

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

XELJANZ 5 mg filmovertrukne tabletter  
XELJANZ 10 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### XELJANZ 5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder tofacitinibcitrat, svarende til 5 mg tofacitinib.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*  
Hver filmovertrukken tablet indeholder 59,44 mg lactose.

### XELJANZ 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder tofacitinibcitrat, svarende til 10 mg tofacitinib.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*  
Hver tablet indeholder 118,88 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet)

### XELJANZ 5 mg filmovertrukne tabletter

Hvid, rund tablet med en diameter på 7,9 mm, med "Pfizer" indgraveret på den ene side og "JKI 5" på den anden.

### XELJANZ 10 mg filmovertrukne tabletter

Blå, rund tablet med en diameter på 9,5 mm, med "Pfizer" indgraveret på den ene side og "JKI 10" på den anden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Reumatoid artrit

Tofacitinib i kombination med methotrexat (MTX) er indiceret til behandling af moderat til svær aktiv reumatoid artrit (RA) hos voksne patienter, som har haft utilstrækkeligt respons på, eller som ikke har tolereret behandling med et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) (se pkt. 5.1).

Tofacitinib kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvis behandling med MTX er uhensigtsmæssig (se pkt. 4.4 og 4.5).

### Psoriasisartrit

Tofacitinib i kombination med MTX er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit (PsA) hos voksne patienter, som har haft utilstrækkeligt respons på, eller som ikke har tolereret behandling med et tidligere sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD) (se pkt. 5.1).

### Ankyloserende spondylitis

Tofacitinib er indiceret til behandling af voksne patienter med aktiv ankyloserende spondylitis (AS), der har vist utilstrækkeligt respons på konventionel behandling.

### Ulcerativ colitis

Tofacitinib er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerativ colitis (UC), der har haft et utilstrækkeligt respons, ophørt respons, eller har været intolerante over for enten konventionel behandling eller et biologisk lægemiddel (se pkt. 5.1).

### Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Tofacitinib er indiceret til behandling af aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (reumafaktor positiv [RF+] eller negativ [RF-] polyartrit og udvidet oligoartrit), samt juvenil psoriasisartrit (PsA) hos patienter, der er 2 år og ældre, og som ikke har haft tilstrækkeligt respons på tidligere behandling med DMARDs.

Tofacitinib kan gives i kombination med methotrexat (MTX) eller som monoterapi i tilfælde af intolerance over for MTX, eller hvor fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

## **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal påbegyndes og superviseres af speciallæger med erfaring inden for diagnosticering og behandling af sygdomstilstande, som tofacitinib er indiceret til.

### Dosering

#### Reumatoid artrit og psoriasisartrit

Den anbefalede dosis er 5 mg filmovertrukne tabletter 2 gange dagligt, som ikke må overskrides.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis, når det bruges i kombination med MTX.

Se Tabel 1 for oplysninger om at skifte mellem tofacitinib filmovertrukne tabletter og tofacitinib depottabletter.

**Tabel 1: Skift mellem tofacitinib filmovertrukne tabletter og tofacitinib depottabletter**

Skift mellem tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter og tofacitinib 11 mg depottablet <sup>a</sup>	Behandling med tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt og tofacitinib 11 mg depottabletter én gang dagligt kan skiftes fra den ene til den anden på dagen efter indtagelse af sidste dosis af en af tabletterne.
<sup>a</sup> Se pkt. 5.2 for en sammenligning af farmakokinetikken for depotformuleringer og filmovertrukne formuleringer.	

### Ankyloserende spondylitis

Den anbefalede dosis tofacitinib er 5 mg to gange dagligt.

### Ulcerativ colitis

#### Induktionsbehandling

Den anbefalede dosis er 10 mg, som indgives oralt to gange dagligt til induktion i 8 uger.

For patienter, der ikke opnår tilstrækkelig god terapeutisk effekt efter 8 uger, kan induktionsdosis på 10 mg to gange dagligt forlænges i yderligere 8 uger (16 uger i alt), efterfulgt af 5 mg to gange dagligt som vedligeholdelse. Induktionsbehandling med tofacitinib skal seponeres hos patienter, der ikke udviser tegn på at få en god terapeutisk effekt efter 16 uger.

#### *Vedligeholdelsesbehandling*

Den anbefalede dosis til vedligeholdelsesbehandling er tofacitinib 5 mg givet oralt to gange dagligt.

Vedligeholdelsesbehandling med tofacitinib 10 mg to gange dagligt anbefales ikke til patienter med UC, som har kendte risikofaktorer for venøs tromboemboli (VTE), alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) og malignitet, medmindre der ikke er nogen anden egnet behandling tilgængelig (se pkt. 4.4 og 4.8).

Det kan overvejes at give patienter med UC, som ikke har øget risiko for VTE, MACE og malignitet (se pkt. 4.4), tofacitinib 10 mg oralt to gange dagligt, hvis patienten oplever en reduktion i respons på tofacitinib 5 mg to gange dagligt og ikke responderede på andre behandlingsmuligheder for ulcerativ colitis, såsom behandling med tumornekrosefaktorhæmmere (TNF-hæmmere). Tofacitinib 10 mg to gange dagligt til vedligeholdelsesbehandling skal anvendes i den korteste mulige varighed. Den laveste effektive dosis, der behøves til vedligeholdelsesrespons, skal anvendes.

Hos patienter, der har responderet på behandling med tofacitinib, kan kortikosteroider reduceres og/eller seponeres i henhold til behandlingsstandarder.

#### *Genbehandling ved UC*

Hvis behandlingen afbrydes, kan det overvejes at genstarte behandlingen med tofacitinib. Hvis der er sket en reduktion i respons, kan det overvejes at genintroducere tofacitinib 10 mg to gange dagligt. Seponeringsperioden i kliniske studier strakte sig op til 1 år. Virkningen kan genoprettes efter 8 uger med en behandling på 10 mg to gange dagligt (se pkt. 5.1).

#### *Polyartikulær JIA og juvenil PsA (børn i alderen mellem 2 og 18 år)*

Tofacitinib kan anvendes som monoterapi eller i kombination med MTX.

