



เซลเจนซ์ XELJANZ™

คำเตือนการติดเชื้อร้ายแรงและการเกิดมะเร็ง โปรดดูคำเตือนแบบละเอียดในเอกสารกำกับยา

- พบการติดเชื้อร้ายแรงในผู้ป่วยที่ได้รับยาเซลเจนซ์ที่ทำให้ต้องนอนโรงพยาบาลหรือถึงแก่ชีวิตจาก วัณโรค การติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อราแบบลุกลาม ไวรัสและเชื้อฉวยโอกาสอื่นๆ
- ถ้าการติดเชื้อร้ายแรงเป็นมากขึ้น ต้องหยุดให้ยาเซลเจนซ์จนกว่าจะควบคุมการติดเชื้อได้
- ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาเซลเจนซ์ ต้องทดสอบวัณโรคแบบแฝงก่อน ถ้าผลการทดสอบเป็นบวก ต้องให้การรักษาวัณโรคก่อนเริ่มใช้ยาเซลเจนซ์
- ระหว่างการรักษาต้องติดตามการเกิดวัณโรคในผู้ป่วยทุกราย แม้ผลการทดสอบวัณโรคแบบแฝง ก่อนรักษาให้ผลลบ
- สังเกตพบมะเร็งต่อม้ำน้ำเหลืองและมะเร็งอื่นในผู้ป่วยที่ได้รับยาเซลเจนซ์ Epstein Barr Virus มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของการแบ่งตัวของลิมโฟไซต์หลังปลูกถ่ายอวัยวะ ซึ่งสังเกตพบในผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายไตที่ได้รับยาเซลเจนซ์ร่วมกับยากดระบบภูมิคุ้มกัน

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

1.1 ชื่อยา

เซลเจนซ์ (XELJANZ™)

1.2 ความแรง

5 มก.

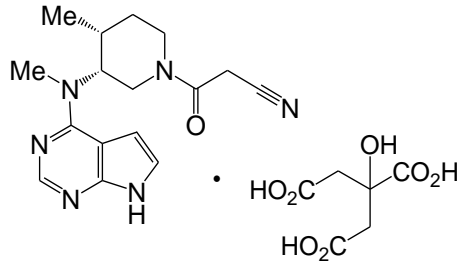
1.3 รูปแบบของยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

2.1 คุณสมบัติตัวยาสำคัญ

Tofacitinib citrate (โทฟาซิทีนิบ ซิเตรต) (CP-690,550-10) มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 504.5 ดัลตัน หรือ 312.4 ดัลตัน สำหรับ โทฟาซิทีนิบ ในรูปแบบอิสระ (CP-690,550) สูตรโมเลกุลของโทฟาซิทีนิบ ซิเตรต คือ $C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$ และมีโครงสร้างทางเคมีดังแสดงไว้ที่ด้านล่าง:



2.2 ปริมาณตัวยาสำคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มขนาด 5 มก. แต่ละเม็ด ประกอบด้วยโทฟาซิทีนิบ ซิเตรต 8.078 มก. ซึ่งเทียบเท่ากับตัวยาสำคัญโทฟาซิทีนิบ ในรูปแบบอิสระที่ออกฤทธิ์ 5 มก.

ส่วนประกอบอื่นในตำรับ

ยาเม็ดขนาด 5 มก. แต่ละเม็ดประกอบด้วย lactose monohydrate 62.567 มก.

สำหรับส่วนประกอบอื่นทั้งหมดในตำรับ ดูหัวข้อ 6.1

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ยาเม็ดกลมเคลือบฟิล์มสีขาวด้านหนึ่งมีตัวอักษร 'Pfizer' อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษร 'JKI5'

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

เซลแจนซ์ มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ใหญ่ที่มีความรุนแรงโรคในระดับปานกลางถึงรุนแรง ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเมโทเทริกเซท หรือไม่ทนต่อการใช้เมโทเทริกเซท

4.2 ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยา

อาจใช้เซลแจนซ์ เพียงชนิดเดียวหรือใช้ร่วมกับเมโทเทริกเซท (methotrexate, MTX) หรือยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) ที่ไม่เป็นชีววัตถุชนิดอื่น ๆ ขนาดยาที่แนะนำคือ 5 มก. วันละสองครั้ง

ยังไม่มีการศึกษา เซลเจนซ์ และควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับ DMARDs ที่เป็นชีววัตถุ เช่น tumor necrosis factor (TNF) antagonists, IL-1R antagonists, IL-6R antagonists, anti-CD20 monoclonal antibody และ selective co-stimulation modulators และยากดระบบภูมิคุ้มกันที่แรง เช่น azathioprine, cyclosporine และ tacrolimus เนื่องจากมีโอกาสเพิ่มการกดระบบภูมิคุ้มกันและเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

ควรหยุดการรักษาด้วย เซลเจนซ์ ชั่วคราว หากพบว่าผู้ป่วยเกิดการติดเชื้ออย่างร้ายแรงจนกว่าจะสามารถควบคุมการติดเชื้อนั้นไว้ได้

การปรับขนาดยาเนื่องจากความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการ (ดูหัวข้อ 4.4)

อาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาหรือหยุดการให้ยาชั่วคราวสำหรับการรักษาความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการที่สัมพันธ์กับขนาดยา ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ต่ำ ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ และภาวะโลหิตจาง ดังข้อมูลในตารางที่ 1, 2 และ 3 ด้านล่าง

ไม่แนะนำให้เริ่มใช้ เซลเจนซ์ ในผู้ป่วยซึ่งมีจำนวนลิมโฟไซต์ต่ำกว่า 500 เซลล์/มม.³

ตารางที่ 1: การปรับขนาดยาสำหรับภาวะลิมโฟไซต์ต่ำ

จำนวนลิมโฟไซต์ต่ำ (ดู ค่าเตือนและข้อควรระวัง [หัวข้อ 4.4])	
ค่าทางห้องปฏิบัติการ (เซลล์/มม. ³)	ข้อแนะนำ
จำนวนลิมโฟไซต์ ≥ 500	ใช้ยาตามขนาดเดิม
จำนวนลิมโฟไซต์ < 500 (ได้รับการยืนยันด้วยการทดสอบซ้ำ)	หยุดใช้ เซลเจนซ์

ไม่แนะนำให้เริ่มใช้ เซลเจนซ์ ในผู้ป่วยซึ่งมีจำนวนนิวโทรฟิลสมบูรณ์ (ANC) < 1000 เซลล์/มม.³

ตารางที่ 2: การปรับขนาดยาสำหรับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ

ANC มีค่าต่ำ (ดู ค่าเตือนและข้อควรระวัง [หัวข้อ 4.4])	
ค่าทางห้องปฏิบัติการ (เซลล์/มม. ³)	ข้อแนะนำ
ค่า ANC > 1000	ใช้ยาตามขนาดเดิม
ค่า ANC 500-1000	หากพบว่ามีอาการลดลงตลอดเวลาในช่วงนี้ ให้ลดขนาดของ เซลเจนซ์ หรือ

ANC มีค่าต่ำ (ดู ค่าเตือนและข้อควรระวัง [หัวข้อ 4.4])	
ค่าทางห้องปฏิบัติการ (เซลล์/มม. ³)	ข้อแนะนำ
	หยุดการให้ยาชั่วคราวจนกระทั่งค่า ANC > 1000 เมื่อค่า ANC > 1000 แล้วจึงเริ่มให้ เซลเจนท์ ขนาด 5 มก. วันละสองครั้ง
ค่า ANC < 500 (ได้รับการยืนยันด้วยการทดสอบซ้ำ)	หยุดใช้ เซลเจนท์

แนะนำให้เริ่มใช้ เซลเจนท์ ในผู้ป่วยที่มีฮีโมโกลบิน < 9 ก./เดซิลิตร

ตารางที่ 3: การปรับขนาดยาสำหรับ ภาวะโลหิตจาง

ค่าฮีโมโกลบินต่ำ (ดู ค่าเตือนและข้อควรระวัง [หัวข้อ 4.4])	
ค่าทางห้องปฏิบัติการ (ก./เดซิลิตร)	ข้อแนะนำ
มีค่าลดลง ≤ 2 ก./เดซิลิตร และ ≥ 9.0 ก./เดซิลิตร	ใช้ยาตามขนาดเดิม
มีค่าลดลง > 2 ก./เดซิลิตร หรือ < 8.0 ก./เดซิลิตร (ได้รับการยืนยันด้วยการทดสอบซ้ำ)	หยุดให้ เซลเจนท์ ชั่วคราว จนกว่า ค่าฮีโมโกลบินกลับสู่ปกติ

กลุ่มประชากรพิเศษ

ไตทำงานบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องเล็กน้อย ควรลดขนาดยา เซลเจนท์ เป็น 5 มก. วันละครั้งในผู้ป่วยไตทำงานบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (รวมไปถึงไม่จำกัดเฉพาะผู้ที่กำลังได้รับการล้างไตผ่านไตเทียม) (ดูหัวข้อ 4.4 และ 5.2)

ความบกพร่องของตับ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องเล็กน้อย ไม่ควรใช้ เซลเจนท์ ในผู้ป่วยภาวะตับบกพร่องรุนแรง ควรลดขนาดยา เซลเจนท์ เป็น 5 มก. วันละครั้งในผู้ป่วยภาวะตับบกพร่องปานกลาง (ดูหัวข้อ 4.4 และ 5.2)

ผู้ป่วยที่ได้รับสารยับยั้ง ไซโตโครม P450 (CYP3A4) และไซโตโครม 2C19 (CYP2C19)

ควรลดขนาดยาของ เซลเจนท์ เป็น 5 มก. วันละครั้ง ในผู้ป่วยที่ได้รับสารยับยั้ง CYP3A4 ที่แรง (เช่น ketoconazole) ควรลดขนาดยา เซลเจนท์ เป็น 5 มก. วันละครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นร่วมหนึ่งอย่างหรือ

มากกว่าซึ่งมีผลให้เกิดการยับยั้ง CYP3A4 ระดับปานกลางและการยับยั้ง CYP2C19 ที่รุนแรง (เช่น fluconazole)

ผู้ป่วยที่ได้รับสารเหนี่ยวนำ ไซโตโครม P450 (CYP3A4)

การให้ เซลแจนซ์ ร่วมกับสารเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP ที่แรง (เช่น rifampin) อาจเป็นผลให้สูญเสียหรือลดการตอบสนองทางคลินิก (ดูหัวข้อ 4.5)

ผู้ป่วยสูงอายุ (≥ 65 ปี)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีหรือมากกว่า

เด็ก

ยังไม่ได้รับการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของ เซลแจนซ์ ในเด็กตั้งแต่แรกเกิดไปจนถึง < 18 ปี

วิธีการให้ยา

เซลแจนซ์ ให้ทางปากโดยอาจให้พร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้

4.3 ข้อห้ามใช้

อย่าใช้ยาเซลแจนซ์ถ้าผู้ป่วย

- แพ้ยา tofacitinib หรือส่วนประกอบใดๆ ของยา
- มีภาวะติดเชื้อรุนแรง
- มีโรคตับร้ายแรง

4.4 คำเตือนและข้อควรระวัง

การติดเชื้อร้ายแรง

มีรายงานการติดเชื้อร้ายแรงและในบางครั้งเป็นผลให้ถึงแก่ชีวิตจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ไมโคแบคทีเรีย เชื้อราชนิดรุกราน ไวรัสหรือเชื้อฉวยโอกาสอื่นๆ ในผู้ป่วยซึ่งได้รับยากดระบบภูมิคุ้มกัน รวมถึง DMARDs ที่เป็นชีววัตถุ และเซลแจนซ์ การติดเชื้อร้ายแรงที่พบได้บ่อยที่สุดเมื่อใช้ เซลแจนซ์ ที่มีรายงาน ได้แก่ โรคปอดบวม การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ เชลล์เนื้อเยื่ออักเสบ โรคหูสวัด หลอดลมอักเสบ ซ็อกเหตุพิษติดเชื้อ ผื่นง้ำไส้ อักเสบ (diverticulitis) ภาวะอาหารและลำไส้เล็กอักเสบ ลำไส้ติ่งอักเสบ และภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ในกลุ่มโรคติดเชื้อฉวยโอกาสนั้น พบรายงานของการเกิดวัณโรคและการติดเชื้อไมโคแบคทีเรียอื่นๆ คริปโตคอกคัส histoplasmosis การติดเชื้อราแคนดิดาที่หลอดอาหาร โรคหูสวัดที่ผิวหนังหลายระดับ การติดเชื้อไซโตเมกะโลไวรัส การติดเชื้อบีเคไวรัส และลิสเทอริโอซิส (listeriosis) ผู้ป่วยบางรายพบการแพร่กระจายของโรค

มากกว่าอาการโรคเฉพาะที่ และบ่อยครั้งที่ได้รับยาปรับระบบภูมิคุ้มกันอื่นๆ เช่น การใช้ยา methotrexate หรือ corticosteroids ร่วมในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งผู้ป่วยอาจมีการติดเชื้อเพิ่มขึ้น การติดเชื้อร้ายแรงอื่นๆ ซึ่งไม่มีรายงานในการศึกษาทางคลินิกก็มีโอกาสเกิดขึ้นได้ (เช่น coccidioidomycosis)

ในการศึกษาความปลอดภัยหลังการอนุมัติทะเบียนตำรับยา (PASS) แบบสุ่มขนาดใหญ่หนึ่งโครงการในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย ได้สังเกตพบการติดเชื้อร้ายแรงเพิ่มขึ้นที่ขึ้นกับขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย tofacitinib เมื่อเทียบกับ TNF inhibitor (ดูหัวข้อ 5.1) การติดเชื้อร้ายแรงบางประเภทเหล่านี้ได้ส่งผลให้เกิดการเสียชีวิต นอกจากนี้ยังได้รับรายงานถึงการเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสในการศึกษาอีกด้วย

ไม่ควรเริ่มให้ เซลเจนซ์ ในผู้ป่วยที่กำลังมีการติดเชื้อ รวมถึงกรณีการติดเชื้อเฉพาะที่

ควรพิจารณาถึงความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้จากการรักษา ก่อนเริ่มให้ เซลเจนซ์ ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเรื้อรังหรือที่กลับเป็นซ้ำหรือผู้ซึ่งเคยเป็นวัณโรคหรือมีประวัติการติดเชื้อร้ายแรงหรือการติดเชื้อฉวยโอกาสหรือมีถิ่นที่อยู่หรือเคยเดินทางในพื้นที่ที่มีวัณโรคประจำถิ่นหรือโรคติดเชื้อราประจำถิ่นหรือมีสภาวะเดิมที่อาจส่งผลในการเพิ่มโอกาสในการติดเชื้อของผู้ป่วย

ควรตรวจระวังและติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเพื่อดูการดำเนินไปของอาการแสดงและอาการของการติดเชื้อระหว่างการรักษาและภายหลังการรักษาด้วย เซลเจนซ์ ควรหยุดการใช้ เซลเจนซ์ หากผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อร้ายแรง ติดเชื้อฉวยโอกาส หรือติดเชื้อในกระแสเลือด สำหรับผู้ป่วยภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องซึ่งเกิดการติดเชื้อใหม่ระหว่างการรักษาด้วย เซลเจนซ์ ควรได้รับการตรวจวินิจฉัยอย่างเต็มที่และในทันที จากนั้นควรเริ่มให้การรักษาด้วยยาต้านจุลินทรีย์อย่างเหมาะสมและควรตรวจระวังและติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

เนื่องจากโดยทั่วไปแล้วอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในกลุ่มประชากรสูงอายุ และผู้ป่วยเบาหวานจะสูงกว่ากลุ่มอื่นๆ ดังนั้นจึงควรต้องใช้เวลาระมัดระวังในการใช้ยาในผู้สูงอายุและในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน (ดูหัวข้อ 4.8) รวมทั้งในผู้ป่วยที่มีประวัติของโรคปอดเรื้อรัง เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้ อาจติดเชื้อได้ง่าย มีรายงานการเกิดเหตุการณ์โรคเนื้อเยื่อในปอดอักเสบ (interstitial lung disease) (ในบางกรณีนั้นมีอันตรายถึงแก่ชีวิต) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเซลเจนซ์ ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Janus-kinase (JAK) inhibitor ทั้งในการศึกษาทางคลินิกและหลังวางจำหน่าย แม้ว่าจะยังไม่ทราบอย่างแน่ชัดถึงหน้าที่ของการยับยั้ง JAK ในเหตุการณ์เหล่านี้ก็ตาม

ความเสี่ยงของการติดเชื้ออาจเพิ่มสูงขึ้นเมื่อภาวะลิมโฟไซต์ต่ำมีระดับความรุนแรงเพิ่มขึ้น และควรพิจารณาถึงจำนวนลิมโฟไซต์เมื่อทำการประเมินความเสี่ยงในการติดเชื้อของผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้จะ

กล่าวถึงหลักเกณฑ์ในการหยุดใช้ยาและการตรวจติดตามสำหรับภาวะลิมโฟไซโตต่ำในหัวข้อ 4.2

วัณโรค

ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินและทดสอบเพื่อหาการติดเชื้อวัณโรคทั้งแบบแฝงและแบบที่ยังมีการดำเนินโรคก่อนเริ่ม และตามแนวทางการรักษา ที่เหมาะสมในระหว่าง การรักษาด้วย เซลเจแนซ์

ผู้ป่วยที่มีเชื้อวัณโรคแฝงอยู่ควรได้รับการรักษาการติดเชื้อไมโคแบคทีเรียด้วยการรักษามาตรฐานก่อนให้ เซลเจแนซ์

ควรพิจารณาการรักษาวัณโรคก่อนการให้ เซลเจแนซ์ แก่ผู้ป่วยซึ่งมีประวัติการติดเชื้อวัณโรคทั้งแบบแฝงหรือแบบที่ยังมีการดำเนินโรคซึ่งมีประวัติได้รับการรักษาวัณโรคที่ไม่สามารถยืนยันและสำหรับผู้ป่วยซึ่งได้ผลลบจากการทดสอบวัณโรคแฝงแต่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรค แนะนำให้ปรึกษากับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญการรักษาวัณโรคเพื่อช่วยในการตัดสินใจว่าเหมาะสมหรือไม่สำหรับการเริ่มรักษาวัณโรค สำหรับผู้ป่วยแต่ละรายควรตรวจระวังและติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเพื่อดูการก้าวหน้าของอาการแสดงและอาการของวัณโรค ซึ่งรวมถึงผู้ป่วยที่มีผลทดสอบเป็นลบสำหรับวัณโรคแฝงก่อนเริ่มการรักษา

การกำเริบของเชื้อไวรัส

มีรายงานการกำเริบของเชื้อไวรัสในการรักษาด้วย DMARDs และพบกรณีการกำเริบของเชื้อไวรัสเฮอร์ปีส์ (เช่น โรคงูสวัด) ในการศึกษาทางคลินิกเมื่อรักษาด้วยเซลเจแนซ์ ในการศึกษาความปลอดภัยหลังการอนุมัติทะเบียนตำรับยา (PASS) แบบสุ่มขนาดใหญ่หนึ่งโครงการในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย ได้สังเกตพบเหตุการณ์การเกิดโรคงูสวัดเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย tofacitinib เมื่อเทียบกับ TNF inhibitor (ดูหัวข้อ 5.1) มีรายงานการกำเริบของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหลังวางจำหน่ายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเซลเจแนซ์ ผลกระทบของเซลเจแนซ์ ต่อการกำเริบของตับอักเสบริ้วจากไวรัสยังไม่ทราบ อาสาสมัครซึ่งพบผลบวกสำหรับตับอักเสบบี หรือ ซี ในขั้นการตรวจคัดกรองจะถูกคัดออกจากการศึกษาทางคลินิก ควรตรวจคัดกรองตับอักเสบบีจากไวรัสตามแนวทางเวชปฏิบัติก่อนเริ่มการรักษาด้วยโทฟาซิทีน

พบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคงูสวัดสูงขึ้นในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นและเกาหลีที่ได้รับการรักษาด้วยเซลเจแนซ์

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (Venous Thromboembolism [VTE])

ได้สังเกตพบภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (VTE) ในผู้ป่วยที่ได้รับเซลเจแนซ์ในการศึกษาทางคลินิกและการรายงานหลังวางจำหน่าย ในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่หนึ่งโครงการ ซึ่งทำการศึกษาใน

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ที่มีปัจจัยความเสี่ยงด้านหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง หรือยา tofacitinib 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง หรือยา TNF inhibitor ได้สังเกตพบการเกิดเหตุการณ์ลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดปอด (pulmonary embolism [PE]) เพิ่มขึ้นตามขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา tofacitinib เมื่อเทียบกับยากลุ่ม TNF inhibitor (ดูหัวข้อ 5.1) เหตุการณ์ PE หลายเหตุการณ์เหล่านี้มีความร้ายแรงและส่งผลให้เกิดการเสียชีวิตในผู้ป่วยบางราย มีรายงานเหตุการณ์ PE บ่อยครั้งในการศึกษานี้ในผู้ป่วยที่รับยา tofacitinib เมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น ๆ ในโปรแกรมศึกษายา tofacitinib ทั้งหมด (ดูหัวข้อ 4.8 และ 5.1)

ได้สังเกตพบเหตุการณ์ลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำลึก (deep vein thrombosis [DVT]) ในกลุ่มการรักษาทั้งสามกลุ่มในการศึกษานี้ (ดูหัวข้อ 5.1)

ประเมินปัจจัยความเสี่ยงด้าน VTE ของผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษาและในระหว่างการรักษาเป็นระยะ ๆ ใช้เชลเจนซ์ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไปและในผู้ป่วยที่ได้รับการระบุว่ามียปัจจัยความเสี่ยงด้าน VTE (เช่น มีประวัติของการเกิดลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด) ประเมินอาการแสดงและอาการ VTE ของผู้ป่วยในทันที หยุดยา tofacitinib ในขณะที่ทำการประเมินว่าอาจเกิด VTE โดยไม่คำนึงถึงขนาดยาหรือข้อบ่งใช้

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงทางหลอดเลือดและหัวใจ (รวมถึงกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด)

ในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่หนึ่งโครงการในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย tofacitinib 5 มก. วันละสองครั้ง tofacitinib 10 มก. วันละสองครั้ง หรือ TNF inhibitor ได้สังเกตพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงทางหลอดเลือดและหัวใจ (Major adverse cardiovascular events [MACE]) รวมถึงเหตุการณ์กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด (myocardial infarction [MI]) ในกลุ่มการรักษาทั้งสามกลุ่มในการศึกษานี้ ได้สังเกตพบการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดที่ไม่ทำให้เสียชีวิตเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย tofacitinib เมื่อเทียบกับ TNF inhibitor (ดูหัวข้อ 5.1) พบการเกิด MACE รวมถึงเหตุการณ์ของกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป ในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ในปัจจุบันหรือเคยสูบบุหรี่มาก่อนเป็นระยะเวลาาน และในผู้ป่วยที่มีประวัติของการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจแข็ง (atherosclerotic cardiovascular disease [ASCVD]) ควรใช้ยานี้ด้วยความระมัดระวังในการรักษาผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ในปัจจุบันหรือเคยสูบบุหรี่มาก่อนเป็นระยะเวลาาน และในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจอื่น ๆ (ตัวอย่างเช่น มีประวัติของการ

