endoscopica locale		
	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg Due volte al giorno N=198	Tofacitinib 10 mg Due volte al giorno N=197	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg Due volte al giorno N=198	Tofacitinib 10 mg Due volte al giorno N=197
Remissione ^a	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Miglioramento dell'aspetto endoscopico	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*

della mucosa ^b						
Normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa ^c	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
Mantenimento della risposta clinica ^d	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Remissione tra i pazienti in remissione al basale ^{a,f}	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Remissione prolungata senza corticosteroidi alla settimana 24 e alla settimana 52 tra i pazienti in remissione al basale ^{e,f}	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Remissione senza corticosteroidi in pazienti che assumono corticosteroidi al basale ^{a,g}	10,9%	27,7% [†]	27,6% [†]	13,9%	32,7% [†]	31,0% [†]

* p<0,0001; **p<0,001; †p<0,05 per Tofacitinib rispetto al placebo.

N = numero di pazienti nel set di analisi.

^a. La remissione è stata definita come remissione clinica (un punteggio Mayo ≤ 2 senza sottopunteggio individuale > 1) e un sottopunteggio del sanguinamento rettale di 0.

^b. Il miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa è stato definito come sottopunteggio endoscopico Mayo pari a 0 (malattia normale o inattiva) o 1 (eritema, diminuzione del pattern vascolare).

^c. La normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa è stata definita come un sottopunteggio endoscopico Mayo di 0.

^d. Il mantenimento della risposta clinica è stato definito da una riduzione del punteggio Mayo al basale nello studio di induzione (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) di ≥ 3 punti e ≥ 30%, con una diminuzione del sanguinamento rettale ≥ 1 punto o sottopunteggio del sanguinamento rettale pari a 0 o 1. I pazienti dovevano essere in risposta clinica al basale dello studio di mantenimento OCTAVE Sustain.

^e. La remissione prolungata senza corticosteroidi è stata definita come in fase di remissione e senza assunzione di corticosteroidi per almeno 4 settimane prima della visita sia alla settimana 24 sia alla settimana 52.

^f. N=59 per placebo, N=65 per Tofacitinib 5 mg due volte al giorno, N=55 per Tofacitinib 10 mg due volte al giorno.

^g. N=101 per placebo, N=101 per Tofacitinib 5 mg due volte al giorno, N=87 per Tofacitinib 10 mg due volte al giorno.

In entrambi i sottogruppi di pazienti con o senza precedente fallimento dell'inibitore del TNF, una percentuale maggiore di pazienti trattati con tofacitinib 5 mg due volte al giorno o tofacitinib 10 mg due volte al giorno ha raggiunto i seguenti endpoint alla settimana 52 nell' OCTAVE Sustain rispetto al placebo: remissione, miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa o remissione prolungata senza corticosteroidi alla settimana 24 e alla settimana 52 tra i pazienti in remissione al basale (Tabella 18). Questa differenza di trattamento rispetto al placebo era simile tra tofacitinib 5 mg due volte al giorno e tofacitinib 10 mg due volte al giorno nel sottogruppo di pazienti senza precedente fallimento dell'inibitore del TNF. Nel sottogruppo di pazienti con precedente fallimento dell'inibitore del TNF, la differenza di trattamento osservata rispetto al placebo è stata numericamente maggiore per tofacitinib 10 mg due volte al giorno rispetto a tofacitinib 5 mg due volte al giorno da 9,7 a 16,7 punti percentuali tra gli endpoint primari e secondari chiave.

Tabella 18: Percentuale di pazienti che raggiungono gli endpoint di efficacia primari e secondari chiave alla settimana 52 per sottogruppo di terapia con inibitori del TNF (OCTAVE Sustain, lettura endoscopica centrale)