Den anbefalede dosis til patienter, der er 2 år og ældre, er baseret på følgende vægkategorier:

**Tabel 2: Tofacitinib-dosis til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og juvenil PsA, der er to år og ældre**

<b>Kropsvægt (kg)</b>	<b>Dosering</b>
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml oral opløsning) to gange dagligt
20 - < 40	4 mg (4 ml oral opløsning) to gange dagligt
≥ 40	5 mg (5 ml oral opløsning eller 5 mg filmovertrukket tablet) to gange dagligt

Patienter på ≥ 40 kg, der behandles med tofacitinib 5 ml oral opløsning to gange dagligt, kan skiftes til tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt. Patienter < 40 kg kan ikke skiftes fra tofacitinib oral opløsning.

#### Behandlingsafbrydelse og seponering hos voksne og pædiatriske patienter

Hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, skal behandlingen med tofacitinib afbrydes, indtil infektionen er bragt under kontrol.

Behandlingsafbrydelse kan være nødvendig for at håndtere dosisrelaterede afvigelser i laboratorietal inklusive lymfopeni, neutropeni og anæmi. Som beskrevet i Tabel 3, 4 og 5 nedenfor er anbefalingerne for midlertidig behandlingsafbrydelse eller permanent seponering baseret på, hvor alvorlige afvigelserne i laboratorietal er (se pkt. 4.4).

Det anbefales ikke at initiere behandling hos patienter med et absolut lymfocytaltal (ALC) under  $0,75 \times 10^9$  celler/l.

**Tabel 3: Lavt absolut lymfocytaltal**

<b>Lavt absolut lymfocytaltal (ALC) (se pkt. 4.4)</b>	
<b>Laboratorieværdi (<math>\times 10^9</math> celler/l)</b>	<b>Anbefaling</b>
ALC $\geq 0,75$	Dosis fastholdes.
ALC 0,50-0,75	Ved vedvarende fald (2 sekventielle målinger i dette interval ved rutinemåling) skal behandlingen reduceres eller afbrydes.  For patienter, der får tofacitinib 10 mg to gange dagligt, skal doseringen reduceres til tofacitinib 5 mg to gange dagligt.  For patienter, der får tofacitinib 5 mg to gange dagligt, skal doseringen afbrydes.  Når ALC er over 0,75, genoptages behandlingen som det er klinisk relevant.
ALC $< 0,50$	Hvis laboratorieværdien bekræftes ved kontroltest inden for 7 dage, seponeres behandlingen.

Det anbefales ikke at initiere behandling hos voksne patienter med et absolut neutrofilaltal (ANC) under  $1,0 \times 10^9$  celler/l. Det anbefales ikke at initiere behandling hos pædiatriske patienter med et absolut neutrofilaltal (ANC) under  $1,2 \times 10^9$  celler/l.

**Tabel 4: Lavt absolut neutrofilaltal**

<b>Lavt absolut neutrofilaltal (ANC) (se pkt. 4.4)</b>	
<b>Laboratorieværdi (<math>\times 10^9</math> celler/l)</b>	<b>Anbefaling</b>
ANC $> 1,0$	Dosis fastholdes.
ANC 0,50-1,0	Ved vedvarende fald (2 sekventielle målinger i dette interval ved rutinemåling) skal behandlingen reduceres eller afbrydes.  For patienter, der får tofacitinib 10 mg to gange dagligt, skal doseringen reduceres til tofacitinib 5 mg to gange dagligt.  For patienter, der får tofacitinib 5 mg to gange dagligt, skal doseringen afbrydes.  Når ANC er over 1,0, genoptages behandlingen som det er klinisk relevant.
ANC $< 0,50$	Hvis laboratorieværdien bekræftes ved kontroltest inden for 7 dage, seponeres behandlingen.

Det anbefales ikke at initiere behandling hos voksne patienter med hæmoglobin under 5,58 mmol/l. Det anbefales ikke at initiere behandling hos pædiatriske patienter med hæmoglobin under 6,21 mmol/l.

**Tabel 5: Lav hæmoglobinværdi**

Lav hæmoglobinværdi (se pkt. 4.4)	
Laboratorieværdi (mmol/l)	Anbefaling
Fald $\leq$ 1,24 mmol/l og værdi $\geq$ 5,58 mmol/l	Dosis fastholdes.
Fald $>$ 1,24 mmol/l eller værdi $<$ 4,96 mmol/l (bekræftet ved kontroltest)	Behandlingen skal afbrydes, indtil hæmoglobinværdien er normaliseret.

Interaktioner

Tofacitinibs samlede daglige dosis skal reduceres til halvdelen hos patienter, der får kraftige hæmmere af cytochrom P450 (CYP) 3A4 (fx ketoconazol) og hos patienter, der får ét eller flere samtidige lægemidler, der både resulterer i moderat hæmning af CYP3A4 samt kraftig hæmning af CYP5C19 (fx fluconazol) (se pkt. 4.5) som følger:

- Tofacitinibs dosis skal reduceres til 5 mg én gang dagligt hos patienter, der får 5 mg to gange dagligt (voksne og pædiatriske patienter).
- Tofacitinibs dosis skal reduceres til 5 mg to gange dagligt hos patienter, der får 10 mg to gange dagligt (voksne patienter).

Kun hos pædiatriske patienter:

Tilgængelige data tyder på, at der observeres kliniske forbedringer inden for 18 uger efter initiering af behandling med tofacitinib. Fortsat behandling skal overvejes nøje hos en patient, der ikke udviser nogen klinisk forbedring i dette tidsrum.

Seponering af dosis ved AS

Tilgængelige data tyder på, at klinisk forbedring ved AS ses senest 16 uger efter opstart af behandling med tofacitinib. Fortsat behandling skal overvejes nøje hos en patient, der ikke udviser nogen klinisk forbedring i dette tidsrum.

Særlige populationerÆldre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter i alderen 65 år og derover. Der er begrænsede data for patienter  $\geq$  75 år. Se pkt. 4.4 vedrørende brug til patienter i alderen 65 år og derover.