เกิด ASCVD) ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ ควรทำการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของผู้ป่วยเป็นรายบุคคลให้เสร็จสิ้นก่อนที่จะตัดสินใจเริ่มการรักษาหรือให้การรักษาต่อ (ดูหัวข้อ 5.1)

มะเร็งและความผิดปกติของการเพิ่มจำนวนลิมโฟไซต์ (ไม่รวมมะเร็งผิวหนังชนิดที่ไม่ได้เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสี [non-melanoma skin cancer, NMSC])

โปรดคำนึงถึงความเสี่ยงและประโยชน์ของการรักษาด้วยเซลเจนซ์ก่อนที่จะเริ่มการรักษาในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหรือมีประวัติของการเป็นมะเร็งนอกเหนือจากมะเร็งผิวหนังชนิดที่ไม่ได้เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสี (NMSC) ที่ได้รับการรักษาให้หายแล้ว หรือเมื่อพิจารณาที่จะให้เซลเจนซ์อย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยที่เกิดมะเร็ง มีความเป็นไปได้ที่เซลเจนซ์จะมีผลต่อความสามารถในการต่อสู้กับมะเร็งของผู้ป่วย

พบการเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย tofacitinib เมื่อเทียบกับ TNF inhibitor ในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่ในผู้ป่วย RA ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย (ดูหัวข้อ 5.1) พบมะเร็งต่าง ๆ ไม่รวม NMSC ได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป และในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ในปัจจุบันหรือเคยสูบบุหรี่มาก่อนเป็นระยะเวลาสั้น ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังในการรักษาผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ในปัจจุบันหรือเคยสูบบุหรี่มาก่อนเป็นระยะเวลาสั้น และในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งอื่น ๆ (ตัวอย่างเช่น ผู้ที่เป็นมะเร็งอยู่ในปัจจุบันหรือผู้ที่มีประวัติของการเกิดมะเร็ง) ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ ควรทำการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของผู้ป่วยเป็นรายบุคคลให้เสร็จสิ้นก่อนที่จะตัดสินใจเริ่มการรักษาหรือให้การรักษาต่อ (ดูหัวข้อ 5.1)

พบมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเซลเจนซ์ และในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเซลเจนซ์ในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย (ดูหัวข้อ 5.1) ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรครุนแรง อาจมีความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองสูงกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป (สูงกว่าหลายเท่า) ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงบทบาทของเซลเจนซ์ต่อการเกิดมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง

ได้สังเกตพบการเกิดมะเร็งปอดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเซลเจนซ์ นอกจากนี้ยังได้สังเกตพบการเกิดมะเร็งปอดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเซลเจนซ์ในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัยอีกด้วย ได้สังเกตพบการเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เมื่อเทียบกับ TNF inhibitor (ดูหัวข้อ 5.1) จากผู้ป่วยที่เกิดมะเร็งปอด 30 รายซึ่งได้รับรายงานในการศึกษา

ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tofacitinib นั้น ผู้ป่วยทุกราย ยกเว้นผู้ป่วย 2 ราย เป็นผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ในปัจจุบันหรือเคยสูบบุหรี่มาก่อน ผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อาจมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปอดสูงกว่าประชากรทั่วไป ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงบทบาทของเซลล์แกนซ์ในการทำให้เกิดมะเร็งปอด

พบมะเร็งอื่น ๆ ในการศึกษาทางคลินิกและการใช้ยาหลังวางจำหน่าย ซึ่งรวมถึง แต่ไม่จำกัดเพียง มะเร็งเต้านม มะเร็งผิวหนังที่มีการสร้างเม็ดสี (melanoma) มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งตับอ่อน

บทบาทของการรักษาด้วยเซลล์แกนซ์ต่อการเกิดและการดำเนินไปของมะเร็งนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

คำแนะนำสำหรับมะเร็งผิวหนังชนิดที่ไม่ได้เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสีได้แสดงไว้ด้านล่าง

หลายการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ที่มีการควบคุมในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบเกิดมะเร็ง 26 กรณี (ไม่นับรวม NMSC) รวมไปถึงมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 5 รายในผู้ป่วย 26 รายที่ได้รับการรักษาด้วยเซลล์แกนซ์/เซลล์แกนซ์ร่วมกับ DMARD เปรียบเทียบกับการไม่พบมะเร็ง (ไม่นับรวม NMSC) ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งได้รับยาหลอก/ยาหลอกร่วมกับ DMARD และผู้ป่วย 2 รายในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 2 รายในกลุ่มที่ได้รับอะดาลิมูแมบ (adalimumab) ผู้ป่วย 1 รายในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 1 รายในกลุ่มที่ได้รับ methotrexate ผู้ป่วยจำนวน 3,800 ราย (คิดเป็น 3,942 patient-year of observation) ได้รับการรักษาด้วยเซลล์แกนซ์ เป็นระยะเวลาต่าง ๆ นานที่สุด 2 ปี ขณะที่ผู้ป่วย 681 ราย (คิดเป็น 203 patient-year of observation) ได้รับยาหลอกเป็นเวลานานสูงสุด 6 เดือน และผู้ป่วย 204 ราย (คิดเป็น 179 patient-year of observation) ได้รับการรักษาด้วย adalimumab เป็นระยะเวลา 12 เดือน อัตราการเกิดอุบัติการณ์ของมะเร็งและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ปรับตามปริมาณยาที่ได้รับเท่ากับ 0.66 และ 0.13 เหตุการณ์ต่อ 100 patient-year ตามลำดับในกลุ่มที่ได้รับเซลล์แกนซ์

ในการศึกษาด้านความปลอดภัยระยะยาว (ผู้ป่วย 4,867 ราย) ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ อัตราการเกิดมะเร็ง (ไม่นับรวม NMSC) และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเท่ากับ 0.97 และ 0.09 เหตุการณ์ต่อ 100 patient-year ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับอัตราที่สังเกตพบในช่วงเวลาที่มีการควบคุม

ในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่หนึ่งโครงการในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย ได้สังเกตพบการเกิดมะเร็งสูงขึ้น (ไม่นับรวม NMSC) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเซลล์แกนซ์เมื่อเทียบกับ TNF inhibitor (ดูหัวข้อ 5.1) พบการเกิดมะเร็งชนิดต่าง ๆ (ไม่นับรวม NMSC) ได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป และในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ในปัจจุบันหรือเคยสูบบุหรี่เป็นระยะเวลายาวนานมาก่อน

มะเร็งผิวหนังชนิดที่ไม่ได้เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสี

มีรายงานพบมะเร็งผิวหนังชนิดที่ไม่ได้เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสี (NMSCs) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย tofacitinib นอกจากนี้ยังมีรายงานพบ NMSCs ในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่หนึ่งโครงการในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย ในการศึกษานี้ ได้สังเกตพบการเพิ่มสูงขึ้นของการเกิด NMSCs โดยรวม รวมถึงมะเร็งผิวหนังชนิดสความัสเซลล์ (cutaneous squamous cell carcinomas) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย tofacitinib เมื่อเทียบกับ TNF inhibitor (ดูหัวข้อ 5.1) เนื่องจากมีการเกิดอุบัติการณ์ของ NMSC ที่สูงขึ้นในผู้สูงอายุและในผู้ป่วยที่มีประวัติของการเกิด NMSC มาก่อน จึงควรใช้ยานี้อย่างระมัดระวังเมื่อรักษาผู้ป่วยประเภทนี้ แนะนำให้ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดมะเร็งผิวหนังเข้ารับการทดสอบผิวหนังเป็นระยะ

ระบบทางเดินอาหารทะลุ

มีรายงานเหตุการณ์ระบบทางเดินอาหารทะลุในหลายการวิจัยทางคลินิก รวมถึงในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่หนึ่งโครงการในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย (ดูหัวข้อ 5.1) บทบาทของการยับยั้ง JAK ต่อการเกิดเหตุการณ์เหล่านี้ยังไม่เป็นที่ทราบ โดยเหตุการณ์ที่ได้รับรายงานเบื้องต้น ได้แก่ diverticular perforation, เยื่อช่องท้องอักเสบ มีหนองในช่องท้อง และไส้ติ่งอักเสบ ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ อัตราการเกิดอุบัติการณ์การทะลุของระบบทางเดินอาหารของทุกการศึกษา (ระยะที่ 1 ระยะที่ 2 ระยะที่ 3 และส่วนขยายระยะยาว) สำหรับทุกกลุ่มการรักษาและในทุกขนาดยาเท่ากับ 0.11 เหตุการณ์ต่อ 100 patient-years ในการรักษาด้วยเซลแจนซ์ ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ทุกรายที่เกิดการทะลุของระบบทางเดินอาหารนั้นได้รับยาแก้อักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และ/หรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย การมีส่วนร่วมสัมพัทธ์ของการให้ยาร่วมเหล่านี้ เปรียบเทียบกับ เซลแจนซ์ ในการทำให้เกิดการทะลุของระบบทางเดินอาหารยังไม่เป็นที่ทราบ

ควรใช้ เซลแจนซ์ อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยซึ่งอาจมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการทะลุของระบบทางเดินอาหาร (เช่น ผู้ป่วยซึ่งมีประวัติ diverticulitis) ผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติของทางเดินอาหารควรเข้ารับการประเมินในทันทีเพื่อวินิจฉัยการทะลุของระบบทางเดินอาหารได้แต่เนิ่นๆ

กระดูกแตกหัก

พบกระดูกแตกหักในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเซลเจนซ์ในการศึกษาทางคลินิกและในช่วงหลังวางจำหน่าย

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ที่มีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วย RA พบว่าในช่วงการสัมผัสยา 0 ถึง 3 เดือนนั้น อัตราการเกิดอุบัติเหตุกระดูกแตกหักของผู้ป่วยที่ใช้เซลเจนซ์ 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง และยาหลอกอยู่ที่ 2.11, 2.56 และ 4.43 รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ

การศึกษา PASS ที่มีการสุ่มขนาดใหญ่โครงการหนึ่ง ทำการศึกษาในผู้ป่วย RA ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย พบการเกิดกระดูกแตกหักทั้งในกลุ่มที่ได้รับเซลเจนซ์และกลุ่มที่ได้รับ TNF inhibitor (ดูหัวข้อ 5.1)

ควรใช้ยานี้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ทราบว่ามีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดกระดูกแตกหัก เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่เป็นสตรี และผู้ป่วยใช้ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์

ภาวะภูมิไวเกิน

พบปฏิกิริยาการแพ้ เช่น angioedema และลมพิษ ซึ่งอาจแสดงให้เห็นถึงภาวะภูมิไวเกินต่อยาในผู้ป่วยที่ได้รับเซลเจนซ์ บางเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นมีอันตรายร้ายแรง หลาย ๆ เหตุการณ์เหล่านี้เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้หลายประเภท หากมีปฏิกิริยาภาวะภูมิไวเกินร้ายแรงเกิดขึ้น ให้หยุดใช้ tofacitinib ทันทีในระหว่างที่ทำการประเมินสาเหตุหรือสาเหตุต่าง ๆ ที่เป็นไปได้ของปฏิกิริยาการแพ้

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ลิมโฟไซต์

ค่าลิมโฟไซต์ < 500 เซลล์/มม.³ จะเกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของการติดเชื้อที่ได้รับการรักษาแล้ว และการติดเชื้อร้ายแรง ไม่แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วย เซลเจนซ์ ในผู้ป่วยที่มีค่าลิมโฟไซต์ต่ำ (กล่าวคือ < 500 เซลล์/มม.³) ไม่แนะนำให้รักษาด้วย เซลเจนซ์ ในผู้ป่วยที่มีการยืนยันว่าจำนวนลิมโฟไซต์สมบูรณ์ < 500 เซลล์/มม.³ ควรตรวจระวังและติดตามลิมโฟไซต์ ณ จุดเริ่มต้นก่อนรักษาและทุกๆ 3 เดือน หลังจากนั้น สำหรับการปรับขนาดยาที่แนะนำโดยอิงตามจำนวนลิมโฟไซต์ ดูหัวข้อ 4.2

นิวโทรฟิล

การรักษาด้วย เซลแจนซ์ พบว่าเกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (< 2000 เซลล์/มม.³) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ไม่แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วย เซลแจนซ์ ในผู้ป่วยที่มีค่า นิวโทรฟิลต่ำ (กล่าวคือ ANC < 1000 เซลล์/มม.³) สำหรับผู้ป่วยซึ่งมีค่า ANC คงอยู่ระหว่าง 500-1000 เซลล์/มม.³ ให้ลดปริมาณ เซลแจนซ์ ที่ให้หรือหยุดการให้ยาชั่วคราวจนกว่าค่า ANC จะ > 1000 เซลล์/มม.³ ไม่แนะนำให้รักษาด้วย เซลแจนซ์ ในผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่าจำนวนนิวโทรฟิลสมบูรณ์ < 500 เซลล์/มม.³ ควรตรวจระวังและติดตามนิวโทรฟิล ณ จุดเริ่มต้นก่อนรักษาและภายหลังจากการรักษาผ่านไปแล้ว 4 ถึง 8 สัปดาห์และทุกๆ 3 เดือน หลังจากนั้น (ดูหัวข้อ 4.2 และ 4.8)

ฮีโมโกลบิน

ไม่แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วย เซลแจนซ์ ในผู้ป่วยที่มีค่าฮีโมโกลบินต่ำ (กล่าวคือ < 9 ก./เดซิลิตร) ควรหยุดการรักษาด้วย เซลแจนซ์ ชั่วคราวในผู้ป่วยซึ่งมีระดับฮีโมโกลบิน < 8 ก./เดซิลิตร หรือผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินลดลง > 2 ก./เดซิลิตรในระหว่างเข้ารับการรักษา ควรตรวจระวังและติดตามฮีโมโกลบิน ณ จุดเริ่มต้นก่อนรักษาและภายหลังจากการรักษาผ่านไปแล้ว 4 ถึง 8 สัปดาห์และทุกๆ 3 เดือน หลังจากนั้น (ดูหัวข้อ 4.2 และ 4.8)

ไขมัน

การรักษาด้วยเซลแจนซ์ เกี่ยวข้องกับการเพิ่มของไขมัน เช่น โคลเลสเตอรอลรวม, low density lipoprotein (LDL) และ high density lipoprotein (HDL) โดยทั่วไปจะพบผลต่อไขมันสูงสุดภายใน 6 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังมีรายงานพบการเพิ่มสูงขึ้นของโคเลสเตอรอลรวม โคลเลสเตอรอลชนิด LDL และโคเลสเตอรอลชนิด HDL ในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่หนึ่งโครงการในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย (ดูหัวข้อ 5.1)

การประเมินผลของไขมันควรดำเนินการหลังจากเริ่มการรักษาด้วยเซลแจนซ์แล้วประมาณ 4 ถึง 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาตามแนวปฏิบัติทางคลินิก (เช่น National Cholesterol Educational Program) สำหรับการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง การเพิ่มของค่าโคเลสเตอรอลรวม และ LDL ที่เกิดจากการใช้ เซลแจนซ์ อาจลดลงถึงระดับก่อนได้ยาด้วยการใช้ยาในกลุ่ม statin

การให้วัคซีน

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการติดเชื้อทุติยภูมิจากวัคซีนชนิดเชื้อเป็นไปยังผู้ป่วยที่ได้รับ เซลแจนซ์ แนะนำว่าไม่ควรให้วัคซีนชนิดเชื้อเป็นร่วมกับการให้ เซลแจนซ์ แนะนำให้แจ้งให้ผู้ป่วยทุกรายทราบข้อมูลล่าสุดเกี่ยวกับการสร้างภูมิคุ้มกันทั้งหมดอันเป็นไปตามแนวทางการสร้างภูมิคุ้มกันฉบับปัจจุบันก่อนเริ่มการรักษาด้วย เซลแจนซ์ ช่วงระยะเวลา ระหว่างการให้วัคซีนชนิดเชื้อเป็นและการเริ่มการรักษาด้วย

tofacitinib ควรเป็นไปตามแนวทางการสร้างเสริม ภูมิคุ้มกันฉบับปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับ immunomodulatory agents ตามแนวทางเหล่านี้ หากมีการให้วัคซีนซอสเตอร์ชนิดเชื้อเป็น ควรฉีดวัคซีนนี้ให้แก่ผู้ป่วยที่มีประวัติของการเกิดโรคอีสุกอีใสหรือผู้ป่วยที่มี seropositive ต่อไวรัส varicella zoster เท่านั้น ควรฉีดวัคซีนอย่างน้อยที่สุด 2 สัปดาห์ แต่จะดีกว่าหากเป็น 4 สัปดาห์ก่อนที่จะเริ่มให้ immunomodulatory agents เช่น tofacitinib

ในการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุม ได้มีการประเมินการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบอาศัยแอนติบอดี (humoral response) เมื่อให้วัคซีนไขหวัดใหญ่และวัคซีนนิวโมค็อกคัส โพลีแซคคาไรด์ (pneumococcal polysaccharide) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่กำลังได้รับโทฟาซิทีนบในขนาดยาเริ่มต้นที่ 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง หรือยาหลอก พบว่าร้อยละของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบอาศัยแอนติบอดีต่อวัคซีนไขหวัดใหญ่ในระดับที่พึงพอใจ (เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4 เท่าในแอนติเจนมากกว่าหรือเท่ากับ 2 จาก 3 ตัว) มีจำนวนใกล้เคียงกันทั้งในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยโทฟาซิทีนบ (57%) และยาหลอก (62%) ในขณะที่ร้อยละของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบอาศัยแอนติบอดีต่อวัคซีนนิวโมค็อกคัส โพลีแซคคาไรด์ในระดับที่พึงพอใจ (เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าในมากกว่าหรือเท่ากับ 6 จาก 12 ซีโรไทป์) ลดลงเล็กน้อยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทฟาซิทีนบที่ใช้เป็นยาเดี่ยว (62%) และเมโทเทริกเซท (methotrexate) ที่ใช้เป็นยาเดี่ยว (62%) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (77%) โดยอัตราการตอบสนองของผู้ป่วยที่ได้รับทั้งโทฟาซิทีนบและเมโทเทริกเซทร่วมกันจะยิ่งลดลงมากขึ้น (32%) ยังไม่ทราบนัยสำคัญทางคลินิกของสภาพการณ์ดังกล่าว

ในการศึกษาวัคซีนอีกโครงการหนึ่ง ซึ่งประเมินการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบอาศัยแอนติบอดีต่อการได้รับวัคซีนไขหวัดใหญ่และวัคซีนนิวโมค็อกคัส โพลีแซคคาไรด์พร้อมกัน ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับโทฟาซิทีนบในขนาดยา 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้งเป็นระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 22 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทฟาซิทีนบ (ทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับเมโทเทริกเซทร่วมด้วย) เกินกว่าร้อยละ 60 ตอบสนองต่อวัคซีนไขหวัดใหญ่และวัคซีนนิวโมค็อกคัส โพลีแซคคาไรด์ในระดับที่พึงพอใจ ผู้ป่วยที่ได้รับทั้งโทฟาซิทีนบและเมโทเทริกเซทมีอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนนิวโมค็อกคัส โพลีแซคคาไรด์ที่ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับโทฟาซิทีนบเป็นยาเดี่ยว (66% ต่อ 89%) ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลที่ได้รับจากการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุม

ในการศึกษาแบบควบคุมในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับเมโทเทริกเซทนั้น ได้มีการประเมินการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบอาศัยแอนติบอดี (humoral) และแบบพึ่งเซลล์ (cell-mediated) ที่มีต่อการสร้างภูมิคุ้มกันโดยใช้วัคซีนชนิดเชื้อเป็นที่ถูกทำให้อ่อนฤทธิ์ลง (Zostavax) ซึ่งมีข้อบ่งใช้ในการป้องกันการเกิดงูสวัด การสร้างภูมิคุ้มกันเกิดขึ้น 2 ถึง 3 สัปดาห์ก่อนที่จะเริ่มการรักษาเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์

ด้วย tofacitinib ในขนาดยา 5 มก. วันละสองครั้งหรือยาหลอก หกสัปดาห์หลังจากที่สร้างภูมิคุ้มกันด้วยวัคซีนป้องกันงูสวัด ผู้ที่ได้รับ tofacitinib หรือยาหลอกแสดงให้เห็นถึงการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบอาศัยแอนติบอดีและแบบฟังก์ชันเซลล์ที่ใกล้เคียงกัน (การเปลี่ยนแปลงค่าเท่าเฉลี่ย (mean fold change) ของแอนติบอดี VZV IgG เท่ากับ 2.11 ในผู้ที่ได้รับ tofacitinib 5 มก. วันละสองครั้ง และ 1.74 ในผู้ที่ได้รับยาหลอก วันละสองครั้ง จำนวนเท่าที่เพิ่มขึ้น (fold-rise) ของ VZV IgG มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 ในร้อยละ 57 ของผู้ที่ได้รับ tofacitinib และในร้อยละ 43 ของผู้ที่ได้รับยาหลอก การเปลี่ยนแปลงค่าเท่าเฉลี่ย ของ VZV T-cell ELISPOT Spot Forming Cells เท่ากับ 1.5 ในผู้ที่ได้รับ tofacitinib 5 มก. วันละสองครั้ง และ 1.29 ในผู้ที่ได้รับยาหลอก วันละสองครั้ง) การตอบสนองเหล่านี้มีความคล้ายคลึงกันกับการตอบสนองที่สังเกตพบในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีซึ่งมีอายุ 50 ปีขึ้นไป