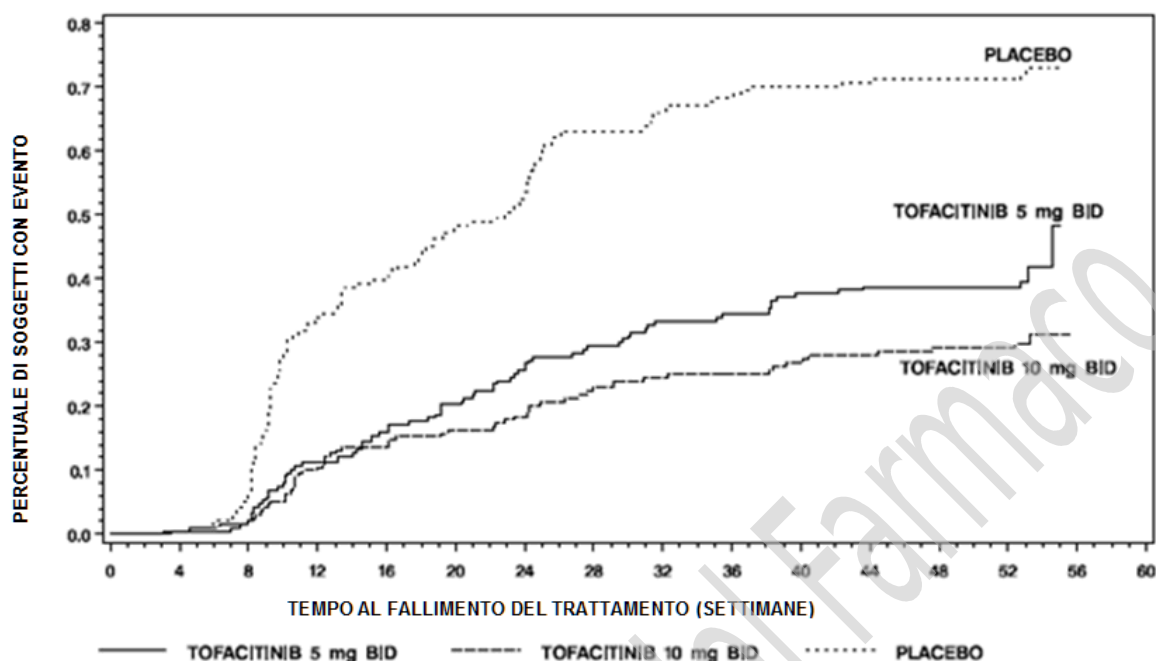
Endpoint	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg Due volte al giorno N=198	Tofacitinib 10 mg Due volte al giorno N=197
Remissione^a			
Con precedente fallimento dell'inibitore del TNF	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Senza precedente fallimento dell'inibitore del TNF ^b	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
Miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa^c			
Con precedente fallimento dell'inibitore del TNF	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
Senza precedente fallimento dell'inibitore del TNF ^b	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)
Remissione prolungata senza corticosteroidi alla settimana 24 e alla settimana 52 tra i pazienti in remissione al basale^d			
Con precedente fallimento dell'inibitore del TNF	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)
Senza precedente fallimento dell'inibitore del TNF ^b	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)

TNF = fattore di necrosi tumorale; N = numero di pazienti nel set di analisi.

- La remissione è stata definita come remissione clinica (un punteggio Mayo ≤ 2 senza sottopunteggio individuale > 1) e un sottopunteggio del sanguinamento rettale di 0.
- Inclusi pazienti naïve all'inibitore del TNF.
- Il miglioramento dell'aspetto endoscopico della mucosa è stato definito come sottopunteggio endoscopico Mayo pari a 0 (malattia normale o inattiva) o 1 (eritema, diminuzione del pattern vascolare).
- La remissione prolungata senza corticosteroidi è stata definita come in fase di remissione e senza assunzione di corticosteroidi per almeno 4 settimane prima della visita sia alla settimana 24 sia alla settimana 52.

La percentuale di pazienti in entrambi i gruppi trattati con tofacitinib che presentavano un fallimento del trattamento era più bassa rispetto al placebo ad ogni intervallo temporale sin dalla settimana 8, il primo intervallo temporale in cui veniva valutato il fallimento del trattamento, come mostrato nella Figura 2.

Figura 2. Tempo al fallimento del trattamento nello studio di mantenimento OCTAVE Sustain (curve di Kaplan-Meier)



$p < 0,0001$ per Tofacitinib 5 mg due volte al giorno rispetto al placebo.

$p < 0,0001$ per Tofacitinib 10 mg due volte al giorno rispetto al placebo.

BID=due volte al giorno.

Il fallimento del trattamento è stato definito come un aumento del punteggio Mayo di ≥ 3 punti rispetto al basale dello studio di mantenimento, accompagnato da un aumento del sottopunteggio del sanguinamento rettale di ≥ 1 punto e un aumento del sottopunteggio endoscopico di ≥ 1 punto, ottenendo un sottopunteggio endoscopico assoluto ≥ 2 dopo un trattamento minimo di 8 settimane nello studio.