Nedsat leverfunktion**Tabel 6: Dosisjustering ved nedsat leverfunktion**

Nedsat leverfunktion – kategori	Klassificering	Dosisjustering ved nedsat leverfunktion for tabletter af forskellig styrke
Mild	Child Pugh A	Ingen dosisjustering påkrævet.
Moderat	Child Pugh B	Dosis skal reduceres til 5 mg én gang dagligt, når den indicerede dosis ved tilstedeværelsen af normal leverfunktion er 5 mg to gange dagligt.  Dosis skal reduceres til 5 mg to gange dagligt, når den indicerede dosis ved tilstedeværelsen af normal leverfunktion er 10 mg to gange dagligt (se pkt. 5.2).
Svær	Child Pugh C	Tofacitinib bør ikke anvendes hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

## Nedsat nyrefunktion

**Tabel 7: Dosisjustering ved nedsat nyrefunktion**

Nedsat nyrefunktion – kategori	Kreatininclearance	Dosisjustering ved nedsat nyrefunktion for tabletter af forskellig styrke
Mild	50-80 ml/min	Ingen dosisjustering påkrævet.
Moderat	30-49 ml/min	Ingen dosisjustering påkrævet.
Svær (inkl. patienter i hæmodialyse)	< 30 ml/min	Dosis skal reduceres til 5 mg én gang dagligt, når den indicerede dosis ved tilstedeværelsen af normal nyrefunktion er 5 mg to gange dagligt.  Dosis skal reduceres til 5 mg to gange dagligt, når den indicerede dosis ved tilstedeværelsen af normal nyrefunktion er 10 mg to gange dagligt.  Patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion skal forblive på en reduceret dosis, selv efter hæmodialyse (se pkt. 5.2).

### *Pædiatrisk population*

Tofacitinibs sikkerhed og virkning hos børn, der er under 2 år med polyartikulær JIA og juvenil PsA er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Sikkerhed og virkning af tofacitinib hos børn på under 18 år med andre indikationer (fx colitis ulcerosa) er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Oral anvendelse.

Tofacitinib gives oralt med eller uden mad.

Til patienter, som har svært ved at synke, kan tofacitinib tabletter knuses og indtages sammen med vand.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktiv tuberkulose (TB), alvorlige infektioner såsom sepsis, opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).
- Svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Tofacitinib må kun anvendes, hvis der ikke er adgang til egnede behandlingsalternativer, til patienter: - i alderen 65 år og derover - med aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer i anamnesen (som fx patienter, som er eller har været langtidsrygere) - med maligne risikofaktorer (som fx aktuel malignitet eller malignitet i anamnesen)
---

### Brug til patienter i alderen 65 år og derover

I betragtning af den øgede risiko for alvorlige infektioner, myokardieinfarkt, maligniteter og mortalitet uanset årsag med tofacitinib hos patienter i alderen 65 år og derover bør tofacitinib kun anvendes hos disse patienter, hvis ingen anden egnet behandling er tilgængelig (se yderligere oplysninger nedenfor i pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

### Kombination med andre behandlinger

Tofacitinib er ikke blevet undersøgt og bør ikke anvendes i kombination med biologiske lægemidler såsom TNF-antagonister, interleukin (IL)-1R-antagonister, IL-6R-antagonister, anti-CD20-monoklonale antistoffer, IL-17 antagonister, IL-12/IL-23 antagonister, anti-integriner, selektive co-stimuleringsmodulatorer og potente immunsuppressiva såsom azathioprin, 6-mercaptopurin, ciclosporin og tacrolimus på grund af muligheden for øget immunsuppressionen og øget risiko for infektion.

Bivirkningsfrekvensen var højere for kombinationen tofacitinib plus MTX end for tofacitinib som monoterapi i kliniske RA-studier.

Anvendelsen af tofacitinib i kombination med fosfodiesterase-4-hæmmere er ikke blevet undersøgt i kliniske studier med tofacitinib.

### Venøs tromboemboli (VTE)

Alvorlige VTE-hændelser, herunder lungeemboli (PE), hvoraf nogle var dødelige, og dyb venetrombose (DVT), er observeret hos patienter, der tager tofacitinib. I et randomiseret sikkerhedsstudie efter markedsføringstilladelse hos patienter med reumatoid arthritis, som var 50 år og ældre, og som havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev der observeret en dosisafhængig øget risiko for VTE med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere (se pkt. 4.8 og 5.1).

I en post-hoc-forskningsanalyse i dette studie blev der set hyppigere forekomster af efterfølgende VTE'er hos patienter med kendte VTE-risikofaktorer, der var i behandling med tofacitinib og efter 12 måneders behandling havde et D-dimer-niveau på  $\geq 2 \times$  ULN versus patienter med et D-dimer-niveau på  $< 2 \times$  ULN; dette var ikke evident hos patienter behandlet med TNF-hæmmere. Fortolkning er begrænset af det lave antal af VTE-hændelser og de begrænsede, tilgængelige D-dimer-tests (kun vurderet ved *baseline*, måned 12 og ved studiets ophør). Hos patienter, der ikke havde VTE i løbet af studiet, var de gennemsnitlige D-dimer-niveauer signifikant reducerede ved måned 12 i relation til ved *baseline* på tværs af alle behandlingsarmene. Der blev dog set D-dimer-niveauer på  $\geq 2 \times$ ULN ved måned 12 hos ca. 30 % af patienterne, uden at der var efterfølgende VTE-hændelser, hvilket indikerer begrænset specificitet af D-dimer-testning i dette studie.

Tofacitinib 10 mg to gange dagligt til vedligeholdelsesbehandling anbefales ikke til patienter med UC, som har kendte risikofaktorer for VTE, MACE og malignitet, medmindre der ikke er nogen anden egnet behandling tilgængelig (se pkt. 4.2).

Hos patienter med kardiovaskulære eller maligne risikofaktorer (se også pkt. 4.4 "Væsentlige kardiovaskulære hændelser (herunder myokardieinfarkt)" og "Maligniteter og lymfoproliferative forstyrrelser") må tofacitinib kun anvendes, hvis der ikke er adgang til egnede behandlingsalternativer.

Hos patienter med andre VTE-risikofaktorer end risikofaktorer for MACE eller malignitet skal tofacitinib anvendes med forsigtighed. Andre VTE-risikofaktorer end risikofaktorer for MACE eller malignitet omfatter tidligere VTE, patienter, som undergår større operationer, immobilisering, brug af kombinerede hormonelle antikontraktiva eller hormonerstatningsbehandling, arvelige koagulationsforstyrrelser. Patienter skal genvurderes regelmæssigt under behandling med tofacitinib, for at vurdere ændringer i VTE-risiko.