ในการศึกษานี้ พบว่าเกิดการแพร่กระจายของสายพันธุ์ของไวรัสวาริเซลลา ซอสเตอร์ที่อยู่ในวัคซีนในผู้ป่วยรายหนึ่งหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับวัคซีนไปแล้ว 16 วัน ผู้ป่วยไม่เคยได้รับเชื้อไวรัสวาริเซลลามาก่อนดังที่มีหลักฐานจากการที่ไม่มีประวัติของการติดเชื้อวาริเซลลามาก่อนและไม่มีแอนติบอดีต่อต้านเชื้อวาริเซลลา ณ จุดเริ่มต้นของการรักษา ดังนั้นจึงหยุดการรักษาด้วย tofacitinib และผู้เข้าร่วมการศึกษากลับมาเป็นปกติหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อไวรัสในขนาดยามาตรฐาน การทดสอบที่ดำเนินการในภายหลังแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยรายนี้ได้มีการตอบสนองที่ดีในการต่อต้านเชื้อวาริเซลลาของที-เซลล์และแอนติบอดีที่มีต่อวัคซีนประมาณ 6 สัปดาห์หลังจากที่ได้รับวัคซีน แต่ไม่มีการตอบสนองที่ 2 สัปดาห์หลังจากที่ได้รับวัคซีนตามที่ได้คาดไว้สำหรับการติดเชื้อครั้งแรก

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องเล็กน้อย ควรลดขนาดยา เซลเจนซ์ เป็น 5 มก. วันละครั้งในผู้ป่วยซึ่งแสดงภาวะไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.2) ในหลายการศึกษาทางคลินิก ไม่มีการประเมิน เซลเจนซ์ในผู้ป่วยที่มีค่าการกำจัดครีเอตินินที่จุดเริ่มการศึกษา (ประมาณโดยใช้สมการของ Cockcroft-Gault) < 40 มล./นาที(ดูหัวข้อ 4.2 และ 5.2)

ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องเล็กน้อย ควรลดขนาดยา เซลเจนซ์ เป็น 5 มก. วันละครั้งในผู้ป่วยที่ตับบกพร่องปานกลาง (ดูหัวข้อ 4.2) ไม่ควรใช้เซลเจนซ์ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.2) ในการวิจัยทางคลินิก เซลเจนซ์ไม่ได้รับการประเมินในผู้ป่วยที่ตับบกพร่องรุนแรงหรือในผู้ป่วยที่ผลทางเซรัมวิทยาสำหรับตับอักเสบบี หรือตับอักเสบซี เป็นบวก

การใช้ยาร่วมกับวิธีการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อื่น ๆ

ยังไม่มีการศึกษาและควรหลีกเลี่ยงการใช้ เซลเจนซ์ ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ร่วมกับ DMARDs ที่เป็นชีววัตถุ เช่น TNF antagonists, IL-1R antagonists, IL-6R antagonists, anti-CD20 monoclonal antibodies และ สารควบคุมการกระตุ้นร่วมที่จำเพาะ (selective co-stimulation modulators) และยากดระบบภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพสูง เช่น azathioprine และ cyclosporine เนื่องจากอาจกดระบบภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้นและเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

อันตรกิริยาที่มีผลต่อการใช้ เซลเจนซ์

เนื่องจาก โทฟาซิทีนิบ จะถูกเมแทบอลิซึมโดย CYP3A4 ดังนั้นจึงอาจเกิดอันตรกิริยากับยาที่ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำ CYP3A4 ได้ การได้รับ โทฟาซิทีนิบ จะเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับสารยับยั้งไซโตโครม P450 (CYP) 3A4 ที่แรง (เช่น ketoconazole) หรือเมื่อให้ร่วมกับยาอื่นหนึ่งชนิดหรือมากกว่า อันเป็นผลให้เกิดการยับยั้ง CYP3A4 ระดับปานกลางและการยับยั้ง CYP2C19 ที่แรง (เช่น fluconazole) (ดูหัวข้อ 4.2)

ปริมาณของ โทฟาซิทีนิบ ที่ได้รับสู่ร่างกายจะลดลงเมื่อให้ร่วมกับสารเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP ที่แรง (เช่น rifampin)

สารเหนี่ยวนำ CYP ที่แรง (เช่น rifampin) อาจทำให้สูญเสียหรือลดการตอบสนองทางคลินิกของยา

สารที่ยับยั้งเฉพาะเอนไซม์ CYP2C19 หรือ พี-ไกลโคโปรตีน ไม่น่าที่จะสามารถเปลี่ยนเภสัชจลนศาสตร์ของ โทฟาซิทีนิบ อย่างมีนัยสำคัญ

การให้ยาร่วมกับ methotrexate (15-25 มก. MTX สัปดาห์ละครั้ง) ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ โทฟาซิทีนิบ การให้ยา ketoconazole ซึ่งเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ที่แรงร่วมกับการให้ โทฟาซิทีนิบ ครั้งเดียวเพิ่ม AUC และ C_{max} ขึ้น 103% และ 16% ตามลำดับ การให้ยา fluconazole ซึ่งเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 แบบปานกลางแต่เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 ที่แรงร่วมกับการให้ โทฟาซิทีนิบ เพิ่ม AUC และ C_{max} ของ โทฟาซิทีนิบ ขึ้น 79% และ 27% ตามลำดับ การให้ยา tacrolimus (Tac) ซึ่งเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อย่างอ่อนร่วมกับการให้ โทฟาซิทีนิบ จะเพิ่ม AUC ของ โทฟาซิทีนิบ ขึ้น 21% และลด C_{max} ของ โทฟาซิทีนิบ ลง 9% การให้ยาร่วมกับ cyclosporine (CsA) ซึ่งเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์ปานกลางจะเพิ่ม AUC ของ โทฟาซิทีนิบ ขึ้น 73% และลด C_{max} ของ โทฟาซิทีนิบ ลง 17% ยังไม่มีการศึกษาการใช้ โทฟาซิทีนิบ แบบรับประทานหลายครั้งร่วมกับยากดระบบภูมิคุ้มกันเหล่านี้ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ การให้ยาร่วมกับ rifampin ซึ่งเป็นสารเหนี่ยวนำ CYP3A4 ที่แรง จะลด AUC และ C_{max} ของ โทฟาซิทีนิบ ลง 84% และ 74% ตามลำดับ (ดูหัวข้อ 4.2)

ความเป็นไปได้ของ เซลแจนซ์ ที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาอื่น ๆ

หลายการศึกษาในหลอดทดลองบ่งชี้ว่า โทฟาซิทีนิบ ไม่ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำฤทธิ์ของเอนไซม์ CYP หลักในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาในมนุษย์ (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 และ CYP3A4) อย่างมีนัยสำคัญที่ความเข้มข้นสูงกว่า 160 และ 268 เท่าของ C_{max} รวมและอิสระที่ระดับยาคงที่ตามลำดับของขนาดยา 5 มก. วันละสองครั้งในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ผลจากการศึกษาในหลอดทดลองเหล่านี้ได้รับการยืนยันโดยการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาในมนุษย์ว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงใดๆ ของเภสัชจลนศาสตร์ของ midazolam ซึ่งเป็น CYP3A4 ซับสเตรตที่มีความไวมาก เมื่อให้ร่วมกับ โทฟาซิทีนิบ

ในการศึกษานอกร่างกายบ่งชี้ว่า tofacitinib ไม่ยับยั้งบทบาทของ uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 และ UGT2B7] ในกระบวนการเมแทบอลิซึมยาส่วนหลักในมนุษย์ อย่างมีนัยสำคัญที่ความเข้มข้นสูงกว่า 535 และ 893 เท่าของ C_{max} รวมและอิสระที่ระดับยาคงที่ของขนาดยา 5 มก. วันละสองครั้งในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ข้อมูลจากการศึกษาในหลอดทดลองบ่งชี้ว่าโอกาสของ โทฟาซิทีนิบ ที่ความเข้มข้นที่ใช้ในการรักษาต่อการยับยั้งตัวส่งเช่น พี-ไกลโคโปรตีน ซึ่งเป็นตัวส่งประจุลบหรือประจุบวกก็ต่ำด้วย

ในอาสาสมัครเพศหญิงซึ่งมีสุขภาพดีโทฟาซิทีนิบ ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยากุมกำเนิดชนิดรับประทานที่มีตัวยา levonorgestrel และ ethinyl estradiol เมื่อให้ร่วมกัน

การใช้ โทฟาซิทีนิบ ร่วมกับ methotrexate 15-25 มก. สัปดาห์ละครั้งจะลด AUC และ C_{max} ของ methotrexate ลง 10% และ 13% ตามลำดับ ขนาดของการลดลงของระดับยา methotrexate นี้ ไม่ถือเป็นเหตุอันสมควรต้องปรับขนาดยา methotrexate ในผู้ป่วยแต่ละราย

การใช้ เซลแจนซ์ ร่วมกับ ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ metformin ซึ่งเป็นการบ่งชี้ว่า โทฟาซิทีนิบ ไม่รบกวนตัวขนส่งแคตไอออนอินทรีย์ (organic cationic transporter, OCT2) ในอาสาสมัครซึ่งมีสุขภาพดี

ค่าการกำจัด โทฟาซิทีนิบ ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เมื่อให้ทางปากไม่แปรผันตามเวลา ซึ่งบ่งชี้ว่า โทฟาซิทีนิบ ไม่ทำให้อัตราของเอนไซม์ CYP ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์กลับมาเป็นปกติ ดังนั้นไม่คาดว่าจะการให้ยาร่วมกับ โทฟาซิทีนิบ จะเพิ่มการเมแทบอลิซึมของ CYP ซับสเตรตในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีผลทางคลินิก

ยากระบบภูมิคุ้มกัน

ไม่แนะนำให้ใช้ยาเซลแจนซ์ร่วมกับ DMARDs ที่เป็นชีววัตถุ (เช่น abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) หรือร่วมกับยากระบบภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพสูง ได้แก่ azathioprine และ cyclosporine

ประชากรเด็ก

มีการศึกษาในผู้ใหญ่เท่านั้น

4.6 การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

ไม่มีการศึกษาและมีการควบคุมที่ดีเพียงพอสำหรับการใช้ เซลแจนซ์ ในสตรีมีครรภ์ มีการแสดงให้เห็นว่า โทฟาซิทีนิบ ทำให้กำเนิดทารกวิรูปในหนู (rat) และกระต่าย และมีผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ในหนูเพศเมีย, การคลอด และการพัฒนาระหว่างตั้งครรภ์/หลังคลอดในหนู (rat) (ดูหัวข้อ 5.3) ไม่ควรใช้ เซลแจนซ์ ขณะตั้งครรภ์ ยกเว้นมีความจำเป็นอย่างชัดเจน

สตรีที่อยู่ในภาวะเจริญพันธุ์ควรได้รับคำแนะนำให้ใช้การคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยเซลแจนซ์ และเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์หลังจากที่ได้รับยาครั้งสุดท้าย

โทฟาซิทีนิบ จะหลั่งออกทางน้ำนมของหนู (rat) ที่อยู่ในช่วงคัดหลั่งน้ำนม (ดูหัวข้อ 5.3) ไม่มีข้อมูลว่า โทฟาซิทีนิบ หลั่งออกมาพร้อมกับน้ำนมมนุษย์หรือไม่ สตรีไม่ควรเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเอง ขณะทำการรักษาด้วย เซลแจนซ์

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

ไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการถึงผลของยาที่มีต่อความสามารถในการขับขี่และใช้งานเครื่องจักร

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลต่อไปนี้ ประกอบด้วยการศึกษาในสหสถาบัน 6 การศึกษาแบบควบคุมและปกปิดสองข้างที่มีระยะเวลาการศึกษาแตกต่างกันไปตั้งแต่ 6-24 เดือน (การศึกษาระยะที่ 1-6 ดูหัวข้อที่ 5.1) ในการศึกษาเหล่านี้ ผู้ป่วยจำนวน 3200 รายถูกสุ่มและได้รับการรักษาด้วย เซลแจนซ์ อย่างเดียวในขนาด 5 มก. วันละสองครั้ง (616 ราย) หรือขนาด 10 มก. วันละสองครั้ง (642 ราย) และ เซลแจนซ์ ขนาด 5 มก. วันละสองครั้ง (973 ราย) หรือขนาด 10 มก. วันละสองครั้ง (969 ราย) ร่วมกับ DMARDs (รวมถึง methotrexate)

ผู้ป่วยทุกรายในการศึกษาเหล่านี้แสดงอาการโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระดับปานกลางถึงรุนแรง ประชากรในการศึกษามีอายุเฉลี่ย 52.1 ปีและร้อยละ 83.2 ของประชากรเป็นเพศหญิง

กลุ่มประชากรศึกษาเรื่องความปลอดภัยในระยะยาวประกอบด้วยผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมในการศึกษาแบบปกปิดสองข้างที่มีการควบคุม (รวมถึงการศึกษาในระยะพัฒนาก่อนหน้า) และจากนั้นได้เข้าร่วมในการศึกษาด้านความปลอดภัยระยะยาวหนึ่งในสองการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมด 6194 ราย (การศึกษาระยะที่ 1, 2, 3 และส่วนขยายระยะยาว) ได้รับการรักษาด้วยเซลแจนซ์ ในขนาดยาใดๆ เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 3.13 ปี โดยมี 19405.8 patient-years ของการได้รับยารวมสะสมโดยพิจารณาจากการใช้เซลแจนซ์ต่อเนื่องเป็นระยะเวลามากกว่า 8 ปี

นอกจากนี้ ยังมีข้อมูลความปลอดภัยรวมอยู่ในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่ (N=4362) หนึ่งในโครงการ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปที่มีปัจจัยความเสี่ยงด้านหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย (ปัจจัยความเสี่ยงด้านหลอดเลือดและหัวใจได้กำหนดให้เป็น: ผู้ที่สูบบุหรี่ในปัจจุบัน ได้รับการวินิจฉัยว่ามีความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน มีประวัติในครอบครัวของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ที่มีอายุน้อย (premature coronary heart disease) มีประวัติของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ รวมถึงมีประวัติของการทำหัตถการเพื่อให้มีเลือดมาเลี้ยงใหม่ (revascularization procedure) การผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass grafting) กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด ภาวะหัวใจหยุด อาการเจ็บหน้าอกที่มีอาการไม่คงที่ (unstable angina) กลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) และการแสดงอาการของโรคนอกกระดูกข้อ (extra-articular disease) ที่เกี่ยวข้องกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ตัวอย่างเช่น ปุ่มเล็ก (nodules) กลุ่มอาการ Sjögren's syndrome โลหิตจางที่เกิดจากโรคเรื้อรัง การแสดงอาการทางปอด) และได้รับยาเมโทเทริกเซทที่ขนาดยาคงที่ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (มากกว่าร้อยละ 90) ที่ได้รับ tofacitinib ซึ่งเป็นผู้ที่สูบบุหรี่ในปัจจุบันหรือเคยสูบบุหรี่มาก่อน ได้สูบบุหรี่เป็นระยะเวลานานกว่า 10 ปี และมีเวลายืนยันฐานของการสูบบุหรี่อยู่ที่ 35.0 และ 39.0 ปี ตามลำดับ

ผู้ป่วยได้ถูกสุ่มให้รับยา tofacitinib แบบเปิดฉลาก ที่ขนาดยา 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง หรือยา tofacitinib ที่ขนาดยา 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง หรือยากลุ่ม TNF inhibitor (TNF inhibitor นั้น คือ ยา etanercept ที่ขนาดยา 50 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง หรือ ยา adalimumab ที่ขนาดยา 40 มิลลิกรัม สัปดาห์เว้นสัปดาห์) ในสัดส่วน 1:1:1 จุดยุติหลักๆรวมคือ การวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง (ยกเว้น NMSC) และการวินิจฉัยว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลักด้านหลอดเลือดและหัวใจ (major adverse cardiovascular events [MACE]) โดยมีการปกปิดข้อมูลอุบัติการณ์สะสมและการประเมินทางสถิติของจุดยุติ การศึกษานี้เป็น

การศึกษาที่ดำเนินการตามเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซึ่งจำเป็นต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างน้อยที่สุด 1500 ราย เป็นเวลา 3 ปี ได้มีการหยุดให้การรักษาของการศึกษาซึ่งใช้ยา tofacitinib ที่ขนาดยา 10 มิลลิกรัม วันละ สองครั้ง และผู้ป่วยได้กลับไปใช้ยาที่ขนาดยา 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้งเนื่องมาจากสัญญาณการเกิด PE ที่ขึ้นกับขนาดยา

ประสบการณ์ในการวิจัยทางคลินิก

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่พบบ่อยที่สุดคือ การติดเชื้อร้ายแรง (ดูหัวข้อ 4.4)

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ได้รับการรายงานบ่อยที่สุดในช่วง 3 เดือนแรก ในการทดสอบทางคลินิกที่มีการควบคุม (เกิดขึ้น $\geq 2\%$ ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย เซลแจนซ์ เพียงชนิดเดียว หรือให้ร่วมกับ DMARDs) คือ ปวดศีรษะ การติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน คอหอยส่วนจมูกอักเสบ (nasopharyngitis) ความดันโลหิตสูง คลื่นไส้ และท้องเสีย

สัดส่วนของผู้ป่วยซึ่งต้องยุติการรักษาเนื่องจากเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ใดๆ ในช่วง 3 เดือนแรกของการศึกษาแบบปกปิดสองด้านที่ใช้ยาหลอกหรือมีกลุ่มควบคุมเป็น methotrexate เท่ากับ 3.8% สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย เซลแจนซ์ และ 3.2% สำหรับผู้ป่วยซึ่งรับยาหลอก การติดเชื้อที่พบได้บ่อยที่สุดที่ทำให้ต้องยุติการรักษาคืองูสวัด และปอดบวม

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา (ADR) ที่แสดงไว้ในตารางข้างล่างจะแสดงตามกลุ่มระบบอวัยวะ (SOC) และประเภทความถี่ โดยจะให้นิยามตามรูปแบบต่อไปนี้: พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$), พบบ่อย ($\geq 1/100$ ไปจนถึง $< 1/10$) พบไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ ไปจนถึง $< 1/100$) หรือ พบน้อยมาก ($\geq 1/10,000$ ไปจนถึง $< 1/1,000$) ภายในแต่ละกลุ่มความถี่จะแสดงผลไม่พึงประสงค์เรียงตามความร้ายแรงที่ลดลง

ADR จำแนกตามกลุ่มระบบอวัยวะและกลุ่มความถี่ตามเกณฑ์ CIOMS โดยเรียงลำดับตามความร้ายแรงทางการแพทย์หรือความสำคัญทางคลินิกจากมากไปหาน้อยในแต่ละกลุ่มความถี่และกลุ่มระบบอวัยวะ

ตารางที่ 4: ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ต่อยา เซลแจนซ์ โดยจำแนกเป็นกลุ่มระบบอวัยวะ และกลุ่มความถี่ตามเกณฑ์ CIOMS (โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เท่านั้น)

กลุ่มระบบ อวัยวะ	บ่อยมาก ≥ 1/10	บ่อย ≥ 1/100 ถึง < 1/10	ไม่บ่อย ≥ 1/1,000 ถึง < 1/100	พบน้อย ≥ 1/10,000 ถึง < 1/1,000
การติดเชื้อและ การติดเชื้อปรสิต		<p>ปวดบวม ไขหวัด ใหญ่ งูสวัด ติดเชื้อใน ทางเดินปัสสาวะ ไซนัสอักเสบ หลอดลมอักเสบ คอ หอยส่วนจมูกอักเสบ คอหอยอักเสบ</p>	<p>วัณโรค ผื่นง้ำไส้อักเสบ กรวยไตอักเสบ เซลล์ เนื้อเยื่ออักเสบ โรคเรื้อ ระเพาะอาหารและลำไส้ อักเสบจากเชื้อไวรัส การ ติดเชื้อไวรัส</p>	<p>ติดเชื้อในกระแสเลือด วัณ โรคที่ระบบประสาท ส่วนกลาง^b เยื่อหุ้มสมอง อักเสบจาก เชื้อคริปโตค็อกคัส^b ติดเชื้อที่ ระบบทางเดินปัสสาวะ วัณ โรคแบบแพร่กระจาย Necrotising fasciitis^b ภาวะ เลือดมีแบคทีเรีย^b ภาวะเลือด มีแบคทีเรีย สแตร์ปฟิลโลค็อกคัส^b ปอด บวมจากเชื้อ <i>Pneumocystis</i> <i>jirovecii</i> โรคปอดบวมจาก เชื้อนิวโมค็อกคัส^b โรคปอด บวมจากแบคทีเรีย สมอง อักเสบ^b การติดเชื้อกลุ่ม atypical mycobacterial^b การติดเชื้อกลุ่ม <i>Mycobacterium avium</i> complex^b การติดเชื้อไซโต เมกกะโลไวรัส โรคข้ออักเสบ จากเชื้อแบคทีเรีย^c</p>
เนื้องอกที่ไม่ใช่ เนื้อร้าย เนื้อร้าย และก้อนเนื้อที่ ระบุไม่ได้ (รวม ไปถึง ซีสต์ และ ติ่งเนื้อ)			<p>มะเร็งผิวหนังชนิดที่ไม่ได้ เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสี^d</p>	

กลุ่มระบบ อวัยวะ	บ่อยมาก $\geq 1/10$	บ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	ไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$
ความผิดปกติ ทางเลือดและ น้ำเหลือง		ภาวะโลหิตจาง	ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะ ลิมโฟไซต์ต่ำ ภาวะนิวโทร ฟิลต่ำ	
ความผิดปกติ ทางระบบ ภูมิคุ้มกัน			ภาวะภูมิไวเกินต่อยา ^a	
ความผิดปกติ ทางเมแทบอลิ ซึมและ โภชนาการ		ภาวะไขมันในเลือด สูง	ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ภาวะขาดน้ำ	
ความผิดปกติ ทางจิต			นอนไม่หลับ	
ความผิดปกติ ทางระบบ ประสาท		ปวดศีรษะ	ความรู้สึกลมพัดเย็น	
ความผิดปกติ ทางหลอดเลือด		ความดันโลหิตสูง	ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด เลือดดำ ^a	
ความผิดปกติ ทางเดินหายใจ ทรวงอก และ ผนังกลาง		อาการไอ	อาการหายใจลำบาก เยื่อ ไซนัสบวม (sinus congestion)	
ความผิดปกติ ทางกระเพาะ อาหารลำไส้		ปวดท้อง อาเจียน ท้องร่วง คลื่นไส้ กระเพาะอักเสบ อาหารไม่ย่อย		
ความผิดปกติ ทางตับและน้ำดี			ภาวะไขมันสะสมในตับ	
ความผิดปกติ ทางผิวหนังและ		ผื่น สิ่ว ^a	ลักษณะผิวหนังแดง อาการ คัน	