Risultati relativi allo stato di salute e alla qualità della vita

Tofacitinib 10 mg due volte al giorno ha dimostrato un miglioramento maggiore dal basale rispetto al placebo nei punteggi di sintesi dei componenti fisici (*Physical Component Summary*, PCS) e di sintesi dei componenti mentali (*Mental Component Summary*, MCS) e in tutti gli 8 domini della SF-36 negli studi di induzione (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). Nello studio di mantenimento (OCTAVE Sustain), tofacitinib 5 mg due volte al giorno o tofacitinib 10 mg due volte al giorno ha dimostrato un maggiore mantenimento del miglioramento rispetto al placebo nei punteggi PCS e MCS e in tutti gli 8 domini dell'SF-36 alla settimana 24 e alla settimana 52.

Tofacitinib 10 mg due volte al giorno ha dimostrato un miglioramento maggiore dal basale rispetto al placebo alla settimana 8 nel punteggio totale e in quelli di tutti e 4 i domini dell'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) (sintomi intestinali, funzione sistemica, funzione emozionale e funzione sociale) negli studi di induzione (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). Nello studio di mantenimento (OCTAVE Sustain), Tofacitinib 5 mg due volte al giorno o tofacitinib 10 mg due volte al giorno ha dimostrato un maggiore mantenimento del miglioramento rispetto al placebo nel punteggio totale e in quelli di tutti e 4 i domini dell'IBDQ alla settimana 24 e alla settimana 52.

Sono stati osservati miglioramenti anche nell'EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) e in vari domini del questionario Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-UC) in entrambi gli studi di induzione e mantenimento rispetto al placebo.

Studio di estensione in aperto (OCTAVE Open)

I pazienti che non hanno raggiunto la risposta clinica in uno degli studi di induzione (OCTAVE Induction 1 o OCTAVE Induction 2) dopo 8 settimane di tofacitinib 10 mg due volte al giorno sono stati autorizzati ad entrare in un studio di estensione in aperto (OCTAVE Open). Dopo 8 settimane aggiuntive di tofacitinib 10 mg due volte al giorno in OCTAVE Open, il 53% (155/293) dei pazienti ha ottenuto una risposta clinica e il 14% (42/293) ha raggiunto la remissione.

I pazienti che hanno ottenuto una risposta clinica in 1 degli studi di induzione (OCTAVE Induction 1 o OCTAVE Induction 2) con tofacitinib 10 mg due volte al giorno ma hanno sperimentato un fallimento del trattamento dopo che la dose è stata ridotta a tofacitinib 5 mg due volte al giorno o in seguito all'interruzione del trattamento in OCTAVE Sustain (ovvero, sono stati randomizzati al placebo), la loro dose è stata aumentata a tofacitinib 10 mg due volte al giorno in OCTAVE Open. Dopo 8 settimane in trattamento con tofacitinib 10 mg due volte al giorno in OCTAVE Open, la remissione è stata raggiunta nel 35% (20/58) dei pazienti che hanno ricevuto tofacitinib 5 mg due volte al giorno in OCTAVE Sustain e nel 40% (40/99) dei pazienti con interruzione della dose in OCTAVE Sustain. Al mese 12 di OCTAVE Open, rispettivamente il 52% (25/48) e il 43% (36/83) di questi pazienti hanno ottenuto la remissione.

Inoltre, al mese 12 dello studio OCTAVE Open, il 74% (48/65) dei pazienti che ha raggiunto la remissione alla fine dello studio OCTAVE Sustain in trattamento con tofacitinib 5 mg due volte al giorno o tofacitinib 10 mg due volte al giorno è rimasto in remissione durante il trattamento con tofacitinib 5 mg due volte al giorno.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con tofacitinib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica sull'artrite idiopatica giovanile e nella colite ulcerosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo PK di tofacitinib è caratterizzato da un rapido assorbimento (le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte entro 0,5-1 ora), una rapida eliminazione (emivita di ~3 ore) e aumenti proporzionali alla dose nell'esposizione sistemica. Le concentrazioni allo steady state sono raggiunte in 24-48 ore con accumulo trascurabile dopo la somministrazione due volte al giorno.

Assorbimento e distribuzione

Tofacitinib è ben assorbito con una biodisponibilità orale del 74%. La co-somministrazione di tofacitinib con un pasto ad alto contenuto di grassi non ha provocato variazioni dell'AUC, mentre la C_{max} è stata ridotta del 32%. Negli studi clinici, tofacitinib è stato somministrato senza tener conto dei pasti.