Hos patienter med reumatoid artrit med kendte VTE-risikofaktorer skal det overvejes at teste D-dimer-niveauer efter ca. 12 måneders behandling. Hvis testresultaterne for D-dimer er  $\geq 2 \times \text{ULN}$ , skal det fastslås, om fordelene opvejer risiciene, før der tages beslutning om fortsat behandling med tofacitinib.

Vurder straks patienter med tegn og symptomer på VTE, og seponer tofacitinib hos patienter med mistanke om VTE, uanset dosis eller indikation.

#### Retinal venetrombose

Der er rapporteret retinal venetrombose (RVT) hos patienter behandlet med tofacitinib (se pkt. 4.8). Patienterne skal rådes til omgående at søge lægehjælp, hvis de oplever symptomer, der kan tyde på RVT.

#### Alvorlige infektioner

Der er rapporteret alvorlige og til tider dødelige infektioner forårsaget af bakterielle og mykobakterielle patogener, invasive svampepatogener, virale patogener eller andre opportunistiske patogener hos patienter, der får tofacitinib (se pkt. 4.8). Risikoen for opportunistiske infektioner er højere i Asien (se pkt. 4.8). Patienter med reumatoid artrit, der tager kortikosteroider, kan være prædisponerede for infektioner.

Tofacitinib bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner, inklusive lokale infektioner.

Risici og fordele ved behandlingen skal overvejes, inden behandling med tofacitinib påbegyndes hos patienter:

- med recidiverende infektioner
- som har en alvorlig eller opportunistisk infektion i anamnesen
- som har været bosat eller rejst i områder med endemiske mykoser
- som har underliggende tilstande, der kan prædisponere for infektion

Patienterne skal overvåges nøje for udvikling af symptomer på infektion under og efter behandling med tofacitinib. Behandlingen skal afbrydes, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, en opportunistisk infektion eller sepsis. En patient, der udvikler en ny infektion under behandling med tofacitinib, skal med det samme gennemgå en komplet diagnostisk udredning, der er passende for en immunkompromitteret patient. Relevant antimikrobiel behandling skal påbegyndes, og patienten skal overvåges nøje.

Da incidensen af infektioner generelt er højere hos ældre mennesker og hos diabetikere, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre mennesker og diabetikere (se pkt. 4.8). Tofacitinib bør kun anvendes hos patienter i alderen 65 år og derover, hvis ingen anden egnet behandling er tilgængelig (se pkt. 5.1).

Der kan være en større risiko for infektion ved stigende grad af lymfopeni, og lymfocytallene skal tages i betragtning ved vurdering af en patients infektionsrisiko. Kriterierne for behandlingsafbrydelse og monitorering for lymfopeni diskuteres i pkt. 4.2.

## Tuberkulose

Risici og fordele ved behandling bør overvejes før initiering af tofacitinib-behandling hos patienter, som:

- har været eksponeret for TB
- har boet eller rejst i områder med endemisk TB.

Patienterne skal evalueres og testes for latent eller aktiv infektion før administration af tofacitinib og i henhold til gældende retningslinjer under behandlingen.

Patienter med latent TB, som testes positive, skal behandles standardmæssigt med antimykobakteriel terapi, før tofacitinib administreres.

Tuberkulosebehandling skal også overvejes inden administration af tofacitinib hos patienter, som testes negative for TB, men som har en anamnese med latent eller aktiv TB, og hvor et passende behandlingsforløb ikke kan bekræftes, samt hos patienter, der testes negative, men som har risikofaktorer for TB-infektion. Det anbefales at inddrage en ekspert i behandling af TB i beslutningen om, hvorvidt det vil være hensigtsmæssigt at påbegynde tuberkulosebehandling hos en given patient. Patienter skal overvåges nøje for udvikling af symptomer på TB, herunder også patienter som blev testet negative for latent TB-infektion, før behandlingen begyndte.

## Viral reaktivering

Der har været observeret viral reaktivering og tilfælde med reaktivering af herpes-virus (fx herpes zoster) hos patienter, der fik tofacitinib (se pkt. 4.8).

Blandt patienter, der blev behandlet med tofacitinib, synes risikoen for herpes zoster at være højere hos:

- japanske eller koreanske patienter.
- patienter med en ALC under  $1,0 \times 10^9$  celler/mm<sup>3</sup> (se pkt. 4.2).
- patienter med langvarig RA, som tidligere er blevet behandlet med to eller flere biologiske sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs).
- patienter, der behandles med 10 mg to gange dagligt.

Tofacitinibs indvirkning på reaktivering af kronisk viral hepatitis kendes ikke. Patienter, der ved screening var positive for hepatitis B eller C, blev ekskluderet fra kliniske studier. Før behandling med tofacitinib påbegyndes, skal screening for viral hepatitis udføres i overensstemmelse med kliniske retningslinjer.

Der er rapporteret om mindst ét bekræftet tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos RA-patienter, der fik tofacitinib efter markedsføringen. PML kan have dødelig udgang og skal tages med i betragtning ved differentialdiagnosticering hos immunsupprimerede patienter med ny debut eller forværring af neurologiske symptomer.

## Væsentlige kardiovaskulære hændelser (herunder myokardieinfarkt)

Der er observeret væsentlige kardiovaskulære hændelser hos patienter, der tager tofacitinib.

I et randomiseret sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre, og som havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev der observeret en øget forekomst af myokardieinfarkt hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere (se pkt. 4.8 og 5.1). Tofacitinib bør kun overvejes hos patienter i alderen 65 år og derover, patienter, der er langtidsrygere eller har været langtidsrygere, og patienter med aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer i anamnesen, hvis ingen anden egnet behandling er tilgængelig (se pkt. 5.1).

## Maligniteter og lymfoproliferative forstyrrelser

Tofacitinib kan påvirke værtens forsvar mod malignitet.

I et randomiseret sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre, og som havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor sås en øget forekomst af maligniteter, navnlig NMSC, lungekræft og lymfom i forhold til tofacitinib sammenholdt med TNF-hæmmere (se pkt. 4.8 og 5.1).

I andre kliniske studier og efter markedsføring er der også set tilfælde af NMSC, lungekræft og lymfom hos patienter i behandling med tofacitinib.

Andre maligniteter, der blev observeret hos patienter i behandling med tofacitinib i kliniske studier og efter markedsføring, inkluderer, men er ikke begrænset til brystkræft, melanom, prostatakræft og pancreaskræft.