กลุ่มระบบ อวัยวะ	บ่อยมาก $\geq 1/10$	บ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	ไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$
เนื้อเยื่อใต้ ผิวหนัง				
ความผิดปกติ ทางระบบ กล้ามเนื้อและ กระดูกและ เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน		อาการปวดข้อ	เจ็บปวดที่ระบบกล้ามเนื้อ และกระดูก ข้อต่อวม เอ็น อักเสบ	
ความผิดปกติ โดยทั่วไป และ บริเวณตำแหน่ง ที่หย่า		ไข้ การบวมที่แขน หรือขา อ่อนล้า		
การตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ		Gamma-glutamyl transferase เพิ่มขึ้น โคเลสเตอรอลใน เลือดเพิ่มขึ้น น้ำหนัก เพิ่มขึ้น เอนไซม์ครีเอ ตินฟอสโฟไคเนส เพิ่มขึ้น	เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น เอนไซม์ ทรานส อะมิเนสเพิ่มขึ้น ผลการ ทดสอบการทำงานของตับ ผิดปกติ ครีเอตินินในเลือด เพิ่มขึ้น Low density lipoprotein เพิ่มขึ้น	
การบาดเจ็บ การได้รับพิษ และ ภาวะแทรกซ้อน ทางหัตถการ			เส้นเอ็นฉีกขาด กล้ามเนื้อฉีกขาด	

ตัวย่อ: ADR=ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ต่อยา NMSC=มะเร็งผิวหนังชนิดที่ไม่ได้เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสี

^a ความถี่ตามข้อมูลรวมจากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มระยะที่ 3

^b ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ต่อยาที่ได้รับรายงานเฉพาะในช่วงการศึกษาภาคขยายระยะยาวแบบเปิดฉลาก ความถี่ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ต่อยาเหล่านี้ในการศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 3 จึงเป็นค่าที่ได้จากการประมาณการ

^c ความถี่ของการเกิดข้ออักเสบจากแบคทีเรียได้จากนำความถี่ของ PT คือข้ออักเสบจากแบคทีเรียและข้ออักเสบติดเชื้อมารวมกัน

^d NMSC ถือเป็น ADR ในปี 2013; NMSC ไม่ใช่ PT: กำหนดความถี่โดยนำความถี่ ของ PT คือมะเร็งผิวหนังชนิด basal cell และ

กลุ่มระบบ อวัยวะ	บ่อยมาก $\geq 1/10$	บ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	ไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$
<p>มะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell มารวมกัน</p> <p>^e ข้อมูลการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดยผู้ป่วยเอง (มีการสังเกตพบเหตุการณ์ต่าง ๆ เช่น angioedema และ ลมพิษ) นอกจากนั้นยังได้สังเกตพบบางเหตุการณ์ในการศึกษาทางคลินิกอีกด้วย</p> <p>^f ภาวะลิ้มเลือดหลุดหลุดเลือดดำ (ตัวอย่างเช่น ลิ้มเลือดหลุดหลุดเลือดปอด ลิ้มเลือดหลุดหลุดเลือดดำลึก ลิ้มเลือดหลุดหลุดเลือดดำในจอประสาทตา)</p> <p>^g อาการไม่พึงประสงค์ (ADR) ซึ่งพบหลังวางจำหน่าย</p>				

การติดเชื้อโดยรวม

ในการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 ที่มีการควบคุมเป็นระยะเวลา 6 เดือน และ 24 เดือนนั้น ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย เซลแจนซ์ เพียงอย่างเดียว พบว่าอัตราการติดเชื้อเมื่อได้รับยาขนาด 5 มก. วันละสองครั้ง (ผู้ป่วยทั้งหมด 616 ราย) และ 10 มก. วันละสองครั้ง (ผู้ป่วยทั้งหมด 642 ราย) เท่ากับ 16.2% (ผู้ป่วย 100 ราย) และ 17.9% (ผู้ป่วย 115 ราย) ตามลำดับ เปรียบเทียบกับ 18.9% (ผู้ป่วย 23 ราย) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ผู้ป่วยทั้งหมด 122 ราย) ในการศึกษาในระยะเวลา 6 เดือน 12 เดือน หรือ 24 เดือนโดยผู้ป่วยเคยได้รับ DMARDs มาก่อน พบว่าอัตราการติดเชื้อในกลุ่มที่ให้ เซลแจนซ์ ในขนาด 5 มก. วันละสองครั้ง (ผู้ป่วยทั้งหมด 973 ราย) และ 10 มก. วันละสองครั้ง (ผู้ป่วยทั้งหมด 969 ราย) ร่วมกับ DMARDs จะเท่ากับ 21.3% (ผู้ป่วย 207 ราย) และ 21.8% (ผู้ป่วย 211 ราย) ตามลำดับ เปรียบเทียบกับ 18.4% (ผู้ป่วย 103 ราย) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ DMARDs (ผู้ป่วยทั้งหมด 559 ราย)

การติดเชื้อที่ได้รับการรายงานบ่อยที่สุดคือการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบนและการอักเสบที่คอหอยส่วนจมูก (3.7% และ 3.2% ตามลำดับ)

อัตราการติดเชื้อโดยรวมที่เกิดจากการใช้ เซลแจนซ์ ในการศึกษาด้านความปลอดภัยในระยะยาวของประชากรที่ได้รับยาทั้งหมด (ผู้ป่วยทั้งหมด 4867 ราย) เท่ากับ 46.1 รายที่มีเหตุการณ์ ต่อ 100 patient-years (43.8 และ 47.2 รายที่มีเหตุการณ์สำหรับยาขนาด 5 มก. และ 10 มก. วันละสองครั้งตามลำดับ) สำหรับผู้ป่วย (ทั้งหมด 1750 ราย) ที่เข้ารับการรักษาด้วยยาชนิดเดียว (Monotherapy) อัตราจะเป็น 48.9 และ 41.9 รายที่มีเหตุการณ์ต่อ 100 patient-years สำหรับ 5 มก. และ 10 มก. วันละสองครั้ง ตามลำดับ สำหรับผู้ป่วย (ทั้งหมด 3117 ราย) ที่เคยได้รับการรักษาด้วย DMARDs ร่วมด้วยอัตราจะเป็น 41.0 และ 50.3 รายที่มีเหตุการณ์ต่อ 100 patient-years สำหรับ 5 มก. และ 10 มก. วันละสองครั้งตามลำดับ

นอกจากนี้ยังมีรายงานพบการติดเชื้อในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่หนึ่งโครงการในผู้ป่วยโรคข้อ

อีกเสบรุมมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย (ดูหัวข้อ 5.1)

การติดเชื้อร้ายแรง

ในการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุมเป็นระยะเวลา 6 เดือนและ 24 เดือนพบว่าอัตราการติดเชื้อรุนแรงในกลุ่มที่เข้ารับการรักษาด้วย เซลแจนซ์ เพียงอย่างเดียวที่ได้รับขนาด 5 มก. วันละสองครั้ง เท่ากับ 1.7 รายที่มีเหตุการณ์ต่อ 100 patient-years ในกลุ่มที่เข้ารับการรักษาด้วย เซลแจนซ์ ขนาด 10 มก. ตัวเดียว วันละสองครั้ง อัตราจะเป็น 1.6 รายที่มีเหตุการณ์ต่อ 100 patient-years มีอัตราเป็น 0 เหตุการณ์ต่อ 100 patient-years ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และมีอัตราเป็น 1.9 รายที่มีเหตุการณ์ต่อ 100 patient-years สำหรับกลุ่มที่ได้รับ methotrexate

ในการศึกษาระยะเวลา 6 12 หรือ 24 เดือนนั้น อัตราของการติดเชื้อรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับ เซลแจนซ์ ในขนาด 5 มก. วันละสองครั้ง และ 10 มก. วันละสองครั้ง ร่วมกับ DMARDs เท่ากับ 3.6 และ 3.4 รายที่มีเหตุการณ์ต่อ 100 patient-years ตามลำดับ เปรียบเทียบกับ 1.7 รายที่มีเหตุการณ์ต่อ 100 patient-years ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ DMARDs

ในการศึกษาความปลอดภัยระยะยาวในกลุ่มประชากรที่ได้รับยาทุกขนาด ซึ่งประกอบไปกับการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 และระยะที่ 3 และการศึกษาส่วนขยายระยะยาว อัตรารวมของการติดเชื้อรุนแรงเท่ากับ 2.4 และ 3.0 รายที่มีเหตุการณ์ต่อ 100 patient-years สำหรับกลุ่มที่ได้รับเซลแจนซ์ ขนาด 5 มก. และ 10 มก. วันละสองครั้ง ตามลำดับ การติดเชื้อรุนแรงที่พบบ่อยที่สุดเมื่อใช้ เซลแจนซ์ จากรายงาน ได้แก่ ปอดบวม ภูสวัต การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ เซลล์เนื้อเยื่ออักเสบ กระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก อักเสบ และผนังลำไส้อักเสบ มีการรายงานการติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยหลายราย (ดูหัวข้อ 4.4)

จากผู้ป่วยจำนวน 4271 ราย ซึ่งเข้าร่วมการศึกษาที่ 1 ถึง 6 นั้น ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรุมมาตอยด์ทั้งหมดจำนวน 608 รายมีอายุ 65 ปีและมากกว่า ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 85 รายที่มีอายุ 75 ปี และมากกว่า ความถี่ของการติดเชื้อร้ายแรงภายในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วย เซลแจนซ์ ที่มีอายุ 65 ปีและมากกว่าจะสูงกว่าในอาสาสมัครอายุต่ำกว่า 65 ปี เนื่องจากโดยทั่วไปพบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในกลุ่มประชากรสูงอายุจะสูงกว่ากลุ่มอื่นๆ ดังนั้นจึงควรต้องใช้ความระมัดระวังในการใช้ยาในผู้สูงอายุ

นอกจากนี้ยังมีรายงานพบการติดเชื้อร้ายแรงในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่หนึ่งโครงการในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย (ดูหัวข้อ 5.1)

การฟื้นตัว/การกำเริบของไวรัส

ในการทดลองยาเซลแจนซ์ทางคลินิก ปรากฏว่าผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นและเกาหลีมีอัตราของการเกิดงูสวัดที่สูงกว่าที่สังเกตพบในประชากรอื่น ๆ มีรายงานพบเหตุการณ์ของการเกิดโรคงูสวัดในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่หนึ่งโครงการในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย (ดูหัวข้อ 5.1)

ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

มีรายงานพบเหตุการณ์การเกิด PE และ DVT ในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่หนึ่งโครงการในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย (ดูหัวข้อ 5.1)

การศึกษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ดำเนินการเสร็จสิ้นแล้ว

ในระยะเวลาที่ได้รับยาหลอกเป็นเวลา 4 ถึง 12 สัปดาห์ของการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมซึ่งมีระยะเวลา 4 สัปดาห์ ถึง 24 เดือน พบว่า IRs (95% CI) สำหรับการเกิด PE ในผู้ป่วยที่รับยา tofacitinib ที่ขนาดยา 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ยา tofacitinib ที่ขนาดยา 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง และยาหลอก เท่ากับ 0.00 (0.00, 0.57), 0.00 (0.00, 0.77) และ 0.40 (0.01, 2.22) รายที่มีเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ พบว่า IRs (95% CI) สำหรับการเกิด DVT เท่ากับ 0.00 (0.00, 0.57), 0.21 (0.01, 1.16) และ 0.40 (0.01, 2.22) รายที่มีเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ

ในระยะเวลาสุ่มแบบสมบรูณ์ของการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมซึ่งมีระยะเวลา 4 สัปดาห์ถึง 24 เดือน IRs (95% CI) สำหรับการเกิด PE ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tofacitinib ที่ขนาดยา 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง และยา tofacitinib ที่ขนาดยา 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง เท่ากับ 0.12 (0.02, 0.34) และ 0.15 (0.03, 0.44) รายที่มีเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ IRs (95% CI) สำหรับการเกิด DVT เท่ากับ 0.15 (0.04, 0.40) และ 0.10 (0.01, 0.36) รายที่มีเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ

ในประชากรความปลอดภัยระยะยาวที่รวมการสัมผัสยาในระหว่างการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่ดำเนินการเสร็จสิ้นแล้ว และการศึกษาระยะขยายระยะยาวแบบเปิดฉลาก IRs (95% CI) สำหรับการเกิด PE ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tofacitinib ที่ขนาดยา 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง และยา tofacitinib ที่ขนาดยา 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง เท่ากับ 0.12 (0.06, 0.22) และ 0.13 (0.08, 0.21) รายที่มีเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ IRs (95% CI) สำหรับการเกิด DVT เท่ากับ 0.17 (0.09, 0.27) และ 0.15 (0.09, 0.22) รายที่มีเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ

ประสบการณ์ทางคลินิกในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยเมโทเทร็กซ์เซทมาก่อน

การศึกษาที่ 6 เป็นการศึกษาทางคลินิกที่ใช้ตัวยาที่มีฤทธิ์เป็นกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยเมโทเทร็กซ์เซทมาก่อน (ดูหัวข้อ 5.1) ประสบการณ์ด้านความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วยเหล่านี้สอดคล้องกับข้อมูลในการศึกษาที่ 1 ถึง 5

การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ

ลิมโฟไซต์

ในหลายการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุม ยืนยันการลดลงของจำนวนลิมโฟไซต์ต่ำกว่า 500 เซลล์/มม.³ พบ 0.23% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 5 มก. วันละสองครั้งและ 10 มก. วันละสองครั้งรวมกัน

ในการศึกษาความปลอดภัยในประชากรระยะยาว ยืนยันการลดลงของจำนวนลิมโฟไซต์ต่ำกว่า 500 เซลล์/มม.³ พบ 1.3% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 5 มก. วันละสองครั้งและ 10 มก. วันละสองครั้งรวมกัน

ได้รับการยืนยันจำนวนลิมโฟไซต์ < 500 เซลล์/มม.³ มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่ร้ายแรงและได้รับการรักษาแล้ว (ดูหัวข้อ 4.4)

นิวโทรฟิล

ในหลายการทดลองทางคลินิกที่มีการควบคุม ยืนยันการลดลงของ ANC ต่ำกว่า 1000 เซลล์/มม.³ เกิดขึ้นใน 0.08% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 5 มก. วันละสองครั้ง และ 10 มก. วันละสองครั้งรวมกันไม่มีการยืนยันการลดลงของ ANC ต่ำกว่า 500 เซลล์/มม.³ ในกลุ่มที่เข้ารับการรักษาใดๆ ไม่มีความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างภาวะนิวโทรฟิลต่ำและการเกิดการติดเชื้อร้ายแรง

ในกลุ่มประชากรศึกษาความปลอดภัยในระยะยาวนั้น รูปแบบและอุบัติการณ์ที่ได้รับการยืนยันของการลดลงของ ANC สอดคล้องกับสิ่งที่พบในการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุม (ดูหัวข้อ 4.4)

การทดสอบเอนไซม์ตับ

การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับที่ได้รับการยืนยันว่า > 3 เท่าของ ขีดจำกัดบนของค่าปกติ (3x ULN) พบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยที่มีระดับของเอนไซม์ตับสูงขึ้นเหล่านี้การเปลี่ยนแปลงแบบแผนการรักษา เช่น การลดขนาดยา DMARDs ที่ให้ร่วมหยุดใช้ เซลเจเนสซ์ ชั่วคราวหรือการลดขนาดยา เซลเจเนสซ์ ที่ให้ลง จะมีผลให้ระดับเอนไซม์ตับลดลงหรือกลับเข้าสู่ระดับปกติ

ในการศึกษาแบบควบคุมระยะที่ 3 (0-3 เดือน)โดยผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาชนิดเดียว (monotherapy)(การศึกษาที่ 1 ดูหัวข้อ 5.1) พบการเพิ่มของ ALT > 3x ULN พบ 1.65%, 0.41% และ 0% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก เซลเจเนสซ์ ขนาด 5 มก.และ 10 มก.วันละสองครั้งตามลำดับ ในการศึกษาที่พบการเพิ่มของ AST > 3x ULN ใน 1.65%, 0.41% และ 0% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก เซลเจเนสซ์ ขนาด 5 มก.และ 10 มก.วันละสองครั้งตามลำดับ

ในการศึกษาระยะที่ 3 ซึ่งรักษาด้วยยาชนิดเดียว (0-24 เดือน) (การศึกษาที่ 6 ดูหัวข้อที่ 5.1) พบการเพิ่มของ ALT > 3x ULN ใน 7.1%, 3.0% และ 3.0% ของผู้ป่วยที่ได้รับ methotrexate เซลเจเนสซ์ขนาด 5 มก. และ 10 มก. วันละสองครั้ง ตามลำดับ ในการศึกษาที่พบการเพิ่มของ AST > 3x ULN ใน 3.3%, 1.6% และ 1.5% ของผู้ป่วยที่ได้รับ methotrexate เซลเจเนสซ์ขนาด 5 มก. และ 10 มก. วันละสองครั้ง ตามลำดับ

ในการศึกษาแบบควบคุมระยะที่ 3 (0-3 เดือน) โดยผู้ป่วยได้รับยา DMARDs เป็น background (การศึกษาที่ 2-5 ดูหัวข้อที่ 5.1) พบการเพิ่มของ ALT > 3x ULN ใน 0.9%, 1.24% และ 1.14% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก, เซลเจเนสซ์ ขนาด 5 มก. และ 10 มก. วันละสองครั้ง ตามลำดับ ในการศึกษาเหล่านี้ สังเกตพบการเพิ่มขึ้นของ AST ที่ > 3x ULN ใน 0.72%, 0.5% และ 0.31% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก, เซลเจเนสซ์ ขนาด 5 มก. และ 10 มก. วันละสองครั้งตามลำดับ

มีรายงานพบระดับ ALT และ AST สูงขึ้นในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่หนึ่งโครงการในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย (ดูหัวข้อ 5.1)

ไขมัน

ในการศึกษาทางคลินิกแบบปกปิดสองด้านที่มีการควบคุม มีการประเมินค่าบ่งชี้ของไขมัน (โคเลสเตอรอลทั้งหมด, โคเลสเตอรอลชนิด LDL, โคเลสเตอรอลชนิด HDL, ไตรกลีเซอไรด์) ที่เพิ่มขึ้นจากการประเมินครั้งแรกหลังจากเริ่มการรักษาด้วย เซลเจนท์ แล้วหนึ่งเดือน สังเกตพบการเพิ่มขึ้นของค่าบ่งชี้ที่จุดเวลานี้และยังคงอยู่หลังจากนั้น ผลการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุมได้สรุปการเปลี่ยนแปลงของค่าบ่งชี้ไขมันจากจุดเริ่มการศึกษาไปจนถึงเมื่อยุติการศึกษา (6-24 เดือน) ไว้ด้านล่าง:

- ค่าเฉลี่ยของโคเลสเตอรอลชนิด LDL เพิ่มขึ้น 15% ในกลุ่มทดลองที่ได้รับ เซลเจนท์ ขนาด 5 มก. วันละสองครั้ง และ 20% ในกลุ่มทดลองที่ได้รับ เซลเจนท์ ขนาด 10 มก. วันละสองครั้ง ที่เดือนที่ 12 และเพิ่มขึ้น 16% ในกลุ่มทดลองที่ได้รับเซลเจนท์ ขนาด 5 มก. วันละสองครั้ง และ 19% ในกลุ่มทดลองที่ได้รับเซลเจนท์ ขนาด 10 มก. วันละสองครั้งที่เดือนที่ 24
- ค่าเฉลี่ยของโคเลสเตอรอลชนิด HDL เพิ่มขึ้น 17% ในกลุ่มทดลองที่ได้รับ เซลเจนท์ ขนาด 5 มก. วันละสองครั้ง และ 18% ในกลุ่มทดลองที่ได้รับ เซลเจนท์ ขนาด 10 มก. วันละสองครั้ง ที่เดือนที่ 12 และเพิ่มขึ้น 19% ในกลุ่มทดลองที่ได้รับเซลเจนท์ ขนาด 5 มก. วันละสองครั้งและ 20% ในกลุ่มทดลองที่ได้รับเซลเจนท์ ขนาด 10 มก. วันละสองครั้งที่เดือนที่ 24
- ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระหว่างโคเลสเตอรอลชนิด LDL/โคเลสเตอรอลชนิด HDL ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาดูด้วย เซลเจนท์
- อัตราส่วน Apolipoprotein B (ApoB)/ApoA1 ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาดูด้วย เซลเจนท์

มีรายงานพบระดับโคเลสเตอรอลชนิด LDL และโคเลสเตอรอลชนิด HDL เพิ่มสูงขึ้นในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่หนึ่งโครงการในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย (ดูหัวข้อ 5.1)

ในการทดลองทางคลินิกที่มีการควบคุมนั้น ระดับโคเลสเตอรอลชนิด LDL และ ApoB ที่เพิ่มขึ้น สามารถลดลงถึงระดับก่อนได้ยาซึ่งเป็นผลจากการรักษาดูด้วย statin

ในกลุ่มประชากรศึกษาความปลอดภัยในระยะยาว การเพิ่มของระดับค่าบ่งชี้ของไขมันต่างๆ ยังคงสอดคล้องกับผลจากการทดลองทางคลินิกที่มีการควบคุม

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ไม่มีประสบการณ์การได้รับยา เซลเจนท์ เกินขนาดไม่มียาแก้พิษจำเพาะในกรณีที่ได้รับ เซลเจนท์ เกินขนาดการรักษาควรเป็นการรักษาตามอาการและรักษาเสริม ในกรณีของการได้รับยาเกินขนาด แนะนำให้

ตรวจระวังและติดตามผู้ป่วยเพื่อหาอาการแสดงและอาการของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ ผู้ป่วยซึ่งเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ควรได้รับการรักษาที่เหมาะสม

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ให้ครั้งเดียวตั้งแต่ขนาดน้อยไปจนถึง 100 มก.ที่ให้แก่อาสมาสมัครที่มีสุขภาพดีบ่งชี้ว่ามากกว่า 95% ของปริมาณยาที่ให้คาดว่าจะถูกกำจัดออกภายในเวลา 24 ชั่วโมง