Dopo la somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione è di 87 litri. Circa il 40% di tofacitinib in circolo è legato alle proteine plasmatiche. tofacitinib si lega prevalentemente all'albumina e non sembra legarsi all' α 1-glicoproteina acida. tofacitinib si distribuisce equamente tra globuli rossi e plasma.

Biotrasformazione ed eliminazione

I meccanismi di clearance di tofacitinib sono circa il 70% metabolismo epatico e il 30% escrezione renale del farmaco originario. Il metabolismo di tofacitinib è mediato principalmente da CYP3A4 e, in misura minore, da CYP2C19. In uno studio umano con farmaco radiomarcato, oltre il 65% della radioattività circolante totale è stato rappresentato dal principio attivo immodificato, con il restante 35% attribuito a 8 metaboliti, ciascuno pari a meno dell'8% della radioattività totale. Tutti i metaboliti sono stati osservati in specie animali e si prevede possano

indurre un'inibizione di JAK1/3 minore di 10 volte rispetto a tofacitinib. Non è stata rilevata alcuna evidenza di conversione stereochimica nei campioni umani. L'attività farmacologica di tofacitinib è attribuita alla molecola di partenza. Tofacitinib non è un inibitore né un induttore dei CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, e CYP3A4) e non è un inibitore delle UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, and UGT2B7).

In vitro, tofacitinib è un substrato per MDR1 ma non per la proteina di resistenza al cancro del seno (BCRP), OATP1B1/1B3 o OCT1/2 e non è un inibitore di MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 o MRP a concentrazioni clinicamente significative.

Farmacocinetica nei pazienti

L'attività enzimatica degli enzimi CYP è ridotta nei pazienti con AR a causa dell'infiammazione cronica. In pazienti affetti da AR, la clearance orale di tofacitinib non varia con il tempo, a indicare che il trattamento con tofacitinib non normalizza l'attività dell'enzima CYP.

L'analisi farmacocinetica della popolazione di pazienti con AR ha indicato che l'esposizione sistemica (AUC) di tofacitinib negli estremi di peso corporeo (40 kg, 140 kg) era simile (entro il 5%) a quella di un paziente di 70 kg. È stato stimato che i pazienti anziani con un'età di 80 anni hanno un'AUC non più alta del 5% rispetto all'età media di 55 anni. È stato stimato che le donne hanno un'AUC inferiore del 7% rispetto agli uomini. I dati disponibili hanno anche dimostrato che non vi sono grandi differenze nell'AUC di tofacitinib tra pazienti bianchi, neri e asiatici. È stata osservata una relazione lineare approssimativa tra peso corporeo e volume di distribuzione, con conseguente incremento delle concentrazioni di picco (C_{max}) e riduzione delle concentrazioni di valle (C_{min}) in pazienti con minor peso. Tuttavia, questa differenza non è considerata clinicamente rilevante. Si stima che la variabilità interindividuale (coefficiente di variazione percentuale) dell'AUC di tofacitinib è di circa il 27%.

I risultati di un'analisi PK della popolazione in pazienti con PsA o CU attiva da moderata a gravesono risultati coerenti con quelli dei pazienti con AR.

Compromissione renale

I soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min), moderata (clearance della creatinina 30-49 ml/min) e severa (clearance della creatinina < 30 ml/min) hanno un'AUC superiore rispettivamente del 37%, 43% e 123% , in confronto ai soggetti con funzionalità renale normale (vedere paragrafo 4.2). Nei soggetti con malattia renale all'ultimo stadio (ESRD), il contributo della dialisi sulla clearance totale di tofacitinib è stato relativamente basso. A seguito di una singola dose di 10 mg, l'AUC media in soggetti con ESRD sulla base delle concentrazioni misurate in un giorno di non dialisi è stata di circa il 40% (intervallo di confidenza al 90%: 1,5-95%) superiore rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Negli studi clinici, tofacitinib non è stato valutato in pazienti con valori di clearance della creatinina al basale (stimati dall'equazione di Cockcroft-Gault) inferiori a 40 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

I soggetti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) e moderata (Child Pugh B) hanno mostrato un'AUC più elevata rispettivamente del 3% e del 65%, paragonata ai soggetti con funzionalità epatica normale. Negli studi clinici, tofacitinib non è stato valutato nei soggetti con compromissione epatica severa (Child Pugh C) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4), o in pazienti positivi allo screening per l'epatite B o C.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi non clinici sono stati osservati effetti sul sistema immunitario ed ematopoietico che sono stati attribuiti alle proprietà farmacologiche (inibizione JAK) di tofacitinib. Gli effetti secondari dovuti all'immunosoppressione, come infezioni batteriche, virali e linfoma, sono stati osservati a dosi clinicamente rilevanti. È stato osservato linfoma in 3 scimmie adulte su 8, a 6 o 3 volte il livello di esposizione clinica a tofacitinib (AUC non legata nell'uomo a una dose di 5 mg o 10 mg due volte al giorno), e in 0 scimmie giovani su 14, a 5 o 2,5 volte il livello di esposizione clinica.