Hos patienter i alderen 65 år og derover, patienter, der er langtidsrygere eller har været langtidsrygere, og patienter med andre maligne risikofaktorer (f.eks. nuværende malignitet eller malignitet i anamnesen bortset fra vellykket behandling af non-melanom hudkræft) bør tofacitinib kun anvendes, hvis der ikke er nogen anden egnet behandling tilgængelig (se pkt. 5.1). Periodisk undersøgelse af huden anbefales for alle patienter, især dem der har øget risiko for hudkræft (se Tabel 8 i pkt. 4.8).

## Interstitiel lungesygdom

Forsigtighed anbefales også hos patienter med kronisk lungesygdom i anamnesen, da de kan være mere disponerede for infektioner. Der er rapporteret tilfælde af interstitiel lungesygdom (nogle med dødelig udgang) hos patienter, der er behandlet med tofacitinib i kliniske RA-studier og efter markedsføring, selv om det ikke er kendt, hvilken rolle Januskinase- (JAK-) inhibering har i disse tilfælde. Det er kendt, at asiatiske RA-patienter har øget risiko for interstitiel lungesygdom, og der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter.

## Gastrointestinale perforationer

Der er rapporteret gastrointestinale perforationer i kliniske studier, selv om det ikke vides, hvilken rolle JAK-hæmning spiller ved disse hændelser.

Tofacitinib skal bruges med forsigtighed hos patienter, som kan have en højere risiko for gastrointestinale perforationer (fx patienter med en anamnese med diverticulitis, patienter i samtidig behandling med kortikosteroider og/eller non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler). Patienter med nyttilkomne abdominale symptomer skal straks evalueres mhp. tidlig identifikation af gastrointestinale perforationer.

## Frakturer

Der er observeret frakturer hos patienter behandlet med tofacitinib.

Tofacitinib skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendte risikofaktorer for frakturer som fx ældre patienter, kvindelige patienter og patienter, der anvender kortikosteroider, uanset indikation og dosering.

## Leverenzymmer

Behandling med tofacitinib var forbundet med en øget forekomst af forhøjede leverenzymmer hos nogle patienter (se pkt. 4.8 Leverenzymtests). Der skal udvises forsigtighed, når initiering af tofacitinib overvejes hos patienter med forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) eller aspartat-aminotransferase (ASAT), specielt hvis behandlingen initieres i kombination med potentielt levertoksiske lægemidler såsom MTX. Når behandling er begyndt, anbefales rutinemæssig monitorering af leverprøver og øjeblikkelig udredning af årsagerne til enhver forhøjelse af leverenzymmer, så potentiel

lægemiddelfremkaldt leverpåvirkning kan identificeres. Hvis der er mistanke om lægemiddelfremkaldt leverpåvirkning, skal behandlingen med tofacitinib afbrydes, indtil denne diagnose er udelukket.

### Overfølsomhed

Der er efter markedsføring rapporteret om tilfælde af overfølsomhed forbundet med administration af tofacitinib. Allergiske reaktioner omfattede angioødem og urticaria; der er observeret alvorlige tilfælde. Hvis der forekommer alvorlige allergiske eller anafylaktiske reaktioner, bør tofacitinib seponeres øjeblikkeligt.

### Laboratorieparametre

#### Lymfocytter

Behandling med tofacitinib var forbundet med en øget incidens af lymfocytopeni sammenlignet med placebo. Lymfocytstal under  $0,75 \times 10^9$  celler/l var forbundet med en øget incidens af alvorlige infektioner. Det anbefales ikke at initiere eller fortsætte behandling med tofacitinib hos patienter med et bekræftet lymfocytstal under  $0,75 \times 10^9$  celler/l. Lymfocyttallet skal monitoreres ved *baseline* og derefter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalede dosisjusteringer iht. lymfocytstal.

#### Neutrofiler

Behandling med tofacitinib var forbundet med en øget incidens af neutropeni (under  $2,0 \times 10^9$  celler/l) sammenlignet med placebo. Det anbefales ikke at initiere behandling med tofacitinib hos voksne patienter med ANC under  $1,0 \times 10^9$  celler/l og hos pædiatriske patienter med ANC under  $1,2 \times 10^9$  celler/l. ANC skal monitoreres ved *baseline*, efter 4-8 ugers behandling og derefter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalede dosisjusteringer iht. ANC.

#### Hæmoglobin

Behandling med tofacitinib har været associeret med et fald i hæmoglobinniveau. Det anbefales ikke at påbegynde behandling med tofacitinib hos voksne patienter, hvis hæmoglobin er under 5,58 mmol/l, og hos pædiatriske patienter, hvis hæmoglobin er under 6,21 mmol/l. Hæmoglobin skal monitoreres ved *baseline*, efter 4 til 8 ugers behandling og derefter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalede dosisjusteringer iht. hæmoglobinniveau.

#### Lipidovervågning

Behandling med tofacitinib var forbundet med forhøjede lipidparametre, såsom total-kolesterol, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol. De maksimale effekter blev generelt observeret inden for 6 uger. Lipidparametre skal vurderes 8 uger efter behandlingsstart med tofacitinib. Patienterne skal behandles i overensstemmelse med de kliniske retningslinjer for hyperlipidæmi. Forhøjet total- og LDL-kolesterol i forbindelse tofacitinib-behandling kan reduceres til *baseline*-niveau med statinbehandling.

### Hypoglykæmi hos patienter i behandling for diabetes

Der har været rapporter om hypoglykæmi efter initiering af tofacitinib hos patienter, der fik diabetes lægemidler. Det kan være nødvendigt at justere dosis af det antidiabetiske præparat i tilfælde af, at der opstår hypoglykæmi.

### Vaccinationer

Før initiering af tofacitinib anbefales det, at alle patienter, især pJIA- og jPsA-patienter, er ajour med alle vaccinationer i overensstemmelse med gældende retningslinjer. Vaccination med levende vacciner anbefales ikke under tofacitinib-behandling. Beslutning om vaccination med levende vacciner før behandling med tofacitinib skal ske under hensyntagen til patientens eksisterende immunsuppression.