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์

โทฟาซิทีนิบ เป็นสารยับยั้งตระกูล JAK ในกลุ่มเอนไซม์ไคเนสที่แรงและเฉพาะเจาะจงมากกว่าเอนไซม์ไคเนสอื่นๆ ในจีโนมมนุษย์ ในการทดสอบเอนไซม์ไคเนส พบว่า โทฟาซิทีนิบ มีฤทธิ์ยับยั้ง JAK1, JAK2, JAK3 และ ยับยั้ง TyK2 ในระดับที่อ่อนกว่า ในเซลล์ซึ่งเอนไซม์ JAK ไคเนสมีการส่งสัญญาณเป็นคู่กัน พบว่า โทฟาซิทีนิบ ขอบที่จะยับยั้งการส่งสัญญาณโดยตัวรับที่เป็นเฮเทอโรไดเมอร์ (heterodimeric) ระหว่าง JAK3 และ/หรือ JAK1 โดยมีความจำเพาะสูงกว่าตัวรับอื่นๆ ซึ่งส่งสัญญาณผ่านคู่ของ JAK2 การยับยั้ง JAK1 และ JAK3 โดย โทฟาซิทีนิบ ขัดขวางการส่งสัญญาณผ่านตัวรับที่มีสายแกมมาร่วมกัน (common gamma chain receptor) สำหรับไซโตไคน์ต่างๆ รวมถึง IL-2, -4, -7, -9, -15 และ -21 ไซโตไคน์เหล่านี้เกี่ยวข้องกับการกระตุ้น การเพิ่มจำนวน และการทำงานของและการยับยั้งสัญญาณของลิมโฟไซต์ ดังนั้นอาจส่งผลในการปรับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในด้านต่างๆ ได้ นอกจากนี้ การยับยั้งของ JAK1 จะเป็นผลให้เกิดการลดทอนการส่งสัญญาณโดยไซโตไคน์ที่สนับสนุนให้เกิดการอักเสบอื่นๆ เช่น IL-6 และ อินเตอร์เฟอรอนชนิดที่ 1 อีกด้วย เมื่อได้รับยาในปริมาณที่สูงขึ้น การยับยั้งการส่งสัญญาณของ erythropoietin อาจเกิดผ่านทางการยับยั้งการส่งสัญญาณจาก JAK2

ผลทางเภสัชพลศาสตร์

ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นั้น การรักษาด้วยเซลเจนซ์ที่มีระยะเวลานานถึง 6 เดือนจะเกี่ยวข้องกับการลดลงของจำนวน CD16/56+ natural killer (NK) cell ในระบบไหลเวียนโลหิตที่สัมพันธ์กับขนาดยา โดยการลดลงสูงสุดจะเกิดขึ้นที่ประมาณสัปดาห์ที่ 8-10 หลังจากเริ่มการรักษา การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้โดยทั่วไปแล้วจะคืนสภาพปกติภายใน 2-6 สัปดาห์หลังจกยุติการรักษา การรักษาด้วย เซลเจนซ์เกี่ยวข้องกับการเพิ่มของจำนวนบีเซลล์ที่สัมพันธ์กับขนาดยา จำนวนที่-ลิมโฟไซต์ในระบบไหลเวียนโลหิต และ T-lymphocyte subset (CD3+, CD4+ และ CD8+) เปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยและไม่แน่นอน

หลังจากการรักษาระยะยาว (ระยะเวลาเฉลี่ยของการรักษาด้วยเซลเจนซ์อยู่ที่ประมาณ 5 ปี) จำนวน CD4+ และ CD8+ ที่ลดลงมีค่า มัชยฐาน (median) เท่ากับ 28% และ 27% ตามลำดับจากค่าเริ่มต้น

ในทางตรงกันข้ามหลังจากที่ได้รับยาระยะสั้น พบจำนวน CD16/56+ natural killer cell เพิ่มขึ้นโดยมีค่ามัธยฐาน (median) ที่ 73% จากค่าเริ่มต้น ไม่พบการเพิ่มขึ้นของจำนวน CD19+ B cell หลังจากที่ได้รับ การรักษาด้วยเซลแจนซ์ระยะยาว การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้กลับคืนไปสู่ค่าเริ่มต้นหลังจากที่ได้หยุดการรักษาชั่วคราว ไม่พบหลักฐานของความเสียหายที่เพิ่มขึ้นของการติดเชื้อที่รุนแรงหรือการติดเชื้อฉวยโอกาส หรือสวัดเมื่อจำนวน CD4+, CD8+ หรือ NK cell มีค่าต่ำหรือเมื่อจำนวน B cell มีค่าสูง

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับ เซลแจนซ์ แล้ว 6 เดือนพบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ IgG, IgM และ IgA ทั้งหมดในซีรัมน้อย ไม่สัมพันธ์กับปริมาณยาที่ได้รับ และคล้ายกับที่พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

หลังจากการรักษาด้วย เซลแจนซ์ ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จะสังเกตพบการลดลงอย่างรวดเร็วของ C-reactive protein (CRP) ในซีรัมและจะคงอยู่ตลอดระยะเวลาการให้ยา การเปลี่ยนแปลงของ CRP ที่พบในการรักษาด้วย เซลแจนซ์ จะไม่เปลี่ยนกลับอย่างสมบูรณ์ภายใน 2 สัปดาห์หลังจากหยุดใช้ยา ซึ่งบ่งชี้ว่ายาออกฤทธิ์ได้นานกว่าเมื่อเทียบกับครั้งชีวิตของยา

ความปลอดภัยทางคลินิก

ในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่แบบเปิดฉากรุ่นหนึ่งโครงการในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัยและได้รับ methotrexate ที่ขนาดยาคงที่ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย tofacitinib 5 มก. วันละสองครั้ง tofacitinib 10 มก. วันละสองครั้ง หรือ TNF inhibitor เป็นที่น่าสังเกตว่าในเดือนกุมภาพันธ์ 2562 ขนาดยา tofacitinib ในกลุ่มการศึกษาที่ได้รับยา 10 มก. วันละสองครั้งนั้นได้ถูกลดขนาดยาลงไปเป็น 5 มก. วันละสองครั้ง หลังจากที่ได้พิจารณาแล้วเห็นว่าความถี่ของการเกิดลิ้มเลือดออกหลอดเลือดปอดได้เพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มการรักษาที่ได้รับ tofacitinib 10 มก. วันละสองครั้งเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ TNF inhibitor นอกจากนี้ อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้เพิ่มขึ้นในกลุ่มการรักษาที่ได้รับ tofacitinib 10 มก. วันละสองครั้งเมื่อเทียบกับกลุ่มการรักษาที่ได้รับ TNF inhibitor และ tofacitinib 5 มก. วันละสองครั้ง ในข้อมูลชุดสุดท้ายจากการศึกษา ได้ทำการวิเคราะห์ผู้ป่วยในกลุ่มการรักษาที่ได้รับ tofacitinib 10 มก. วันละสองครั้งในกลุ่มการรักษาเดิมที่ถูกสุ่ม ผลจากข้อมูลความปลอดภัยชุดสุดท้ายของการศึกษาในส่วนของเหตุการณ์ที่เลือกไว้ดังแสดงด้านล่าง

อัตราการเสียชีวิต

อัตราการเกิดอุบัติเหตุ (95% CI) สำหรับการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสอง

ครึ่ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ 0.50 (0.33, 0.74), 0.80 (0.57, 1.09), 0.65 (0.50, 0.82) และ 0.34 (0.20, 0.54) เหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่รับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (hazard ratio [HR]) (95% CI) สำหรับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.49 (0.81, 2.74), 2.37 (1.34, 4.18) และ 1.91 (1.12, 3.27) ตามลำดับ

อัตราการเกิดอุบัติเหตุการณ (95% CI) สำหรับการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อในกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ 0.08 (0.02, 0.20), 0.18 (0.08, 0.35), 0.13 (0.07, 0.22) และ 0.06 (0.01, 0.17) เหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (HR) (95% CI) สำหรับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.30 (0.29, 5.79), 3.10 (0.84, 11.45) และ 2.17 (0.62, 7.62) ตามลำดับ

อัตราการเกิดอุบัติเหตุการณ (95% CI) สำหรับการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับเหตุการณ์ทางหลอดเลือดและหัวใจในกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ 0.25 (0.13, 0.43), 0.41 (0.25, 0.63), 0.33 (0.23, 0.46) และ 0.20 (0.10, 0.36) เหตุการณ์ต่อ 100 PYs, ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (HR) (95% CI) สำหรับกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.26 (0.55, 2.88), 2.05 (0.96, 4.39) และ 1.65 (0.81, 3.34) ตามลำดับ

อัตราการเกิดอุบัติเหตุการณ (95% CI) สำหรับการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับมะเร็งในกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ 0.10 (0.03, 0.23), 0.00 (0.00, 0.08), 0.05 (0.02, 0.12) และ 0.02 (0.00, 0.11) เหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (HR) (95% CI) สำหรับกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 4.88 (0.57, 41.74), 0 (0.00, Inf) และ 2.53 (0.30, 21.64) ตามลำดับ

อัตราการเกิดอุบัติเหตุการณ (95% CI) สำหรับการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับสาเหตุอื่น ๆ (ยกเว้นการติดเชื้อ เหตุการณ์ทางหลอดเลือดและหัวใจ มะเร็ง) ในกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก.

วันละสองครั้ง เซลเจเนสซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ 0.08 (0.02, 0.20), 0.21 (0.10, 0.38), 0.14 (0.08, 0.23) และ 0.06 (0.01, 0.17) เหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (HR) (95% CI) สำหรับกลุ่มที่รับเซลเจเนสซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจเนสซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลเจเนสซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.30 (0.29, 5.81), 3.45 (0.95, 12.54) และ 2.34 (0.67, 8.16) ตามลำดับ

ในการศึกษาทางคลินิกของเซลเจเนสซ์โครงการอื่นๆ อัตราการเกิดอุบัติเหตุสำหรับการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเซลเจเนสซ์ที่ขนาดยา 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้งนั้น ไม่ได้สูงไปกว่าอัตราการเกิดอุบัติเหตุในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเซลเจเนสซ์ที่ขนาดยา 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเซลเจเนสซ์มีความใกล้เคียงกันกับอัตราการเสียชีวิตที่ได้รับรายงานในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุ

การติดเชื้อ

อัตราการเกิดอุบัติเหตุ (95% CI) สำหรับการติดเชื้อทุกประเภทในกลุ่มที่รับเซลเจเนสซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจเนสซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลเจเนสซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 41.74 (39.21, 44.39), 48.73 (45.82, 51.77), 45.02 (43.10, 47.01) และ 34.24 (32.07, 36.53) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (HR) (95% CI) สำหรับกลุ่มที่รับเซลเจเนสซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจเนสซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลเจเนสซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.20 (1.10, 1.31), 1.36 (1.24, 1.49) และ 1.28 (1.18, 1.38) ตามลำดับ

อัตราการเกิดอุบัติเหตุ (95% CI) สำหรับการติดเชื้อร้ายแรงในกลุ่มที่รับเซลเจเนสซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจเนสซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลเจเนสซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 2.86 (2.41, 3.37), 3.64 (3.11, 4.23), 3.24 (2.89, 3.62) และ 2.44 (2.02, 2.92) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (HR) (95% CI) สำหรับกลุ่มที่รับเซลเจเนสซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจเนสซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลเจเนสซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.17 (0.92, 1.50), 1.48 (1.17, 1.87) และ 1.32 (1.07, 1.63) ตามลำดับ

อัตราการเกิดอุบัติเหตุ (95% CI) สำหรับการติดเชื้อฉวยโอกาสในกลุ่มที่รับเซลเจเนสซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจเนสซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลเจเนสซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 0.76 (0.54, 1.04), 0.91 (0.66, 1.22), 0.84

(0.67, 1.04) และ 0.42 (0.26, 0.64) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) สำหรับกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.82 (1.07, 3.09), 2.17 (1.29, 3.66) และ 1.99 (1.23, 3.22) ตามลำดับ การติดเชื้อฉวยโอกาสส่วนใหญ่ในกลุ่มการรักษาที่ได้รับเซลเจนซ์ คือ การติดเชื้อฉวยโอกาสโรคภูษิวัด นอกจากนั้นยังมีรายงานพบเหตุการณ์การติดเชื้อวัณโรคในจำนวนจำกัด นอกเหนือจากการติดเชื้อฉวยโอกาสโรคภูษิวัดและวัณโรคแล้ว อัตราการเกิดอุบัติการณ์ (95% CI) สำหรับการติดเชื้อฉวยโอกาสอื่น ๆ ทั้งหมดในกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 0.08 (0.02, 0.20), 0.14 (0.06, 0.30), 0.11 (0.05, 0.20) และ 0.06 (0.01, 0.17) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (HR) (95% CI) สำหรับกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.30 (0.29, 5.82), 2.40 (0.62, 9.29) และ 1.84 (0.51, 6.59) ตามลำดับ

อัตราการเกิดอุบัติการณ์ (95% CI) สำหรับโรคภูษิวัด (รวมถึงเหตุการณ์ของการเกิดโรคภูษิวัดทั้งหมด) ในกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 3.75 (3.22, 4.34), 3.94 (3.38, 4.57), 3.84 (3.45, 4.26) และ 1.18 (0.90, 1.52) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) สำหรับโรคภูษิวัดในกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 3.17 (2.36, 4.27), 3.33 (2.48, 4.48) และ 3.25 (2.46, 4.29) ตามลำดับ

การติดเชื้อร้ายแรงจากการศึกษาความปลอดภัยเชิงสังเกตหลังการอนุมัติให้วางจำหน่าย

ข้อมูลจากการศึกษาความปลอดภัยเชิงสังเกตในการรักษาหลังการอนุมัติให้วางจำหน่าย ซึ่งได้ประเมินการใช้ยา tofacitinib ในผู้ป่วย RA จากทะเบียนผู้ป่วย (US Corrona) พบว่าอัตราการเกิดอุบัติการณ์ของการติดเชื้อร้ายแรงในกลุ่มที่ได้รับยาเม็ดชนิดปลดปล่อยนาน (prolonged release) ที่ขนาดยา 11 มก. วันละครั้ง มีจำนวนที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเม็ดชนิดเคลือบฟิล์มที่ขนาดยา 5 มก. วันละสองครั้ง อัตราการเกิดอุบัติการณ์อย่างหยาบ (crude incidence rates) (95% CI) ในผู้ป่วย (นั่นคือ ไม่ได้ปรับข้อมูลตามอายุหรือเพศ) ของสูตรตำรับยาแต่ละชนิดที่ 12 เดือนหลังจากที่เริ่มการรักษา คือ 3.45 (1.93, 5.69) และ 2.78 (1.74, 4.21) รายและที่ 36 เดือนคือ 4.71 (3.08, 6.91) และ 2.79 (2.01, 3.77) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 patient-years ในกลุ่มที่ได้รับยาเม็ดชนิดปลดปล่อยนานขนาด 11 มก. วันละครั้ง และยาเม็ดเคลือบฟิล์มขนาด 5 มก. วันละสองครั้ง ตามลำดับ สัดส่วนความเสี่ยงที่ไม่ได้ถูกปรับคือ 1.30 (95% CI: 0.67, 2.50) ที่ 12 เดือนและ 1.93 (95% CI: 1.15, 3.24) ที่ 36 เดือนสำหรับกลุ่มที่ได้รับยาชนิดปลดปล่อยนาน

ขนาด 11 มก. วันละครั้งเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเม็ดเคลือบฟิล์มขนาด 5 มก. วันละสองครั้ง ข้อมูลนี้ ได้มาจากผู้ป่วยจำนวนน้อยที่พบว่าเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวซึ่งมีช่วงความเชื่อมั่นค่อนข้างกว้างและมีระยะเวลาการติดตามผลที่จำกัดในกลุ่มที่ได้รับยาชนิดปลดปล่อยนานขนาด 11 มก. วันละครั้งหลังจาก 24 เดือน

ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด

ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำ

อัตราการเกิดอุบัติการณ์ (95% CI) สำหรับ VTE ในกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 0.33 (0.19, 0.53), 0.70 (0.49, 0.99), 0.51 (0.38, 0.67) และ 0.20 (0.10, 0.37) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) สำหรับ VTE ในกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยาคือ 1.66 (0.76, 3.63), 3.52 (1.74, 7.12) และ 2.56 (1.30, 5.05) ตามลำดับ

อัตราการเกิดอุบัติการณ์ (95% CI) สำหรับ PE ในกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 0.17 (0.08, 0.33), 0.50 (0.32, 0.74), 0.33 (0.23, 0.46) และ 0.06 (0.01, 0.17) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) สำหรับ PE ในกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยาคือ 2.93 (0.79, 10.83), 8.26 (2.49, 27.43) และ 5.53 (1.70, 18.02) ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย tofacitinib ซึ่งได้พบว่าเกิด PE นั้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 97) มีปัจจัยเสี่ยงด้าน VTE

อัตราการเกิดอุบัติการณ์ (95% CI) สำหรับ DVT ในกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ 0.21 (0.11, 0.38), 0.31 (0.17, 0.51), 0.26 (0.17, 0.38) และ 0.14 (0.06, 0.29) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) สำหรับ DVT ในกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.54 (0.60, 3.97), 2.21 (0.90, 5.43) และ 1.87 (0.81, 4.30) ตามลำดับ

ในการวิเคราะห์ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพเชิงสำรวจภายหลัง (post hoc exploratory biomarker analysis) ภายในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่ ทำการศึกษาในผู้ป่วย RA ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย พบว่ามีการเกิด VTEs ในภายหลังบ่อยครั้งขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย tofacitinib ที่มีระดับ D-dimer มากกว่าหรือเท่ากับ $2 \times$ ULN ที่ระยะเวลาการรักษาที่ 12 เดือนเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับ D-dimer น้อยกว่า $2 \times$ ULN แต่ไม่พบข้อสังเกตดังกล่าวนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TNFi การแปลผลข้อมูลถูกจำกัดด้วยจำนวนของเหตุการณ์ VTE ซึ่งมีอยู่น้อย และข้อมูลการตรวจ D-dimer ที่มีเพียงจำกัด (มีเพียงการประเมินที่จุดเริ่มต้นการศึกษา เดือนที่ 12 และที่จุดสิ้นสุดการศึกษาเท่านั้น) ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เกิด VTE ในระหว่างที่เข้าร่วมการศึกษา พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ D-dimer ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ณ เดือนที่ 12 เมื่อเทียบกับระดับ D-dimer ที่จุดเริ่มต้นการศึกษาในทุกกลุ่มการรักษา อย่างไรก็ตาม พบระดับ D-dimer มากกว่าหรือเท่ากับ $2 \times$ ULN ณ เดือนที่ 12 ในผู้ป่วยที่ไม่เกิด VTE ในภายหลังประมาณร้อยละ 30 ซึ่งบ่งบอกถึงความจำเพาะของการตรวจ D-dimer ในการศึกษานี้ยังมีเพียงจำกัด เมื่อพิจารณาข้อมูลและข้อจำกัดโดยรวมของการวิเคราะห์ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพเชิงสำรวจภายหลังนี้ พบว่าการตรวจติดตามระดับ D-dimer เพื่อบรรเทาความเสี่ยงต่อการเกิด VTE ยังมีประโยชน์เพียงจำกัด

ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดแดง

อัตราการเกิดอุบัติการณ์ (95% CI) สำหรับภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดแดง (arterial thromboembolism [ATE]) ในกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 0.92 (0.68, 1.22), 0.94 (0.68, 1.25), 0.93 (0.75, 1.14) และ 0.82 (0.59, 1.12) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) สำหรับ ATE ในกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.12 (0.74, 1.70), 1.14 (0.75, 1.74) และ 1.13 (0.78, 1.63) ตามลำดับ

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงทางหลอดเลือดและหัวใจ (MACE) รวมถึงกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด

MACE รวมถึงกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดที่ไม่ทำให้เกิดการเสียชีวิต สมองขาดเลือดที่ไม่ทำให้เกิดการเสียชีวิต และการเสียชีวิตจากภาวะทางหลอดเลือดและหัวใจ โดยไม่รวมภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดปอด อัตราการเกิดอุบัติการณ์ (95% CI) สำหรับ MACE ในกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 0.91 (0.67, 1.21), 1.05 (0.78, 1.38), 0.98 (0.79, 1.19) และ 0.73 (0.52, 1.01) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อ

เปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) สำหรับกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.24 (0.81, 1.91), 1.43 (0.94, 2.18) และ 1.33 (0.91, 1.94) ตามลำดับ

ในกลุ่มการรักษาด้วยเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา และ TNFi มีผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ MI รวมทั้งสิ้น 19, 19, 38 และ 11 รายตามลำดับ จากผู้ป่วยทั้งหมดเหล่านี้ จำนวนของผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ MI ที่ทำให้เสียชีวิตคือ 0, 3, 3 และ 3 รายตามลำดับ ในขณะที่จำนวนของผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ MI ที่ไม่ทำให้เสียชีวิตคือ 19, 16, 35 และ 8 รายตามลำดับ ดังนั้นอัตราการเกิดเหตุการณ์ ซึ่งแสดงไว้ด้านล่างเป็นเหตุการณ์ MI ที่ไม่ทำให้เกิดการเสียชีวิต อัตราการเกิดอุบัติการณ์ (95% CI) สำหรับ MI ที่ไม่ทำให้เกิดการเสียชีวิตในกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 0.37 (0.22, 0.57), 0.33 (0.19, 0.53), 0.35 (0.24, 0.48) และ 0.16 (0.07, 0.31) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) สำหรับกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 2.32 (1.02, 5.30), 2.08 (0.89, 4.86) และ 2.20 (1.02, 4.75) ตามลำดับ

มะเร็งต่าง ๆ โดยไม่รวม NMSC

อัตราการเกิดอุบัติการณ์ (95% CI) สำหรับมะเร็งต่าง ๆ โดยไม่รวม NMSC ในกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 1.13 (0.87, 1.45), 1.13 (0.86, 1.45), 1.13 (0.94, 1.35) และ 0.77 (0.55, 1.04) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) สำหรับกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.47 (1.00, 2.18), 1.48 (1.00, 2.19) และ 1.48 (1.04, 2.09) ตามลำดับ

อัตราการเกิดอุบัติการณ์ (95% CI) สำหรับมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองในกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 0.07 (0.02, 0.18), 0.11 (0.04, 0.24), 0.09 (0.04, 0.17) และ 0.02 (0.00, 0.10) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) สำหรับกลุ่มที่รับเซลเจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลเจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลเจนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 3.99 (0.45, 35.70), 6.24 (0.75, 51.86) และ 5.09 (0.65,

39.78) ตามลำดับ

อัตราการเกิดอุบัติเหตุการฉีก (95% CI) สำหรับมะเร็งปอดในกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 0.23 (0.12, 0.40), 0.32 (0.18, 0.51), 0.28 (0.19, 0.39) และ 0.13 (0.05, 0.26) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) สำหรับกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.84 (0.74, 4.62), 2.50 (1.04, 6.02) และ 2.17 (0.95, 4.93) ตามลำดับ

NMSC

อัตราการเกิดอุบัติเหตุการฉีก (95% CI) สำหรับ NMSC ในกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 0.61 (0.41, 0.86), 0.69 (0.47, 0.96), 0.64 (0.50, 0.82) และ 0.32 (0.18, 0.52) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) สำหรับกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.90 (1.04, 3.47), 2.16 (1.19, 3.92) และ 2.02 (1.17, 3.50) ตามลำดับ