L'esposizione nelle scimmie al livello in cui non sono stati osservati effetti avversi (NOAEL) per i linfomi è stato circa 1 o 0,5 volte il livello di esposizione clinica di 5 mg o 10 mg due volte al giorno. Altri risultati a dosi superiori alle esposizioni nell'uomo includevano effetti sui sistemi epatici e gastrointestinali.

Tofacitinib non è mutageno o genotossico, in base ai risultati di una serie di test *in vitro* e *in vivo* per mutazioni genetiche e aberrazioni cromosomiche.

Il potenziale cancerogeno di tofacitinib è stato valutato in studi della durata di 6 mesi sulla cancerogenicità di topi transgenici rasH2, e di 2 anni sulla cancerogenicità dei ratti. Tofacitinib non è risultato cancerogeno nei topi ad esposizioni fino a 38 o 19 volte il livello di esposizione clinica a 5 mg o 10 mg due volte al giorno. Nei ratti sono stati osservati tumori benigni a cellule interstiziali del testicolo (Leydig); i tumori benigni a cellule di Leydig nei ratti non sono associati a un rischio di tumori a cellule di Leydig negli esseri umani. Sono stati osservati ibernomi (tumore maligno del tessuto adiposo bruno) nei ratti femmine ad esposizioni maggiori o uguali a 83 o 41 volte il livello di esposizione clinica a 5 mg o 10 mg due volte al giorno. Timomi benigni sono stati osservati nei ratti femmine a 187 o 94 volte il livello di esposizione clinica a 5 mg o 10 mg due volte al giorno.

Tofacitinib ha dimostrato di essere teratogeno in ratti e conigli e di avere effetti nei ratti su fertilità femminile (diminuzione delle percentuali di gravidanza, diminuzione del numero di corpi lutei, siti di impianto e feti vitali, e aumento del riassorbimento precoce), parto e sviluppo peri/post-natale. Tofacitinib non ha avuto effetti sulla fertilità maschile, sulla motilità degli spermatozoi o sulla concentrazione degli spermatozoi. Tofacitinib è stato escreto nel latte materno dei ratti in allattamento a concentrazioni circa 2 volte superiori a quelle nel siero, da 1 a 8 ore dopo la dose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

cellulosa microcristallina
lattosio monoidrato
croscarmellosa sodica
stearato di magnesio

Rivestimento in film

ipromellosa 6cP (E464)
biossido di titanio (E171)
lattosio monoidrato
macrogol 3350
triacetina (E1518)
FD&C Blue n. 2/Lacca di alluminio contenente carminio indaco (E132) (solo dosaggio da 10 mg)
FD&C Blue n. 1/Lacca di alluminio contenente blu brillante (E133) (solo dosaggio da 10 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nel flacone e/o blister originali per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

XELJANZ 5 mg compresse rivestite con film

Flaconi in HDPE con gel di silice essiccante e tappi a prova di bambino contenenti 60 o 180 compresse rivestite con film.

Blister in foglio di alluminio/foglio di alluminio rivestito di PVC contenenti 14 compresse rivestite con film. Ogni confezione contiene 56 o 182 compresse rivestite con film.

XELJANZ10 mg compresse rivestite con film

Flaconi in HDPE con gel di silice essiccante e tappi a prova di bambino contenenti 60 o 180 compresse rivestite con film.