Profylaktisk zoster-vaccination bør overvejes i henhold til gældende retningslinjer. Det bør særligt overvejes hos patienter, som har haft RA i længere tid, og som tidligere er blevet behandlet med to eller flere biologiske DMARDs. Hvis levende zoster-vaccine administreres, bør det kun gives til patienter med kendt anamnese med skoldkopper eller til patienter, der er seropositive over for varicella

zoster-virus (VZV). Hvis skoldkopper i anamnesen ikke med sikkerhed kan bekræftes, anbefales det at teste for antistoffer mod VZV.

Vaccination med levende vacciner bør ske mindst 2 uger, men helst 4 uger før behandling med tofacitinib initieres eller i overensstemmelse med gældende retningslinjer for vaccination med immunmodulerende lægemidler. Der foreligger ingen data om sekundær transmission af infektion via levende vacciner til patienter, der får tofacitinib.

#### Indhold af hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, hvilket betyder, at dette lægemiddel i det væsentlige er natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

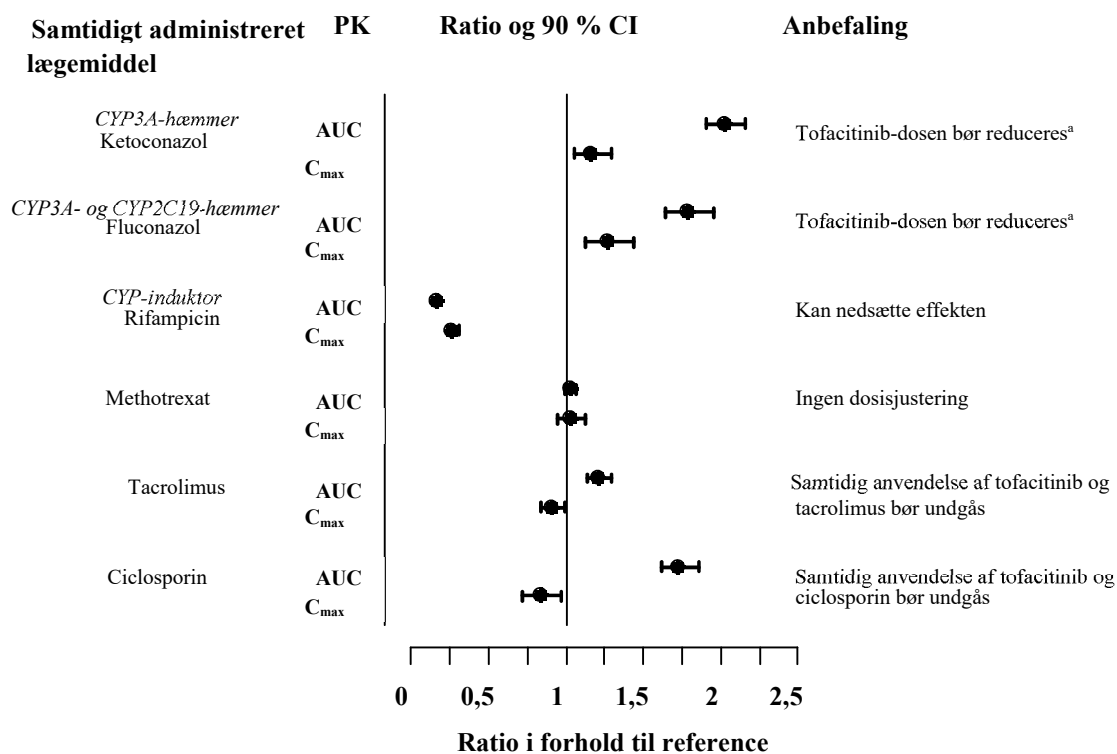
#### Andre lægemidlers indvirkning på tofacitinibs farmakokinetik (PK)

Da tofacitinib omsættes af CYP3A4, er interaktion med lægemidler, der hæmmer eller inducerer CYP3A4, sandsynlig. Eksponeringen for tofacitinib øges, når det gives samtidigt med potente CYP3A4-hæmmere (fx ketoconazol), eller når administration af et eller flere samtidige lægemidler resulterer i både moderat hæmning af CYP3A4 og potent hæmning af CYP2C19 (fx fluconazol) (se pkt. 4.2).

Eksponeringen for tofacitinib nedsættes, når det administreres samtidigt med potente CYP-induktorer (fx rifampicin). Det er ikke sandsynligt, at hæmmere af CYP2C19 alene eller af P-glykoprotein vil ændre tofacitinibs farmakokinetik signifikant.

Samtidig administration af ketoconazol (potent CYP3A4-hæmmer), fluconazol (moderat CYP3A4- og potent CYP2C19-hæmmer), tacrolimus (svag CYP3A4-hæmmer) og ciclosporin (moderat CYP3A4-hæmmer) øgede tofacitinibs AUC, mens rifampicin (potent CYP-induktor) nedsatte tofacitinibs AUC. Samtidig administration af tofacitinib og potente CYP-induktorer (fx rifampicin) kan medføre manglende eller nedsat klinisk respons (se figur 1). Samtidig administration af potente CYP3A4-induktorer og tofacitinib anbefales ikke. Samtidig administration af ketoconazol og fluconazol øgede tofacitinibs  $C_{max}$ , mens tacrolimus, ciclosporin og rifampicin nedsatte tofacitinibs  $C_{max}$ . Samtidig administration af MTX 15-25 mg en gang om ugen påvirkede ikke tofacitinibs farmakokinetik hos RA-patienter (se figur 1).

**Figur 1. Andre lægemidlers potentielle indvirkning på tofacitinibs farmakokinetik**



Bemærk: Reference er administration af tofacitinib alene. PK: Farmakokinetik

<sup>a</sup> Tofacitinibs dosis skal reduceres til 5 mg to gange dagligt hos patienter, der får 10 mg to gange dagligt.

Tofacitinibs dosis skal reduceres til 5 mg én gang dagligt hos patienter, der får 5 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

#### Tofacitinibs potentielle indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Samtidig administration af tofacitinib havde ikke nogen indvirkning på farmakokinetikken af orale kontræceptiva indeholdende levonorgestrel og ethinylestradiol hos frivillige raske kvinder.

Hos RA-patienter nedsatte samtidig administration af tofacitinib og MTX 15-25 mg ugentlig AUC og C<sub>max</sub> af MTX med henholdsvis 10 % og 13 %. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af MTX pga. nedsat eksponering for MTX.

#### Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

#### Fertilitet

Der er ikke udført formelle studier af den mulige effekt på human fertilitet. Tofacitinib påvirkede hunrotters, men ikke hanrotters fertilitet (se pkt. 5.3).

#### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier med anvendelse af tofacitinib hos gravide kvinder. Det er vist, at tofacitinib er teratogent hos rotter og kaniner, og at det påvirker fødslen og den peri-/postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Af sikkerhedsmæssige årsager er tofacitinib kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

## Kvinder i den fertile alder/prævention hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at bruge effektiv prævention under behandling med tofacitinib og i mindst 4 uger efter den sidste dosis.

## Amning

Ifølge publicerede data udskilles tofacitinib i modermælk. På baggrund af publiceret litteratur og data efter markedsføring er tofacitinibs virkning på det ammede spædbarn ukendt, og er begrænset til et lille antal tilfælde med ingen kausalt relaterede bivirkninger. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Af sikkerhedsmæssige årsager er tofacitinib kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Tofacitinib påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Opsummering af sikkerhedsprofilen

#### Reumatoid artrit

De hyppigste alvorlige bivirkninger var alvorlige infektioner (se pkt. 4.4). I langtidssikkerhedspopulationen var de hyppigste alvorlige infektioner rapporteret med tofacitinib pneumoni (1,7 %), herpes zoster (0,6 %), urinvejsinfektion (0,4 %), cellulitis (0,4 %), diverticulitis (0,3 %) og appendicitis (0,2 %). Blandt opportunistiske infektioner blev TB og andre mykobakterielle infektioner, kryptokokinfektion, histoplasmose, øsofageal candidiasis, multidermatomal herpes zoster, *cytomegalovirus*-infektion, BK-virus-infektioner og listeriose rapporteret for tofacitinib. Visse patienter viste dissemineret snarere end lokaliseret sygdom. Andre alvorlige infektioner, som ikke blev rapporteret i kliniske studier, kan også forekomme (fx kokcidiodomykose).

De hyppigst rapporterede bivirkninger i løbet af de første 3 måneder i dobbeltblinde placebo- eller MTX-kontrollerede kliniske studier var hovedpine (3,9 %), øvre luftvejsinfektioner (3,8 %), virale øvre luftvejsinfektioner (3,3 %), diarré (2,9 %), kvalme (2,7 %) og hypertension (2,2 %).

Andelen af patienter, der seponerede behandlingen pga. bivirkninger i løbet af de første 3 måneder i dobbeltblinde placebo- eller MTX-kontrollerede studier, var 3,8 % for patienter, der tog tofacitinib. De hyppigste infektioner, der medførte seponering i løbet af de første 3 måneder i kontrollerede kliniske forsøg, var herpes zoster (0,19 %) og pneumoni (0,15 %).

#### Psoriasisartrit

Den observerede sikkerhedsprofil hos patienter med aktiv PsA, som blev behandlet med tofacitinib, var generelt i overensstemmelse med den observerede sikkerhedsprofil hos patienter med RA, som blev behandlet med tofacitinib.

#### Ankyloserende spondylitis

Generelt svarede den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos patienter med aktiv AS, der var i behandling med tofacitinib, til den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos patienter med RA, der var i behandling med tofacitinib.

#### Ulcerativ colitis

De mest almindeligt indberettede bivirkninger hos patienter, der får tofacitinib 10 mg to gange dagligt i induktionsstudierne var hovedpine, nasofaryngitis, kvalme og artralgi.

I induktions- og vedligeholdelsesstudierne på tværs af alle tofacitinib- og placebobehandlingsgrupperne, var de mest almindelige kategorier af alvorlige bivirkninger lidelser og infektioner i mave-tarm-kanalen, og den mest almindelige alvorlige bivirkning var forværring af UC.

Generelt var den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos patienter med UC behandlet med tofacitinib, konsistent med sikkerhedsprofilen for tofacitinib ved RA-indikationen.

#### Skema over bivirkninger

Bivirkninger anført herunder er fra kliniske studier hos patienter med RA, PsA, AS og UC og er klassificeret i henhold til systemorganklasse og hyppighed defineret som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende sværhedsgrad.

**Tabel 8: Bivirkninger**

Systemorgan klasse	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Meget sjælden $< 1/10.000$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni Influenza Herpes zoster Urinvejsinfektion Sinuitis Bronkitis Nasofaryngitis Faryngitis	Tuberkulose Diverticulitis Pyelonephritis Cellulitis Herpes simplex Viral gastroenteritis Virusinfektion	Sepsis Urosepsis Dissemineret TB Bakteriæmi <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni Pneumokok-pneumoni Bakteriel pneumoni Cytomegalovirusinfektion Bakteriel artrit	Tuberkulose i centralnervesystemet, Kryptokokmeningitis Nekrotiserende fasciitis Encephalitis Stafylokokbakteriæmi <i>Mycobacterium avium</i> -kompleksinfektion Atypisk mykobakteriel infektion	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Lungekræft Non-melanom hudkræft	Lymfom		
Blod og lymfesystem	Lymfopeni Anæmi	Leukopeni Neutropeni			
Immunsystemet					Overfølsomhed* Angioødem* Urticaria
Metabolisme og ernæring		Dyslipidæmi Hyperlipidæmi Dehydrering			



Systemorgan klasse	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndsenværen de data
Psykiske forstyrrelser		Insomni			
Nervesystemet	Hovedpine	Paræstesi			
Hjerte		Myokardieinfarkt			
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Venøst tromboemboli**			
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Dyspnø Tilstoppede bihuler			
Mave-tarm- kanalen	Abdominal- smerter Opkastning Diarré Kvalme Gastritis Dyspepsi				
Lever og galdeveje		Hepatisk steatose Forhøjede leverenzym- er Forhøjede aminotrans- feraser Forhøjet gamma- glutamyl- transferase	Unormale leverfunk- tionstest		
Hud og subkutane væv	Udslæt Akne	Erytem Pruritus			
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Hævede led Tendonitis	Muskulo- skeletale smerter		
Almene symptomer og reaktioner på administration stedet	Perifert ødem	Pyreksi Træthed			

Systemorgan klasse	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndsenvæ- rede data
Undersøgelser	Forhøjet kreatinkinase i blodet	Forhøjet blodkreatinin Forhøjet blodkolesterol Forhøjet lavdensitetslipoprotein Vægtstigning			
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Forstrakt ledbånd Muskelforstrækning			