อัตราการเกิดอุบัติเหตุการฉีก (95% CI) สำหรับมะเร็งผิวหนังชนิดเบซัลเซลล์ ในกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 0.37 (0.22, 0.58), 0.33 (0.19, 0.54), 0.35 (0.24, 0.49) และ 0.26 (0.14, 0.44) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) สำหรับกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.43 (0.71, 2.90), 1.28 (0.61, 2.66) และ 1.36 (0.72, 2.56) ตามลำดับ

อัตราการเกิดอุบัติเหตุการฉีก (95% CI) สำหรับมะเร็งผิวหนังชนิดสความัสเซลล์ ในกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 0.29 (0.16, 0.48), 0.45 (0.29, 0.69), 0.37 (0.26, 0.51) และ 0.16 (0.07, 0.31) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) สำหรับกลุ่มที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละ

สองครั้ง เซลล์เจนนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลล์เจนนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.82 (0.77, 4.30), 2.86 (1.27, 6.43) และ 2.32 (1.08, 4.99) ตามลำดับ

ระบบทางเดินอาหารทะเล

อัตราการเกิดอุบัติการณ์ (95% CI) สำหรับระบบทางเดินอาหารทะเลในกลุ่มที่รับเซลล์เจนนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลล์เจนนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลล์เจนนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง ร่วมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 0.17 (0.08, 0.33), 0.10 (0.03, 0.24), 0.14 (0.08, 0.23) และ 0.08 (0.02, 0.20) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNF inhibitor สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) สำหรับกลุ่มที่รับเซลล์เจนนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลล์เจนนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลล์เจนนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 2.20 (0.68, 7.15), 1.29 (0.35, 4.80) และ 1.76 (0.58, 5.34) ตามลำดับ

กระดูกแตกหัก

อัตราการเกิดอุบัติการณ์ (95% CI) กระดูกแตกหักในกลุ่มที่รับเซลล์เจนนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลล์เจนนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง เซลล์เจนนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง ร่วมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) และ TNF inhibitor คือ ผู้ป่วย 2.79 (2.34, 3.30), 2.87 (2.40, 3.40), 2.83 (2.50, 3.19) และ 2.27 (1.87, 2.74) รายที่เกิดเหตุการณ์ต่อ 100 PYs ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ TNFi สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI) ของกลุ่มที่ใช้เซลล์เจนนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลล์เจนนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และเซลล์เจนนซ์ที่ทุกขนาดยา คือ 1.23 (0.96, 1.58) 1.26 (0.97, 1.62) และ 1.24 (0.99, 1.55) ตามลำดับ

การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ

การทดสอบเอนไซม์ตับ

ร้อยละของผู้ป่วยที่มีระดับ ALT เพิ่มขึ้นมากกว่า 1x ULN, 3x ULN และ 5x ULN หลังการตรวจที่ระดับอ้างอิงอย่างน้อยที่สุดหนึ่งครั้งในกลุ่มการรักษาที่รับเซลล์เจนนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง คือ 52.83, 6.01 และ 1.68 ตามลำดับ ร้อยละสำหรับกลุ่มการรักษาที่รับเซลล์เจนนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง คือ 54.46, 6.54 และ 1.97 ตามลำดับ ร้อยละของเซลล์เจนนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง ร่วมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) คือ 53.64, 6.27 และ 1.82 ตามลำดับ ร้อยละสำหรับกลุ่มการรักษาที่รับ TNF inhibitor คือ 43.33, 3.77 และ 1.12 ตามลำดับ

ร้อยละของผู้ป่วยที่มีระดับ AST เพิ่มขึ้นมากกว่า 1x ULN, 3x ULN และ 5x ULN หลังการตรวจที่ระดับอ้างอิงอย่างน้อยที่สุดหนึ่งครั้งในกลุ่มการรักษาที่รับเซลล์เจนนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง คือ 45.84, 3.21 และ

0.98 ตามลำดับ ร้อยละสำหรับกลุ่มการรักษาที่รับเซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้งคือ 51.58, 4.57 และ 1.62 ตามลำดับ ร้อยละของเซลแจนซ์ที่ทุกขนาดยา (กลุ่มการรักษาที่รับ 5 มก. วันละสองครั้ง รวมกับ 10 มก. วันละสองครั้ง) คือ 48.70, 3.89 และ 1.30 ตามลำดับ ร้อยละสำหรับกลุ่มการรักษาที่รับ TNF inhibitor คือ 37.18, 2.38 และ 0.70 ตามลำดับ

ไขมัน

ที่ 12 เดือนในกลุ่มการรักษาที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และ TNF inhibitor ค่าเฉลี่ยของร้อยละที่เพิ่มขึ้นของโคเลสเตอรอลชนิด LDL คือ 13.80, 17.04 และ 5.50 ตามลำดับ ที่ 24 เดือน ค่าเฉลี่ยของร้อยละที่เพิ่มขึ้นคือ 12.71, 18.14 และ 3.64 ตามลำดับ

ที่ 12 เดือนในกลุ่มการรักษาที่รับเซลแจนซ์ 5 มก. วันละสองครั้ง เซลแจนซ์ 10 มก. วันละสองครั้ง และ TNF inhibitor ค่าเฉลี่ยของร้อยละที่เพิ่มขึ้นของโคเลสเตอรอลชนิด HDL คือ 11.71, 13.63 และ 2.82 ตามลำดับ ที่ 24 เดือน ค่าเฉลี่ยของร้อยละที่เพิ่มขึ้นคือ 11.58, 13.54 และ 1.42 ตามลำดับ

ประสิทธิผลทางคลินิก

มี 6 การศึกษา เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเซลแจนซ์เป็นการศึกษาในหลายสถาบันแบบสุ่ม ปกปิดทั้งสองด้าน และมีการควบคุมในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์อายุ > 18 ปี ที่ยังมีอาการโรคดำเนินอยู่ ซึ่งวินิจฉัยตามเกณฑ์ของวิทยาลัยแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มสหรัฐอเมริกา (American College of Rheumatology, ACR) ขณะที่สุ่มเข้าการศึกษาผู้ป่วยต้องมีข้อที่กดเจ็บอย่างน้อย 6 ข้อและข้อบวมอย่างน้อย 6 ข้อ (การศึกษาที่ 2 ใช้เกณฑ์ข้อที่กดเจ็บอย่างน้อย 4 ข้อ และข้อบวมอย่างน้อย 4 ข้อ) ผู้ป่วยจะได้รับ เซลแจนซ์ ขนาด 5 หรือ 10 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยใช้เป็นยาเดี่ยว (การศึกษาที่ 1) และให้ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติเปลี่ยนแปลงการดำเนินของโรค (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยา DMARDs (การศึกษาที่ 2), และให้ร่วมกับยาเมโทเทริกเซทในผู้ป่วยที่ตอบสนองไม่เพียงพอ ต่อยาเมโทเทริกเซท (การศึกษาที่ 3 และ 4) หรือตอบสนองไม่เพียงพอหรือไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วยยาชีววัตถุ กลุ่ม TNF-inhibiting ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาแล้วอย่างน้อย 1 ชนิด (การศึกษาที่ 5)

การศึกษาที่ 1 ใช้ เซลแจนซ์ เป็นยารักษาเดี่ยว (monotherapy) ขนาด 5 หรือ 10 มก. วันละสองครั้งหรือได้รับยาหลอก ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางถึงรุนแรงซึ่งตอบสนองไม่เพียงพอต่อยา DMARD (ชีววัตถุ และมีชีววัตถุ) จำนวน 610 ราย นาน 6 เดือน ณ เดือนที่ 3 ของการนัดมาพบแพทย์ ผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับการสุ่มเลือกอยู่ในกลุ่มยาหลอก จะเข้าสู่การรักษาแบบปิดในขั้นที่สองที่ได้กำหนดไว้ก่อนหน้าแล้วด้วย เซลแจนซ์ ขนาด 5 มก. หรือ 10 มก. วันละสองครั้ง เป้าหมาย

หลักของของการศึกษานี้ ณ เดือนที่ 3 ของการรักษาคือ สัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่บรรลุการตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR20 การเปลี่ยนแปลงของ HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) และ อัตราคะแนนความรุนแรงของโรค [Disease Activity Score DAS28-4 (ESR)] < 2.6

การศึกษาที่ 2 ใช้ เซลแจนซ์ ขนาด 5 หรือ 10 มก. วันละสองครั้งหรือได้รับยาหลอก เสริมร่วมกับยา กลุ่มที่มีไซชีวัตถุ DMARD (nonbiologic DMARD) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางถึงรุนแรง ซึ่งตอบสนองไม่เพียงพอต่อยาในกลุ่มที่มีไซชีวัตถุ DMARD ที่ใช้อยู่ (โดยผู้ได้รับยาที่กดภูมิคุ้มกันสูง เช่น azathioprine หรือ cyclosporine จะถูกคัดออกจากการศึกษา) จำนวน 792 ราย นาน 12 เดือน ณ เดือนที่ 3 ของการนัดพบแพทย์ ผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอกและตอบสนองไม่เพียงพอต่อการรักษา จะเข้าสู่การรักษาแบบปิดที่ได้กำหนดไว้ก่อนหน้าแล้วโดย ผู้ป่วยจะได้รับ เซลแจนซ์ ขนาด 5 มก. หรือ 10 มก. วันละสองครั้ง ณ สิ้นสุดของเดือนที่ 6 ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกทุกราย จะเข้าสู่การรักษาแบบปิดในขั้นที่สองที่ได้กำหนดไว้ก่อนหน้าแล้ว เป้าหมายหลักในการศึกษานี้ คือ สัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่บรรลุการตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR20 ณ เดือนที่ 6 การเปลี่ยนแปลง HAQ-DI ณ เดือนที่ 3 และอัตราของคะแนนความรุนแรงของโรค [Disease Activity Score DAS28-4 (ESR)] < 2.6 ณ เดือนที่ 6

การศึกษาที่ 3 ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางถึงรุนแรง ซึ่งตอบสนองไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยาเมโทเทริกเซท จำนวน 717 ราย นาน 12 เดือน ผู้ป่วยได้รับยา เซลแจนซ์ ขนาด 5 มก. หรือ 10 มก. วันละสองครั้ง หรือ adalimumab ขนาด 40 มก. ฉีดเข้าเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง สัปดาห์เว้นสัปดาห์ หรือได้รับยาหลอกเพิ่มจากยาเมโทเทริกเซทที่เคยได้รับ ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกจะเข้าสู่การรักษาขั้นที่สอง เช่นเดียวกับในการศึกษาที่ 2 เป้าหมายหลักของการศึกษานี้ คือ สัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่บรรลุการตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR20 ณ เดือนที่ 6 การเปลี่ยนแปลงของ HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) ณ เดือนที่ 3 และ อัตราของคะแนนความรุนแรงของโรค [Disease Activity Score DAS28-4 (ESR)] < 2.6 ณ เดือนที่ 6

การศึกษาที่ 4 เป็นการศึกษาระยะเวลา 2 ปี และมีการวางแผนที่จะวิเคราะห์ข้อมูลที่ 1 ปี ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางถึงรุนแรงซึ่งตอบสนองไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยาเมโทเทริกเซท จำนวน 797 ราย ผู้ป่วยได้รับ เซลแจนซ์ ขนาด 5 มก. หรือ 10 มก. วันละสองครั้งหรือได้รับยาหลอก เพิ่มจากเมโทเทริกเซทที่เคยได้รับ ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกจะเข้าสู่การรักษาขั้นที่สองเช่นเดียวกับในการศึกษาที่ 2 เป้าหมายหลักของการศึกษา คือ สัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่บรรลุการตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR20 ณ เดือนที่ 6 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากจุดเริ่มต้นการรักษา

ของ van der Heijde modified total Sharp Score (mTSS) ณ เดือนที่ 6 สัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงสมรรถภาพการทำงานของข้อโดยดูจากการเปลี่ยนแปลงของค่า HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) ณ เดือนที่ 3 และ สัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่มีค่าคะแนนความรุนแรงของโรค [Disease Activity Score DAS28-4 (ESR)] < 2.6 ณ เดือนที่ 6

การศึกษาที่ 5 ศึกษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางถึงรุนแรงซึ่งตอบสนองไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยากกลุ่ม TNF-inhibiting biologic agent ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาแล้วชนิดใดชนิดหนึ่ง หรือมากกว่าหนึ่งชนิด จำนวน 399 ราย ผู้ป่วยได้รับเซลเจเนส ขนาด 5 มก. หรือ 10 มก. วันละสองครั้งหรือได้รับยาหลอก เพิ่มจากเมโทเทริกเซทที่เคยได้รับ ณ เดือนที่ 3 ของการพบแพทย์ ผู้ป่วยทุกคนที่ถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอก จะเข้าสู่การรักษาแบบปกปิดในขั้นที่สองที่ได้กำหนดไว้ก่อนหน้าแล้วด้วย เซลเจเนส ขนาด 5 มก. หรือ 10 มก. วันละสองครั้ง เป้าหมายหลักของการศึกษานี้ ณ เดือนที่ 3 คือ สัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่บรรลุการตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR20, HAQ-DI และ DAS28-4 (ESR)] < 2.6

การศึกษาที่ 6 เป็นการศึกษาการรักษาด้วยยาเดี่ยวเป็นระยะเวลา 2 ปี ซึ่งกำหนดว่าจะวิเคราะห์ข้อมูลเมื่อครบ 1 ปี ผู้ป่วย 952 รายที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแสดงอาการในระดับปานกลางถึงรุนแรงและยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยเมโทเทริกเซทมาก่อน ได้รับยาเซลเจเนสในขนาดยา 5 หรือ 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง หรือเมโทเทริกเซทที่มีการปรับขนาดยาภายใน 8 สัปดาห์จากขนาดยา 10 มิลลิกรัมถึง 20 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ จุดยุติปฐมภูมิอยู่ที่ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าที่จุดเริ่มต้นในค่า van der Heijde mTSS ที่เดือนที่ 6 และสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองตามเกณฑ์ ACR70 ที่เดือนที่ 6

การตอบสนองทางคลินิก

การตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR

จำนวนเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย เซลเจเนส และมีการตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR20, ACR50 และ ACR70 ในการศึกษา 1, 2, 4, 5 และ 6 ดังแสดงในตารางที่ 5 ในทุกการศึกษา กลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาดูด้วยเซลเจเนส ในขนาด 5 มก. หรือ 10 มก. วันละสองครั้ง มี ACR20, ACR50 และ ACR70 ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (หรือเมื่อเทียบกับ MTX ในการศึกษาที่ 6) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ณ เดือนที่ 3 และเดือนที่ 6

ในการศึกษาที่ 4 อัตราการตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR20/50/70 ที่เดือนที่ 12 นั้นยังคงอยู่ไปตลอดจนถึงเดือนที่ 24

ในการศึกษาที่ 6 (ตารางที่ 5) ความแตกต่างจาก MTX ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย tofacitinib ทั้งสองกลุ่มในการบรรลุอัตราการตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR20, ACR50 และ ACR70 มีนัยสำคัญทางสถิติที่ทุกจุดเวลา ($p \leq 0.0001$) การรักษาด้วย tofacitinib ที่ใช้เป็นยารักษาเดี่ยวในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ MTX มาก่อน มีผลทำให้อาการและอาการแสดงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ MTX พบว่าประสิทธิผลจากการใช้ tofacitinib นั้นคงอยู่ไปตลอดจนถึงเดือนที่ 24

ในการศึกษา 1, 2 และ 5 พบว่า ACR20 ในกลุ่มที่ได้รับเซลเจเนสซ์ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกภายใน 2 สัปดาห์

ในช่วง 3 เดือนแรก (การศึกษาที่ 1 และ 5) และ 6 เดือน (การศึกษาที่ 2, 3 และ 4) ของการศึกษานั้น พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับเซลเจเนสซ์ขนาด 10 มก.วันละสองครั้ง โดยทั่วไปแล้วมีอัตราการบรรลุการตอบสนองสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับเซลเจเนสซ์ขนาด 5 มก.วันละสองครั้ง ในการศึกษาที่ 3 เป้าหมายหลักของการศึกษาคือ สัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่ ACR20 ดีขึ้น ณ เดือนที่ 6; การเปลี่ยนแปลง HAQ-DI ณ เดือนที่ 3 และสัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่มีค่าคะแนนความรุนแรงของโรค DAS28-4(ESR) < 2.6 ณ เดือนที่ 6 ผลลัพธ์ของเป้าหมายหลักเหล่านี้ คือ 51.5, 52.6, 47.2 และ 28.3%; -0.55, -0.61, -0.49; และ -0.24; และ 6.2%, 12.5%, 6.7% และ 1.1% ในกลุ่มที่ได้รับเซลเจเนสซ์ ขนาด 5 มก.วันละสองครั้ง เซลเจเนสซ์ขนาด 10 มก.วันละสองครั้ง adalimumab ขนาด 40 มก.ฉีดใต้ผิวหนังสัปดาห์เว้นสัปดาห์ และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ สำหรับเป้าหมายรองที่กำหนดไว้ก่อนแล้ว คือ ACR70 ดีขึ้น ณ เดือนที่ 6 ในกลุ่มที่ได้รับเซลเจเนสซ์ ขนาด 5 มก.วันละสองครั้งและ 10 มก.วันละสองครั้ง พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่บรรลุอัตราการตอบสนองต่อการรักษามากกว่ากลุ่มที่ได้รับ adalimumab อย่างมีนัยสำคัญ 19.9%, 21.9% และ 9.1% ตามลำดับ

ผลการรักษาจะคล้ายคลึงกันในผู้ป่วยโดยไม่ขึ้นกับ Rheumatoid factor อายุ เพศ เชื้อชาติ หรือ สถานะของโรค ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์เร็ว (เพียงสัปดาห์ที่ 2 ในการศึกษา 1, 2 และ 5) และขนาดของการตอบสนองดีขึ้นอย่างต่อเนื่องตลอดช่วงเวลาการรักษา เช่นเดียวกับ ACR ดีขึ้นโดยรวมในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วย เซลเจเนสซ์ ขนาด 5 มก. หรือ 10 มก. วันละสองครั้ง นอกจากนี้ยังพบว่าแต่ละองค์ประกอบในการพิจารณาการบรรลุการตอบสนองตามเกณฑ์ ACR ทุกองค์ประกอบนั้น ดีขึ้นอย่างสอดคล้องกันจากจุดเริ่มต้นของการรักษา ได้แก่ จำนวนของข้อที่กดเจ็บและข้อที่บวม อาการโดยรวมที่ประเมินโดยผู้ป่วยและโดยแพทย์ (patient and physician global assessment), คะแนน Disability index, การประเมินความปวด (pain assessment) และค่า CRP เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาเมโทเทริกเซทหรือ DMARDs อื่นๆ ในทุกการศึกษา

การตอบสนองการรักษาตามเกณฑ์ DAS28-4(ESR)

ผู้ป่วยในการศึกษาระยะที่ 3 (phase 3) มีคะแนนเฉลี่ยพื้นฐาน ของคะแนนความรุนแรงของโรค (DAS28-4[ESR]) ที่ 6.1-6.7 ณ เดือนที่ 3 ของการรักษา พบว่าคะแนนความรุนแรงของโรคลดลงจากค่าพื้นฐาน (DAS28-4(ESR) อย่างมีนัยสำคัญ (โดยเฉลี่ยดีขึ้น) ที่ 1.8–2.0 และ 1.9–2.2 ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยเซลแจนซ์ ขนาด 5 มก. และ 10 มก.ตามลำดับ เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (0.7–1.1) ผลการศึกษาที่ 2, 3 และ 4 ณ เดือนที่ 6 พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่เข้าสู่ระยะสงบของโรคทางคลินิก (DAS28-4(ESR) < 2.6) พบว่ามีจำนวนมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเซลแจนซ์ขนาด 5 มก. หรือ 10 มก. (6%-9% และ 13%-16% ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับ 1%-3% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (1%-3%) ผลการศึกษาที่ 3 ณ เดือนที่ 6 พบว่า ร้อยละของผู้ป่วยที่มีคะแนนความรุนแรงของโรคเข้าสู่ระยะสงบทางคลินิก (DAS28-4(ESR) < 2.6 ในผู้ป่วยที่ได้รับเซลแจนซ์ ขนาด 5 มก. วันละสองครั้งหรือขนาด 10 มก. วันละสองครั้ง และกลุ่มที่ได้รับ adalimumab อยู่ที่ 6.2%, 12.5% และ 6.7% ตามลำดับ

ผลการวิเคราะห์รวมของการศึกษาระยะที่ 3 พบว่าเซลแจนซ์ขนาด 10 มก.วันละสองครั้ง ให้ประสิทธิผลการรักษาดีกว่าขนาด 5 มก.วันละสองครั้ง ในการวัดอาการแสดงและอาการต่างๆเช่น การดีขึ้นเมื่อเทียบกับจากค่าพื้นฐาน (ACR20, ACR50 และ ACR70 ดีขึ้น) และอาการโรคเข้าสู่ระยะสงบทางคลินิก (DAS28-4(ESR) < 2.6 หรือ ≤ 3.2 ใดๆอย่างหนึ่ง) เซลแจนซ์ ขนาด 10 มก. มีประสิทธิผลการรักษาที่เหนือกว่า ขนาด 5 มก. แม้จะใช้เกณฑ์การวัดผลที่เข้มงวดมากขึ้น (เช่นอัตราการบรรลุการตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR70 และ DAS28-4(ESR) < 2.6)

ตารางที่ 5: สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองการรักษาตามเกณฑ์ ACR

การศึกษาที่ 1: ผู้ที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อ DMARD				
อัตราการตอบสนอง (%)	ช่วงเวลา	ยาหลอก จำนวน=120	เซลแจนซ์ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละ สองครั้งซึ่งใช้เป็น ยารักษาเดี่ยว จำนวน=241	เซลแจนซ์ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ สองครั้ง ซึ่งใช้เป็นยา รักษาเดี่ยว จำนวน=242
ACR20	เดือนที่ 3	27	60	66
	เดือนที่ 6	ไม่ปรากฏ	69	71
	เดือนที่ 12	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ
	เดือนที่ 24	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ
ACR50	เดือนที่ 3	13	31	37
	เดือนที่ 6	ไม่ปรากฏ	42	47
	เดือนที่ 12	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ
	เดือนที่ 24	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ
ACR70	เดือนที่ 3	6	15	20
	เดือนที่ 6	ไม่ปรากฏ	22	29
	เดือนที่ 12	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ
	เดือนที่ 24	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ
การศึกษาที่ 2: ผู้ที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อ DMARD สำหรับยากลุ่ม DMARD(s)-โดยมากที่ใช้รักษาคือ MTX				
อัตราการตอบสนอง (%)	ช่วงเวลา	ยาหลอก จำนวน=157	เซลแจนซ์ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละสอง ครั้ง และ DMARD(s) จำนวน=311	เซลแจนซ์ขนาด 10 มิลลิกรัม และ DMARD(s) จำนวน=309
ACR20	เดือนที่ 3	27	56	65
	เดือนที่ 6	31	53	58
	เดือนที่ 12	ไม่ปรากฏ	51	57
ACR50	เดือนที่ 3	10	27	34
	เดือนที่ 6	13	34	37
	เดือนที่ 12	ไม่ปรากฏ	33	43