Blister in alluminio con foglio di alluminio/PVC contenenti 14 compresse rivestite con film. Ogni confezione contiene 56, 112 o 182 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 marzo 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima dell'effettiva commercializzazione di XELJANZ in ogni Stato Membro, il MAH concorda con l'autorità nazionale competente il contenuto e la forma del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

L'obiettivo principale del programma è di aumentare la consapevolezza dei rischi del medicinale, in particolare per quanto riguarda infezioni gravi, herpes zoster, tubercolosi (TB) e altre infezioni opportunistiche, tumore maligno, perforazioni gastrointestinali, malattia polmonare interstiziale e alterazioni degli esami di laboratorio.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato Membro in cui è commercializzato XELJANZ, tutti gli operatori sanitari e pazienti/caregivers che potranno prescrivere o utilizzare XELJANZ abbiano accesso/siano forniti del materiale educativo seguente:

- Materiale educativo per i medici
- Kit informativo per il paziente

Il materiale educativo per i medici deve contenere:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Guida per gli operatori sanitari
- Checklist del medico prescrittore
- Scheda d'allerta per il paziente
- Un riferimento al sito web con il materiale educativo e la Scheda d'allerta per il paziente

La guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni relative alle questioni di sicurezza generalmente contenute nelle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio (aRMM) (per es. la severità, la gravità, la frequenza, il tempo di comparsa dell'effetto, la reversibilità dell'evento avverso, ove applicabile)
- Dettagli sulla popolazione a più alto rischio di esposizione per i problemi di sicurezza descritti nelle aRMM (per es. controindicazioni, fattori di rischio, aumento del rischio di interazioni con determinati medicinali)
- Dettagli su come minimizzare i problemi di sicurezza descritti nelle aRMM attraverso un monitoraggio e una gestione adeguati (per es. cosa fare, cosa non fare, i soggetti più probabilmente interessati secondo le diverse possibilità, quando limitare o interrompere la prescrizione/assunzione, come somministrare il medicinale, quando aumentare/diminuire il dosaggio in base ai valori di laboratorio, segni e sintomi)
- Messaggio chiave da trasmettere nella comunicazione ai pazienti
- Istruzioni su come gestire i possibili eventi avversi
- Informazioni relative ai registri BSRBR, ARTIS e BIODABASER nell'AR e ai registri in CUE l'importanza di contribuire ai registri stessi

La lista per i medici prescrittori deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Elenco degli esami da effettuare durante lo screening iniziale del paziente
- Il ciclo di vaccinazione da completare prima del trattamento
- Comorbilità rilevanti per le quali si consiglia cautela nella somministrazione di XELJANZ e condizioni per cui XELJANZ non deve essere somministrato
- Elenco dei medicinali concomitanti che non sono compatibili con il trattamento con XELJANZ
- Necessità di discutere con i pazienti dei rischi associati all'uso di XELJANZ, in particolare per quanto riguarda infezioni, herpes zoster, tubercolosi (TB) e altre infezioni opportunistiche, tumore maligno, perforazioni gastrointestinali, malattia polmonare interstiziale e alterazioni degli esami di laboratorio
- Necessità di monitorare eventuali segni e sintomi e alterazioni degli esami di laboratorio, per l'identificazione precoce dei rischi sopra menzionati

• **La Scheda d'allerta per il paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Un messaggio di avvertimento riguarda il fatto che il paziente è in trattamento con XELJANZ, per gli operatori sanitari che potrebbero trovarsi a trattare il paziente in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza

- Che il trattamento con XELJANZ può aumentare il rischio di infezioni e di tumore cutaneo non-melanoma
 - Che i pazienti devono informare gli operatori sanitari se hanno in programma di sottoporsi a una qualsiasi vaccinazione o di intraprendere una gravidanza
 - Segni o sintomi per i seguenti problemi di sicurezza e quando portarli all'attenzione di un operatore sanitario: infezioni, riattivazione di herpes zoster, tumore cutaneo non-melanoma, aumento delle transaminasi per danno epatico farmaco-indotto, perforazioni gastrointestinali, malattia polmonare interstiziale, aumento dell'immunosoppressione quando usato in associazione con farmaci biologici e immunosoppressori, compresi agenti che riducono i linfociti B, rischio maggiore di reazioni avverse quando XELJANZ è somministrato in associazione a MTX, aumento dell'esposizione a XELJANZ quando co-somministrato con inibitori di CYP3A4 e CYP2C19, effetti sulla gravidanza e sul feto, utilizzo durante l'allattamento al seno, effetti sull'efficacia delle vaccinazioni e utilizzo di vaccini vivi/attenuati
 - Contatti del medico prescrittore
- **Il sito web centralizzato** deve contenere:
 - Il materiale educativo in formato digitale
 - La scheda d'allerta per il paziente in formato digitale
 - **Il kit informativo per il paziente** deve contenere:
 - Il foglio illustrativo per il paziente
 - La scheda d'allerta per il paziente