ACR70	เดือนที่ 3	2	8	14
	เดือนที่ 6	3	13	16
	เดือนที่ 12	ไม่ปรากฏ	19	26
การศึกษาที่ 4: ผู้ที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อ MTX				
อัตราการตอบสนอง (%)	ช่วงเวลา	ยาหลอก+MTX จำนวน=154	เซลแจนซ์ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละสอง ครั้ง +MTX จำนวน=309	เซลแจนซ์ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละสอง ครั้ง +MTX จำนวน=309
ACR20	เดือนที่ 3	27	56	66
	เดือนที่ 6	25	51	62
	เดือนที่ 12	ไม่ปรากฏ	49	56
	เดือนที่ 24	ไม่ปรากฏ	41	50
ACR50	เดือนที่ 3	8	29	36
	เดือนที่ 6	8	32	44
	เดือนที่ 12	ไม่ปรากฏ	32	39
	เดือนที่ 24	ไม่ปรากฏ	29	40
ACR70	เดือนที่ 3	3	11	17
	เดือนที่ 6	1	15	22
	เดือนที่ 12	ไม่ปรากฏ	19	27
	เดือนที่ 24	ไม่ปรากฏ	17	26
การศึกษาที่ 5: ผู้ที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อ TNF Inhibitor				
อัตราการตอบสนอง (%)	ช่วงเวลา	ยาหลอก+MTX จำนวน=131	เซลแจนซ์ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละสอง ครั้ง +MTX จำนวน=132	เซลแจนซ์ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละสอง ครั้ง+MTX จำนวน=133
ACR20	เดือนที่ 3	24	42	48
	เดือนที่ 6	ไม่ปรากฏ	52	55
	เดือนที่ 12	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ
	เดือนที่ 24	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ
ACR50	เดือนที่ 3	8	27	28

	เดือนที่ 6	ไม่ปรากฏ	37	30
	เดือนที่ 12	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ
	เดือนที่ 24	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ
ACR70	เดือนที่ 3	2	14	11
	เดือนที่ 6	ไม่ปรากฏ	16	16
	เดือนที่ 12	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ
	เดือนที่ 24	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ	ไม่ปรากฏ
การศึกษาที่ 6: ผู้ที่ไม่เคยได้รับ MTX มาก่อน				
อัตราการตอบสนอง (%)	ช่วงเวลา	MTX จำนวน=184	เซลแจนซ์ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละสอง ครั้งซึ่งใช้เป็นยา รักษาเดี่ยว จำนวน=369	เซลแจนซ์ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละสอง ครั้งซึ่งใช้เป็นยารักษา เดี่ยว จำนวน=394
ACR20	เดือนที่ 3	52	70	78
	เดือนที่ 6	51	71	76
	เดือนที่ 12	51	68	72
	เดือนที่ 24	42	64	64
ACR50	เดือนที่ 3	20	40	50
	เดือนที่ 6	27	47	56
	เดือนที่ 12	34	50	56
	เดือนที่ 24	28	49	49
ACR70	เดือนที่ 3	5	20	27
	เดือนที่ 6	12	25	38
	เดือนที่ 12	15	29	38
	เดือนที่ 24	15	34	38

จำนวนของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองการรักษาตามเกณฑ์ ACR สำหรับการศึกษاتی 1, 2, 4, 5 และ 6 ได้แสดงไว้ในตารางที่ 5 และพบผลที่คล้ายคลึงกันในการศึกษاتی 3

ผลขององค์ประกอบของเกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR สำหรับการศึกษاتی 4 และ 5 แสดงในตารางที่ 6 พบผลที่คล้ายคลึงกับการศึกษاتی 1, 2 และ 3

ตารางที่ 6: ส่วนประกอบของการตอบสนองตามเกณฑ์ ACR ที่เดือนที่ 3 ในการศึกษาที่ 4 และ 5

การศึกษาที่ 4: ผู้ที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อ MTX				
ส่วนประกอบ	ช่วงเวลา	ยาหลอก+MTX จำนวน=156	เซลแจนซ์ ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละ สองครั้ง+MTX จำนวน=316	เซลแจนซ์ขนาด 10 มิลลิกรัม วัน ละสองครั้ง+ MTX จำนวน=309
จำนวนข้อที่กดเจ็บ (0-68)	ค่าเริ่มต้น	23	24	23
	เดือนที่ 3	18	13	10
จำนวนข้อที่บวม (0-66)	ค่าเริ่มต้น	14	14	14
	เดือนที่ 3	10	6	6
ความปวด ^a	ค่าเริ่มต้น	55	58	58
	เดือนที่ 3	47	35	29
Patient global assessment ^a	ค่าเริ่มต้น	54	58	57
	เดือนที่ 3	47	35	29
ดัชนีความทุพพลภาพ (HAQ-DI) ^b	ค่าเริ่มต้น	1.31	1.41	1.39
	เดือนที่ 3	1.19	1.00	0.84
Physician global assessment ^a	ค่าเริ่มต้น	56	59	58
	เดือนที่ 3	43	30	25
CRP (มก./ลิตร)	ค่าเริ่มต้น	13.7	15.5	17.0
	เดือนที่ 3	14.6	6.9	4.4
การศึกษาที่ 5: ผู้ที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อ TNF Inhibitor				
ส่วนประกอบ	ช่วงเวลา	ยาหลอก+MTX จำนวน=132	เซลแจนซ์ ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละ สองครั้ง +MTX จำนวน=133	เซลแจนซ์ขนาด 10 มิลลิกรัม วัน ละสองครั้ง +MTX จำนวน=134
จำนวนข้อที่กดเจ็บ (0-68)	ค่าเริ่มต้น	28	28	28
	เดือนที่ 3	21	16	13
จำนวนข้อที่บวม (0-66)	ค่าเริ่มต้น	17	16	17
	เดือนที่ 3	12	8	7

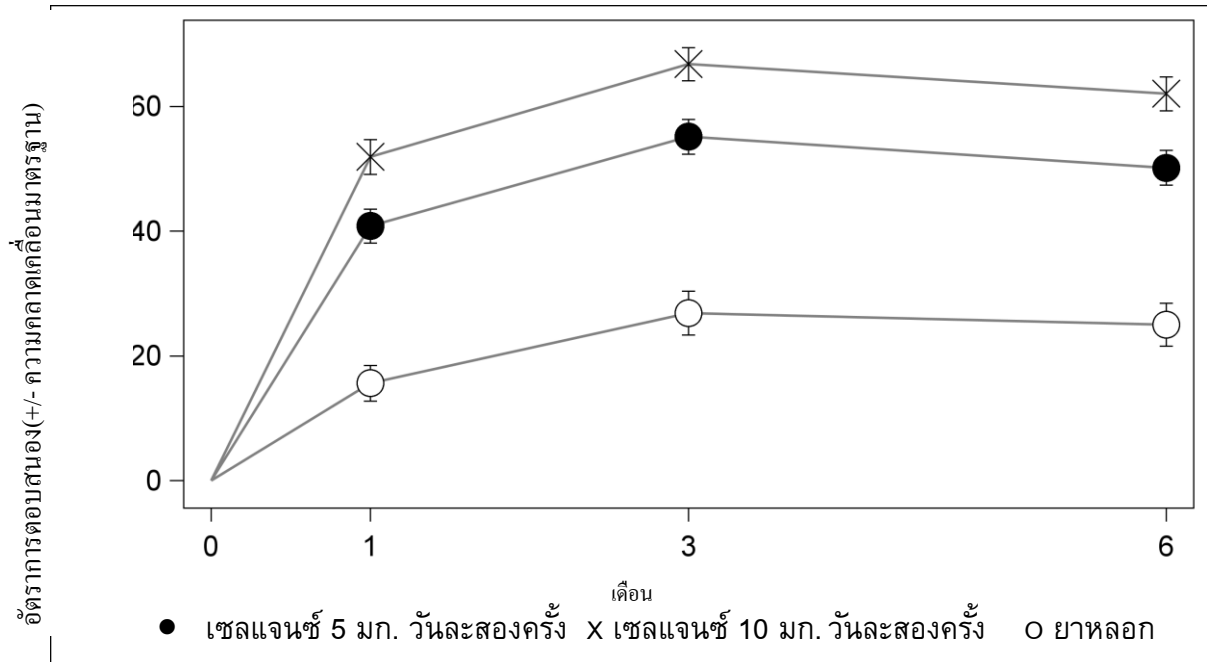
ความปวด ^a	ค่าเริ่มต้น	61	66	60
	เดือนที่ 3	53	39	38
Patient global assessment ^a	ค่าเริ่มต้น	62	65	59
	เดือนที่ 3	53	41	37
ดัชนีความทุพพลภาพ (HAQ-DI) ^b	ค่าเริ่มต้น	1.63	1.60	1.50
	เดือนที่ 3	1.44	1.20	1.10
Physician global assessment ^a	ค่าเริ่มต้น	64	65	59
	เดือนที่ 3	44	35	31
CRP (มก./ลิตร)	ค่าเริ่มต้น	16.7	19.3	15.7
	เดือนที่ 3	18.2	6.2	4.8

^a Visual analog scale: 0 = ดีที่สุด, 100 = แย่ที่สุด

^b Health Assessment Questionnaire Disability Index: 0 = ดีที่สุด, 3 = แย่ที่สุด; คำถาม 20 ข้อ ประเภท: การแต่งตัว การลุกขึ้น-นั่งลง การกินอาหารและการทำครัว การเดิน การทำความสะอาดร่างกาย การเอื้อมหยิบของ การจับ-กำ และกิจกรรมต่างๆ

จำนวนเปอร์เซ็นต์ของผู้ตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR20 ตามการนัดตรวจสำหรับการศึกษาที่ 4 แสดงในรูปที่ 1 พบการตอบสนองในลักษณะคล้ายกับในการศึกษาที่ 1, 2, 3 และ 5

รูปที่ 1:เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20 ตามการนัดพบแพทย์ของการศึกษาที่ 4



นำสถิติทดแทนของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองมาใช้ ผู้ป่วยที่ถอนตัวจากการศึกษาจะนับว่าเป็นความล้มเหลวเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่อาการไม่ดีขึ้นอย่างต่ำ 20% ในการนัดข้อในเดือนที่ 3

การตอบสนองทางภาพถ่ายรังสี

มีการศึกษาสองโครงการเพื่อประเมินผลของเซลแจนซ์ต่อการทำลายโครงสร้างของข้อ การศึกษาที่ 4 และการศึกษาที่ 6 ประเมินการยับยั้งการดำเนินไปของการทำลายโครงสร้างของข้อ โดยใช้ภาพถ่ายรังสี และแสดงในรูปค่าเฉลี่ยของความเปลี่ยนแปลงจากค่า mTSS ตั้งต้นและองค์ประกอบอื่น เช่น erosion score และคะแนนของช่องว่างของข้อที่แคบลง (joint space narrowing (JSN) score) ณ เดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 นอกจากนี้ยังประเมินสัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่มีการดำเนินไปของการทำลายข้อจากภาพถ่ายรังสี (mTSS มีการเปลี่ยนแปลงน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.5) ด้วยเช่นกัน

ในการศึกษาที่ 4 เซลแจนซ์ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้งร่วมกับเมโทเทริกเซทที่ใช้อยู่ก่อนแล้ว ยับยั้งการดำเนินไปของการทำลายข้อได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกร่วมกับเมโทเทริกเซท ณ เดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 เมื่อให้เซลแจนซ์ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้งร่วมกับเมโทเทริกเซทก็ได้ผลค่าเฉลี่ยการดำเนินไปของการทำลายข้อคล้ายกัน (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) การวิเคราะห์ erosion score และคะแนนของช่องว่างของข้อที่แคบลง สอดคล้องกับผลโดยรวม ผลเหล่านี้แสดงในตารางที่ 7

ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับเมโทเทร็กเซท พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 78 ไม่มีการดำเนินไปของการทำลายข้อ จากภาพถ่ายรังสี ณ เดือนที่ 6 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเซลแจนซ์ขนาด 5 หรือ 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ร่วมกับเมโทเทร็กเซทเป็นร้อยละ 89 และ 87 ตามลำดับ ซึ่งมีนัยสำคัญทั้งสองกลุ่มเมื่อเทียบกับกลุ่มที่รับยาหลอกร่วมกับเมโทเทร็กเซท

ตารางที่ 7: การเปลี่ยนแปลงทางภาพถ่ายรังสี ณ เดือนที่ 6 และ 12

	การศึกษาที่ 4				
	ยาหลอก + MTX จำนวน=139 ค่าเฉลี่ย (SD) ^a	เซลแจนซ์ 5 มิลลิกรัม วัน ละสองครั้ง + MTX จำนวน=277 ค่าเฉลี่ย (SD) ^a	เซลแจนซ์ 5 มิลลิกรัม วัน ละสองครั้ง + MTX ค่าเฉลี่ยความ แตกต่างจาก ยาหลอก ^b (CI)	เซลแจนซ์ 10 มิลลิกรัม วันละสอง ครั้ง + MTX จำนวน=290 ค่าเฉลี่ย (SD) ^a	เซลแจนซ์ 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง + MTX ค่าเฉลี่ยความ แตกต่างจาก ยาหลอก ^b (CI)
mTSS ^c					
ค่าเริ่มต้น	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
เดือนที่ 6	0.5 (2.0)	0.1 (1.7)	-0.3 (-0.7, 0.0)	0.1 (2.0)	-0.4 (-0.8, 0.0)
เดือนที่ 12	1.0 (3.9)	0.3 (3.0)	-0.6 (-1.3, 0.0)	0.1 (2.9)	-0.9 (-1.5, -0.2)
Erosion score ^c					
ค่าเริ่มต้น	14 (19)	14 (24)	-	18 (28)	-
เดือนที่ 6	0.1 (1.0)	0.1 (1.0)	-0.1 (-0.3, 0.1)	0.0 (0.7)	-0.1 (-0.3, 0.1)
เดือนที่ 12	0.3 (2.0)	0.2 (1.7)	-0.1 (-0.4, 0.2)	0.0 (1.1)	-0.3 (-0.6, 0.0)
คะแนน JSN ^c					
ค่าเริ่มต้น	18 (24)	17 (25)	-	20 (28)	-
เดือนที่ 6	0.3 (1.5)	0.1 (1.1)	-0.3 (-0.6, 0.1)	0.1 (1.8)	-0.3 (-0.6, 0.0)
เดือนที่ 12	0.7 (2.9)	0.1 (1.9)	-0.5 (-1.0, 0.0)	0.1 (2.6)	-0.6 (-1.1, -0.1)

^a SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

^b ความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ย least squares ของเซลแจนซ์ลบกับยาหลอก (95% CI = ช่วงความเชื่อมั่น 95%)

	การศึกษาที่ 4				
	ยาหลอก + MTX จำนวน=139 ค่าเฉลี่ย (SD) ^a	เซลแจนซ์ 5 มิลลิกรัม วัน ละสองครั้ง + MTX จำนวน=277 ค่าเฉลี่ย (SD) ^a	เซลแจนซ์ 5 มิลลิกรัม วัน ละสองครั้ง + MTX ค่าเฉลี่ยความ แตกต่างจาก ยาหลอก ^b (CI)	เซลแจนซ์ 10 มิลลิกรัม วันละสอง ครั้ง + MTX จำนวน=290 ค่าเฉลี่ย (SD) ^a	เซลแจนซ์ 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง + MTX ค่าเฉลี่ยความ แตกต่างจาก ยาหลอก ^b (CI)

^c ข้อมูลที่เดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 เป็นค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าเริ่มต้น

ในการศึกษาที่ 6 พบว่าการใช้เซลแจนซ์ตัวเดียว ยับยั้งการดำเนินไปของการทำลายข้อได้ดีกว่าเมโทเทริกเซท ณ เดือนที่ 6 และ 12 อย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 8 ซึ่งประสิทธิผลการรักษายังคงอยู่ถึงเดือนที่ 24 การวิเคราะห์ erosion score และ JSN score พบว่าสอดคล้องกับผลลัพธ์โดยรวม

ในกลุ่มที่ได้รับเมโทเทริกเซทพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 70 ไม่มีการลุกลามของโรคเมื่อใช้ภาพถ่ายรังสี ณ เดือนที่ 6 ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเซลแจนซ์ในขนาดยา 5 หรือ 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้งอยู่ที่ ร้อยละ 84 และร้อยละ 90 ตามลำดับซึ่งถือว่ามีนัยสำคัญทั้งสองกลุ่มเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเมโทเทริกเซท

ตารางที่ 8: การเปลี่ยนแปลงทางภาพถ่ายรังสี ณ เดือนที่ 6 และ 12

	การศึกษาที่ 6				
	MTX จำนวน=166 ค่าเฉลี่ย (SD) ^a	เซลแจนซ์ 5 มิลลิกรัม วัน ละสองครั้ง จำนวน=346 ค่าเฉลี่ย (SD) ^a	เซลแจนซ์ 5 มิลลิกรัม วัน ละสองครั้ง ค่าเฉลี่ยของ ความแตกต่าง จาก MTX ^b (CI)	เซลแจนซ์ 10 มิลลิกรัม วันละสอง ครั้ง จำนวน=369 ค่าเฉลี่ย (SD) ^a	เซลแจนซ์ 10 มิลลิกรัม วัน ละสองครั้ง ค่าเฉลี่ยของ ความแตกต่าง จาก MTX ^b (CI)
mTSS ^c					
ค่าเริ่มต้น	17 (29)	20 (40)	-	19 (39)	-
เดือนที่ 6	0.8 (2.7)	0.2 (2.3)	-0.7 (-1.0, -0.3)	0.0 (1.2)	-0.8 (-1.2, -0.4)
เดือนที่ 12	1.3 (3.7)	0.4 (3.0)	-0.9 (-1.4, -0.4)	0.0 (1.5)	-1.3 (-1.8, -0.8)

Erosion score^c					
ค่าเริ่มต้น	8 (15)	10 (21)	-	9 (20)	-
เดือนที่ 6	0.5 (1.9)	0.1 (1.4)	-0.4 (-0.7, -0.2)	0.0 (0.7)	-0.5 (-0.7, -0.3)
เดือนที่ 12	0.6 (2.2)	0.1 (1.6)	-0.6 (-0.8, -0.3)	0.0 (1.0)	-0.7 (-0.9, -0.4)
คะแนน JSN^c					
ค่าเริ่มต้น	8 (16)	11 (21)	-	9 (20)	-
เดือนที่ 6	0.4 (1.3)	0.1 (1.4)	-0.2 (-0.5, 0.0)	0.1 (0.9)	-0.3 (-0.5, -0.1)
เดือนที่ 12	0.6 (2.1)	0.3 (2.1)	-0.4 (-0.7, 0.0)	0.0 (0.9)	-0.6 (-0.9, -0.3)

^a SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

^b ความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ย least squares means ของเซลแจนซ์ลกับเมโทเทริกเซท (95% CI = ช่วงความเชื่อมั่น 95%)

^c ข้อมูล ณ เดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 เป็นค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น

Physical Function Response และ Health Related Outcomes

ความสามารถในการทำงานทางกายภาพดีขึ้น ซึ่งวัดจาก ค่า HAQ-DI นั้นพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับเซลแจนซ์ 5 มก. หรือ 10 มก. วันละสองครั้ง เพิ่มความสามารถในการทำงานทางกายภาพ ดีขึ้นจากค่าพื้นฐาน เมื่อเทียบกับยาหลอก ณ เดือนที่ 3 (การศึกษา 1,2,3 และ 5) และ ณ เดือนที่ 6 (การศึกษา 2 และ 3) จากการศึกษาที่ 1 และ 2 ผู้ป่วยที่ได้รับเซลแจนซ์ 5 มก. หรือ 10 มก. วันละสองครั้ง เพิ่มความสามารถในการทำงานทางกายภาพได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอกได้ตั้งแต่นั้นสัปดาห์ที่ 2 ในการศึกษาที่ 3 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับเซลแจนซ์มีค่าเฉลี่ยคะแนน HAQ-DI ดีขึ้นตลอด 12 เดือน ในการศึกษาแบบเปิด ขยายระยะเวลา ที่กำลังดำเนินการศึกษาอยู่ มีค่าเฉลี่ยของ HAQ-DI ที่ดีขึ้น ตลอด 36 เดือน เมื่อเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับเซลแจนซ์ขนาด 5 มก. วันละสองครั้งกับผู้ป่วยที่ได้รับ adalimumab ณ เดือนที่ 3 พบว่าค่าคะแนน HAQ-DI ลดลงจากค่าพื้นฐานคล้ายกัน และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเซลแจนซ์ ขนาด 10 มก. วันละสองครั้งพบค่าคะแนน HAQ-DI ลดลงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยใน HAQ-DI จากค่าเริ่มต้นไปจนถึงเดือนที่ 3 ในการศึกษาที่ 1 ถึงการศึกษาที่ 6 ได้แสดงไว้ในตารางที่ 9

ตารางที่ 9: การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของ HAQ-DI จากค่าเริ่มต้น

การศึกษาที่ 1: ผู้ที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อ DMARD

ช่วงเวลา	ยาหลอก จำนวน=109	เซลแจนซ์ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ซึ่งใช้เป็นยารักษาเดี่ยว จำนวน=237	เซลแจนซ์ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ซึ่งใช้เป็นยารักษาเดี่ยว จำนวน=227	
การเปลี่ยนแปลง LS mean ของค่าHAQ-DI ที่เดือนที่ 3 ^a	-0.19	-0.50**	-0.57**	
การศึกษาที่ 2: ผู้ที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อ DMARD				
	ยาหลอก+DMARD(s) จำนวน=147	เซลแจนซ์ 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง +DMARD(s) จำนวน=292	เซลแจนซ์ 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง +DMARD(s) จำนวน=292	
การเปลี่ยนแปลง LS mean ของค่าHAQ-DI ที่เดือนที่ 3 ^a	-0.21	-0.46**	-0.56**	
การศึกษาที่ 3: ผู้ที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อ MTX				
	ยาหลอก+MTX จำนวน=98	เซลแจนซ์ 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง +MTX จำนวน=188	เซลแจนซ์ 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง+ MTX จำนวน=185	adalimumab 40 มิลลิกรัม สัปดาห์เว้นสัปดาห์ +MTX จำนวน=190
การเปลี่ยนแปลง LS mean ของค่าHAQ-DI ที่เดือนที่ 3 ^a	-0.24	-0.55**	-0.61**	-0.49**
การศึกษาที่ 4: ผู้ที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อ MTX				
	ยาหลอก+MTX จำนวน=146	เซลแจนซ์ 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง+MTX จำนวน=294	เซลแจนซ์ 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง+MTX จำนวน=300	

การเปลี่ยนแปลง LS mean ของค่าHAQ-DI ที่เดือนที่ 3 ^a	-0.15	-0.40 ^b	-0.54
การศึกษาที่ 5: ผู้ที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อ TNF Inhibitor			
	ยาหลอก	เซลแจนซ์ 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง+MTX	เซลแจนซ์ 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง+MTX
	จำนวน=118	จำนวน=117	จำนวน=125
การเปลี่ยนแปลง LS mean ของค่าHAQ-DI ที่เดือนที่ 3 ^a	-0.18	-0.43 ^{**}	-0.46 ^{**}
การศึกษาที่ 6: ผู้ที่ไม่เคยได้รับ MTX มาก่อน: ใช้เป็นยารักษาเดี่ยว			
	ยาหลอก+MTX	เซลแจนซ์ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้งซึ่งใช้เป็นยารักษาเดี่ยว	เซลแจนซ์ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละสองครั้งซึ่งใช้เป็นยารักษาเดี่ยว
	จำนวน=171	จำนวน=355	จำนวน=381
การเปลี่ยนแปลง LS mean ของค่าHAQ-DI ที่เดือนที่ 3 ^a	-0.47	-0.75 ^{**}	-0.85 ^{**}

^a ณ จุดเวลาที่ใช้ประเมินเป้าหมายหลัก

^b ไม่สามารถระบุสัญญาณสำคัญทางสถิติได้ในการศึกษาที่ 4 เนื่องจาก step-down procedure

^{**} p< 0.0001, เซลแจนซ์เทียบกับยาหลอก + MTX/DMARD

ผลการศึกษาจากโมเดล longitudinal linear ที่การเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น เป็นตัวแปรตาม และการรักษา ค่าเริ่มต้น การนัดตรวจ ภูมิภาคเป็นfixed effects และผู้ป่วยเป็นrandom effect

CI = ช่วงความเชื่อมั่น FAS = ชุดการวิเคราะห์สมบูรณ์ (full analysis set) LS = กำลังสองน้อยสุด (least squares), N

= จำนวนของผู้ป่วย MTX = เมโทเทริกเซท QOW = สัปดาห์เว้นสัปดาห์ HAQ-DI = Health Assessment

Questionnaire Disability Index

ทั้ง 5 การศึกษานี้ มีการประเมินคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวกับสุขภาพ (Health-related quality of life) โดยใช้แบบสำรวจภาวะสุขภาพ (Short Form Health Survey, SF-36) ซึ่งจากผลการศึกษาเหล่านี้ พบว่า

ณ เดือนที่ 3 ของผู้ป่วยที่ได้รับเซลเจแนซ์ขนาด 10 มก. วันละสองครั้ง ในการศึกษาที่ 1, 4 และ 5 มีผลการประเมินคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวกับสุขภาพ ที่ดีขึ้นจากค่าพื้นฐานของการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ทั้ง 8 ด้านของการประเมิน SF-36 เช่นเดียวกับกับ Physical Component Summary (PCS) และ Mental Component Summary (MCS) ที่ดีขึ้น ณ เดือนที่ 3

ในการศึกษาที่ 3 และ 4 คะแนนเฉลี่ยของ SF-36 ที่ดีขึ้นยังคงอยู่ตลอดเวลา 12 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับเซลเจแนซ์

การประเมินความอ่อนล้าที่ดีขึ้น ประเมินโดยใช้คะแนน Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) ณ เดือนที่ 3 ในทุกการศึกษา ผู้ป่วยที่ได้รับ เซลเจแนซ์ ขนาด 5 มก. หรือ 10 มก. วันละสองครั้ง มีค่าคะแนน FACIT-F ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกในการศึกษาทั้ง 5 การศึกษา ในการศึกษาที่ 3 และ 4 ค่าคะแนนเฉลี่ย FACIT-F ที่ดีขึ้นคงอยู่ตลอด 12 เดือน ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วย เซลเจแนซ์

การประเมินการนอนหลับที่ดีขึ้น ประเมินโดยใช้ Sleep Problems Index I and II summary scale ของ Medical Outcomes Study Sleep (MOS-Sleep) ณ เดือนที่ 3 ในทุกการศึกษา ผู้ป่วยที่ได้รับ เซลเจแนซ์ ขนาด 5 หรือ 10 มก. วันละสองครั้งมีคะแนนดีขึ้นจากจุดเริ่มต้นการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองสเกลเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในการศึกษาที่ 2, 3 และ 4 สำหรับการการศึกษาที่ 3 และ 4 การนอนหลับที่ดีขึ้นของทั้งสองสเกลจะคงอยู่ตลอด 12 เดือนในผู้ป่วยที่ได้รับ เซลเจแนซ์

ความสามารถในการทำงานดีขึ้น ประเมินโดยใช้แบบสอบถาม Work Limitations Questionnaire, WLQ ในทุกการศึกษา ณ เดือนที่ 3 ผู้ป่วยที่ได้รับเซลเจแนซ์ขนาด 10 มก. วันละสองครั้ง มีคะแนนดีขึ้นจากค่าพื้นฐานอย่างมีนัยสำคัญในภาพรวมของ Overall Output Summary Scale เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในการศึกษาที่ 3, 4 และ 5 สำหรับการการศึกษาที่ 3 และ 4 นั้น ความสามารถในการทำงานภาพรวมที่ดีขึ้นโดยเฉลี่ยจะคงอยู่ตลอด 12 เดือนในผู้ป่วยที่ได้รับ เซลเจแนซ์ ขนาด 10 มก. วันละสองครั้ง

ความคงทนของการตอบสนองทางคลินิก

ความคงทนของประสิทธิผลการรักษาซึ่งประเมินโดยใช้อัตราการตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20, ACR50, ACR70 ค่าเฉลี่ย HAQ-DI และค่าเฉลี่ย DAS28-4(ESR) ในการศึกษาในระยะที่ 3 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อ DMARD สามการศึกษา โดยมีระยะเวลาการรักษาอย่างน้อยหนึ่งปี พบว่าประสิทธิผลของการรักษายังคงอยู่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย tofacitinib ทุกกลุ่มไปตลอดจนถึงสิ้นสุดการศึกษา นอกจากนี้ยังพบหลักฐานว่าประสิทธิผลของการรักษาด้วย tofacitinib ยังคงอยู่อย่างต่อเนื่องนานถึง 6 ปีจากข้อมูลในการศึกษา PASS แบบสุ่มขนาดใหญ่หนึ่งโครงการในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป ซึ่ง

มีปัจจัยเสี่ยงทางหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มเติมอย่างน้อยที่สุดหนึ่งปัจจัย ตลอดจนในการศึกษาแบบเปิด (open-label) ที่มีการติดตามผลระยะยาวนานถึง 8 ปีที่ดำเนินการเสร็จสิ้นแล้ว

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของ โทฟาซิทีนิบ พบว่าถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว (ระดับยาขึ้นถึงความเข้มข้นพลาสมาสูงสุดภายใน 0.5-1 ชั่วโมง) ถูกกำจัดอย่างรวดเร็ว (ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3 ชั่วโมง) และยาเข้าสู่ร่างกายเพิ่มเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ให้ ความเข้มข้นที่ระดับยาคงที่อยู่ในช่วง 24-48 ชั่วโมงโดยแทบไม่พบการสะสมหลังจากการให้ยาวันละสองครั้ง

การดูดซึมและการกระจายยา

โทฟาซิทีนิบถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วโดยมีชีวประสิทธิผลจากการให้ทางปากอยู่ที่ 74% หลังจากที่ให้เซลล์ แจนซ์ การให้เซลล์แจนซ์ พร้อมอาหารที่มีไขมันสูงไม่ทำให้ค่า AUC เปลี่ยนแปลง ในขณะที่ค่า C_{max} จะลดลง 32% จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าสามารถให้ โทฟาซิทีนิบ ได้โดยไม่ต้องรับประทานพร้อมกับอาหาร

หลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำ ปริมาตรของการกระจายเท่ากับ 87 ลิตร ประมาณ 40% ของ tofacitinib ที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือดจับกับโปรตีน โทฟาซิทีนิบจับกับอัลบูมินเป็นหลักและไม่ปรากฏว่ายานี้จับกับ α 1-แอสซิด ไกลโคโปรตีน โทฟาซิทีนิบ กระจายอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดงและพลาสมาเท่าๆ กัน

เมแทบอลิซึมและการกำจัดยา

กลไกการกำจัดยา โทฟาซิทีนิบ คือ การเมแทบอลิซึมที่ตับประมาณ 70% และการขับออกทางไต 30% ของยาตั้งต้น เมแทบอลิซึมของ โทฟาซิทีนิบ จะผ่าน CYP3A4 เป็นหลักโดยผ่าน CYP2C19 เป็นส่วนน้อยในการศึกษาด้วยการติดฉลากรังสีในมนุษย์พบว่าเกินกว่า 65% ของกัมมันตภาพที่หมุนเวียนทั้งหมดนั้นเป็นยาในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง อีก 35% ที่เหลืออยู่ในรูปแบบเมแทบอลิต์ 8 ชนิดโดยแต่ละชนิดมีกัมมันตภาพน้อยกว่า 8% ของกัมมันตภาพทั้งหมด เมตาบอลิต์ทั้งหมดที่ตรวจพบในสัตว์ทดลองคาดว่าจะมีความแรงน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10% ของ tofacitinib ในการยับยั้ง JAK1/3 ไม่พบหลักฐานของ stereo conversion ในตัวอย่างที่เก็บจากมนุษย์ ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ โทฟาซิทีนิบ มาจากโมเลกุลตั้งต้น จากการศึกษาในหลอดทดลอง โทฟาซิทีนิบเป็นสารตั้งต้น (substrate) สำหรับ multidrug resistance (MDR) 1 แต่ไม่ได้เป็นสารตั้งต้น (substrate) สำหรับโปรตีนที่ต่อต้านมะเร็งเต้านม (breast cancer resistance protein [BCRP]), organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1/1B3 หรือ organic cationic transporter (OCT) 1/2 และไม่ใช่ตัวยับยั้ง MDR1, OAT P1B1/1B3, OCT2, organic anion transporter (OAT) 1/3 หรือ multidrug resistance-associated protein (MRP) ที่ความเข้มข้นที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และขนาดยาที่แนะนำสำหรับประชากรกลุ่มพิเศษและอันตรกิริยาระหว่างยา แสดงในรูปที่ 2

เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์บ่งชี้ว่าปริมาณยาโทฟาซิทีนบ ในร่างกาย (AUC) ของผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวสุดขอบ (40 กก., 140 กก.) นั้นคล้ายคลึงกับผู้ป่วยน้ำหนัก 70 กก. ในผู้ป่วยสูงอายุ 80 ปี มีการประมาณว่าค่า AUC สูงขึ้น < 5% เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีอายุเฉลี่ย 55 ปี มีการประมาณว่า AUC ในสตรีต่ำกว่าชายอยู่ 7% ข้อมูลที่ยังแสดงว่าค่า AUC ของ โทฟาซิทีนบ ใน คนผิวขาว คนผิวดำหรือคนเอเชียไม่แตกต่างกันพบว่าน้ำหนักตัวและปริมาตรการกระจายมีความสัมพันธ์ เป็นเชิงเส้นโดยประมาณ มีผลให้ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่าจะมี C_{max} ที่สูงกว่า และ C_{min} ที่ต่ำกว่า อย่างไรก็ตามความแตกต่างนี้ไม่ถือว่ามีผลสัมพันธ์ทางคลินิก ความแปรผันระหว่างอาสาสมัคร (ร้อยละ สัมประสิทธิ์การแปรผัน) ของ AUC ของ เซลเจนซ์ มีค่าประมาณ 27%

ความบกพร่องของไต

ผู้ป่วยซึ่งมีภาวะไตบกพร่องเล็กน้อย ปานกลาง และรุนแรงมีค่า AUC สูงกว่าผู้ป่วยที่มีสุขภาพดีอยู่ 37%, 43% และ 123% ตามลำดับ (ดูหัวข้อ 4.2) ในผู้ป่วยซึ่งเป็นโรคไตระยะสุดท้าย การล้างไตมีผลต่อค่าการ กำจัดทั้งหมดของโทฟาซิทีนบค่อนข้างน้อย

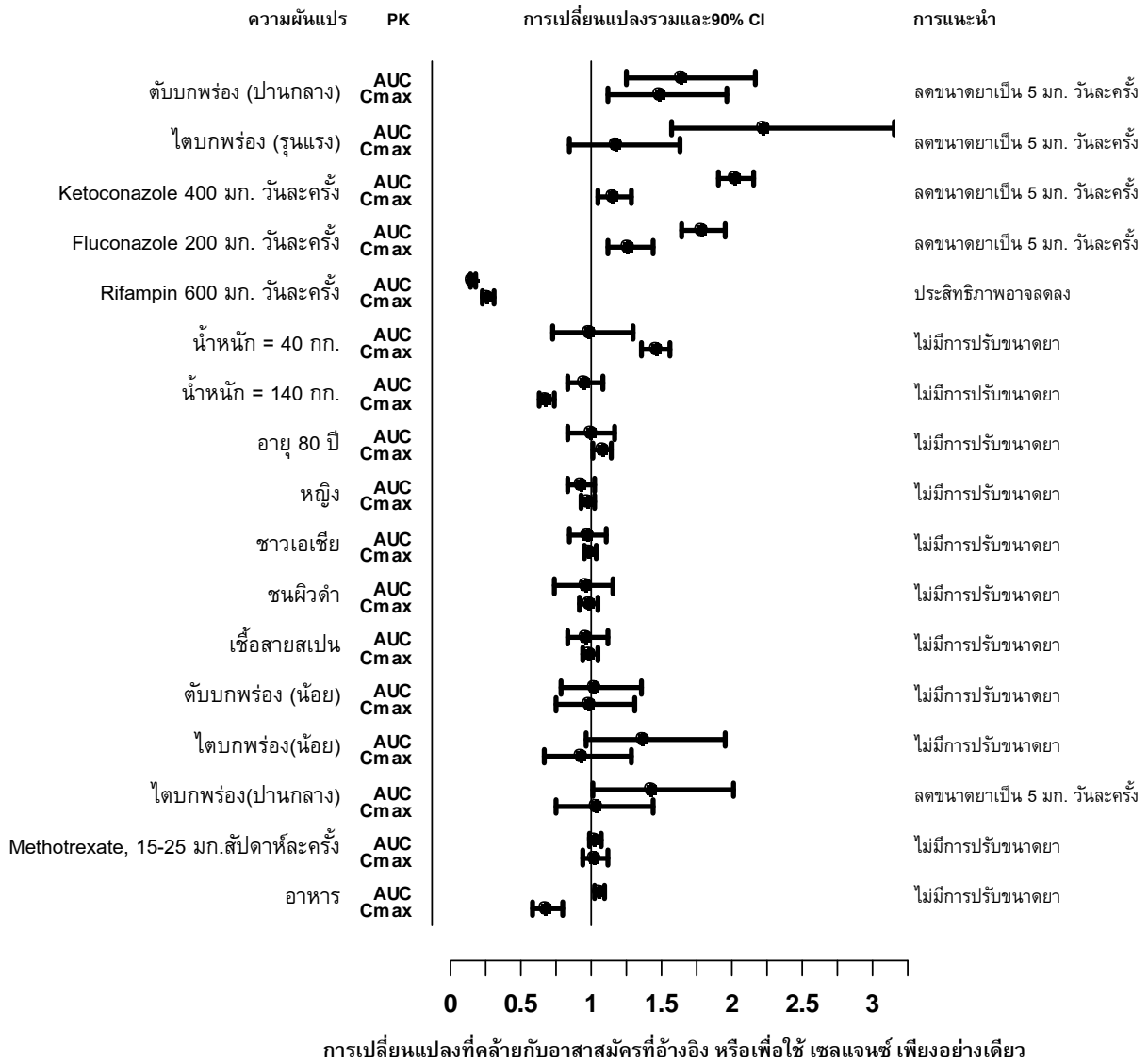
ความบกพร่องของตับ

ผู้ป่วยซึ่งมีภาวะตับบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลางมีค่า AUC สูงกว่าผู้ป่วยที่มีสุขภาพดี 3% และ 65% ตามลำดับ ไม่ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.2)

ประชากรเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ความปลอดภัยและประสิทธิผลของ โทฟาซิทีนบ ในผู้ป่วยเด็ก

รูปที่ 2: ขนาดยาที่แนะนำโดยอิงตามข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์



ค่าอ้างอิงสำหรับน้ำหนัก อายุ เพศ และชาติพันธุ์ ในการเปรียบเทียบ คือ 70 กก., 55 ปี, เพศชาย และผิวขาวตามลำดับ; กลุ่มอ้างอิงสำหรับข้อมูลไตและตับทำงานบกพร่อง คือ อาสาสมัครที่มีการทำงานของไตและตับเป็นปกติ; กลุ่มอ้างอิงสำหรับการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาและผลจากอาหารคือกลุ่มที่ได้รับยา เซลเจนท์ เพียงชนิดเดียว Mod = ปานกลาง Sev = รุนแรง Imp = บกพร่อง

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

ในการศึกษาพรีคลินิกนั้น พบผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันและการสร้างเม็ดเลือดซึ่งเนื่องมาจากคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (การยับยั้ง JAK) ของ โทฟาซิทีนิบ พบผลทุติยภูมิจากการกดระบบภูมิคุ้มกัน เช่น การติด

เชื้อแบคทีเรียและไวรัสและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ขนาดยาที่ใกล้เคียงกับที่ให้ทางคลินิก ผลอื่นๆซึ่งพบเมื่อให้ยาในขนาดเกินกว่าที่มนุษย์ได้รับ ได้แก่ ผลต่อตับและระบบทางเดินอาหาร พบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในลิงโตเต็มวัย 3 ตัวใน 8 ตัว และลิงวัยแรกรุ่น 0 ตัวใน 14 ตัว ที่ได้รับ โทฟาซิทีนบิ ขนาด 5 มก./กก. วันละสองครั้ง ระดับที่ไม่สังเกตเห็นผลอันไม่พึงประสงค์ (NOAEL) สำหรับการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เท่ากับ 1 มก./กก. วันละสองครั้ง ค่า AUC ของยาในรูปอิสระที่ 1 มก./กก. วันละสองครั้ง เท่ากับ 341 นาโนกรัม•ชั่วโมง/มล. ซึ่งมีค่าประมาณครึ่งหนึ่งของค่า AUC ของยาในรูปอิสระที่ 10 มก. วันละสองครั้ง และคล้ายกับค่า AUC ของยาในรูปอิสระที่ 5 มก. วันละสองครั้งในมนุษย์

โทฟาซิทีนบิ ไม่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์หรือเป็นพิษต่อพันธุกรรมจากผลการศึกษาที่เป็นชุดของการทดสอบการกลายพันธุ์และความผิดปกติของโครโมโซมในหลอดทดลองและและในสิ่งมีชีวิต

ศักยภาพในการก่อมะเร็งของ โทฟาซิทีนบิ จะถูกประเมินจากโอกาสก่อมะเร็งในหนู (mouse) แปลงพันธุ์ rasH2 นาน 6 เดือน และการศึกษาการก่อมะเร็งในหนู (rat) นาน 2 ปีโทฟาซิทีนบิ ไม่ทำให้เกิดมะเร็งในหนู (mouse) ในขนาดยาที่สูงถึง 200 มก./กก./วัน (ค่า AUC ของยาในรูปอิสระประมาณ 19 เท่าของ AUC ของมนุษย์ที่ขนาด 10 มก. วันละสองครั้ง)พบเนื้องอกเซลล์ Leydig แบบไม่ใช่เนื้อร้ายในหนู (rat):เนื้องอกเซลล์ Leydig ที่พบในหนู (rat)ไม่สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดเนื้องอกเซลล์ Leydig ในมนุษย์พบเนื้องอก Hibernomas (มะเร็งของเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล) ในหนู (rat) เพศเมียที่ขนาดยา ≥ 30 มก./กก./วัน (ค่า AUC ของยาในรูปอิสระประมาณ 41 เท่าของ AUC ของมนุษย์ที่ขนาดยา 10 มก. วันละสองครั้ง) พบเนื้องอกต่อมไทมัสแบบไม่ใช่เนื้อร้ายในหนู (rat) เพศเมียที่ได้รับยาในปริมาณ 100 มก./กก./วัน แล้วลดลงเป็น 75 มก./กก./วัน (ค่า AUC ของยาในรูปอิสระประมาณ 94 เท่าของ AUC ของมนุษย์ที่ขนาดยา 10 มก. วันละสองครั้ง)

โทฟาซิทีนบิ แสดงให้เห็นทำให้กำเนิดทารกวิรูปในหนู (rat) และกระต่ายและมีผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ในเพศเมีย การคลอดและการพัฒนาระหว่างตั้งครรภ์/หลังคลอดในหนู (rats) โทฟาซิทีนบิ ไม่มีผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ในเพศผู้ การเคลื่อนไหวตัวของสเปิร์ม หรือความเข้มข้นของสเปิร์ม โทฟาซิทีนบิ จะหลั่งออกทางน้ำนมของหนูที่อยู่ในช่วงให้นม การศึกษาในหนูขาวและลิงที่มีอายุอยู่ในช่วงวัยรุ่น พบว่าผลที่เกี่ยวข้องกับการใช้ tofacitinib ที่มีต่อระบบภูมิคุ้มกันมีความคล้ายคลึงกับผลที่พบในสัตว์ที่โตเต็มวัย ไม่พบผลต่อระบบสืบพันธุ์หรือพัฒนาการของกระดูกที่เกี่ยวข้องกับการใช้ tofacitinib ในสัตว์เพศผู้และเพศเมีย

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, magnesium stearate

ส่วนประกอบของฟิล์มเคลือบเม็ดยาขนาด 5 มก.: Opadry® II White (33G28523)
HPMC 2910/ Hypromellose 6cP, titanium dioxide, lactose monohydrate, macrogol/PEG3350,
triacetin (glycerol triacetate)

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีข้อมูล

6.3 อายุของยา

โปรดดูรายละเอียดบนภาชนะบรรจุ

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

ขวดพลาสติก (HDPE) ละ 60 เม็ด หรือ แผงบลิสเตอร์ PVC/foil ที่บรรจุในกล่องกระดาษ กล่องละ 10, 28
หรือ 56 เม็ด (แผงละ 10 เม็ด จำนวน 1 แผง หรือแผงละ 14 เม็ด จำนวน 2 หรือ 4 แผง)

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร
บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 35/58 (N)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

27 ธันวาคม 2560

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

15 กันยายน 2566