\*Spontan rapporterede data

\*\*Venøs tromboemboli omfatter PE, DVT og retinal venetrombose

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Venøs tromboemboli

#### *Reumatoid arthritis*

I et stort (N=4.362), randomiseret sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid arthritis, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev VTE observeret med en øget og dosisafhængig incidens hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere (se pkt. 5.1). Størstedelen af disse hændelser var alvorlige og nogle medførte dødsfald. Incidensraterne (95 % CI) for PE for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere var henholdsvis 0,17 (0,08-0,33), 0,50 (0,32-0,74) og 0,06 (0,01-0,17) patienter med hændelser pr. 100 patientår. Sammenlignet med TNF-hæmmere var *hazard ratio* for PE henholdsvis 2,93 (0,79-10,83) og 8,26 (2,49; 27,43) for tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt (se pkt. 5.1). Hos tofacitinib-behandlede patienter, hos hvem der sås PE, havde flertallet (97 %) VTE-risikofaktorer.

#### *Ankyloserende spondylitis*

I de kombinerede, randomiserede, kontrollerede, kliniske fase 2- og fase 3-studier var der ingen VTE-hændelser hos 420 patienter (233 patientårs observationer), der fik tofacitinib i op til 48 uger.

#### *Ulcerativ colitis (UC)*

I det igangværende forlængelsesstudie med UC er der blevet observeret tilfælde af PE og DVT hos patienter, der får tofacitinib 10 mg to gange dagligt og med underliggende VTE-risikofaktor(er).

### Infektioner generelt

#### *Reumatoid arthritis*

I kontrollerede kliniske fase 3-studier med tofacitinib-monoterapi var infektionsraten over 0-3 måneder 16,2 % (100 patienter) i gruppen med 5 mg 2 gange dagligt (i alt 616 patienter), 17,9 % (115 patienter) i gruppen med 10 mg 2 gange dagligt (i alt 642 patienter) og 18,9 % (23 patienter) i placebogruppen (i alt 122 patienter). I kontrollerede fase 3-studier med tofacitinib og baggrunds-DMARD var infektionsraten over 0-3 måneder 21,3 % (207 patienter) i gruppen med 5 mg 2 gange

dagligt (i alt 973 patienter), 21,8 % (211 patienter) i gruppen med 10 mg 2 gange dagligt (i alt 969 patienter) og 18,4 % (103 patienter) i placebogruppen (i alt 559 patienter).

De hyppigst rapporterede infektioner var øvre luftvejsinfektioner og nasofaryngitis (henholdsvis 3,7 % og 3,2 %).

Den generelle incidens af infektioner med tofacitinib i langtidssikkerhedspopulationen ved alle niveauer af eksponering (i alt 4.867 patienter) var 46,1 patienter med hændelser pr. 100 patientår (henholdsvis 43,8 og 47,2 patienter med hændelser for 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt). Hos patienter (i alt 1.750) på monoterapi var forekomsten henholdsvis 48,9 og 41,9 patienter med hændelser pr. 100 patientår for 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt. Hos patienter (i alt 3.117), der fik baggrunds-DMARD, var incidensen henholdsvis 41,0 og 50,3 patienter med hændelser pr. 100 patientår for 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt.

#### *Ankyloserende spondylitis*

I løbet af den placebokontrollerede periode på op til 16 uger i de kombinerede, kliniske fase 2- og fase 3-studier var infektionshyppigheden for den gruppe, der fik 5 mg tofacitinib to gange dagligt (185 patienter) 27,6 %, og hyppigheden i placebogruppen (187 patienter) var 23,0 %. I de kombinerede kliniske fase 2- og fase 3-studier var infektionshyppigheden 35,1 % blandt de 316 patienter, der blev behandlet med 5 mg tofacitinib to gange dagligt i op til 48 uger.

#### *Ulcerativ colitis*

I de randomiserede 8-ugers fase 2/3-induktionsstudier var andelen af patienter med infektioner 21,1 % (198 patienter) i gruppen med tofacitinib 10 mg to gange dagligt sammenlignet med 15,2 % (43 patienter) i placebogruppen. I det randomiserede 52-ugers fase 3-vedligeholdelsesstudie var andelen af patienter med infektioner 35,9 % (71 patienter) i gruppen med tofacitinib 5 mg to gange dagligt og 39,8 % (78 patienter) i gruppen med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, sammenlignet med 24,2 % (48 patienter) i placebogruppen.

I hele behandlingsforløbet med tofacitinib var den mest almindeligt indberettede infektion nasofaryngit, som 18,2 % af patienterne oplevede (211 patienter).

I hele behandlingsforløbet med tofacitinib var den generelle incidensrate for infektioner 60,3 hændelser pr. 100 patientår (der omfatter 49,4 % patienter; i alt 572 patienter).

#### Alvorlige infektioner

##### *Reumatoid arthritis*

I de kontrollerede kliniske studier på 6 måneder og 24 måneder var forekomsten af alvorlige infektioner i monoterapigruppen med 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt 1,7 patienter med hændelser pr. 100 patientår. I monoterapigruppen med 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt var forekomsten 1,6 patienter med hændelser pr. 100 patientår, 0 patienter med hændelser pr. 100 patientår for placebogruppen, og 1,9 patienter med hændelser pr. 100 patientår for MTX-gruppen.

I studier af 6, 12 eller 24 måneders varighed var forekomsten af alvorlige infektioner hos grupperne med 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt plus DMARD og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt plus DMARD henholdsvis 3,6 og 3,4 patienter med hændelser pr. 100 patientår sammenlignet med 1,7 patienter med hændelser pr. 100 patientår i gruppen, der fik placebo plus DMARD.

I langtidssikkerhedspopulationen ved alle eksponeringsniveauer var den generelle forekomst af alvorlige infektioner 2,4 og 3,0 patienter med hændelser pr. 100 patientår hos grupperne, der fik henholdsvis 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. De hyppigste alvorlige infektioner inkluderede pneumoni, herpes zoster, urinvejsinfektion, cellulitis, gastroenteritis og diverticulitis. Der er blevet rapporteret om tilfælde med opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid arthritis, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor,

så der en dosisafhængig stigning i alvorlige infektioner med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere (se pkt. 4.4).

Incidensraterne (95 % CI) for alvorlige infektioner for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere var henholdsvis 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) og 2,44 (2,02; 2,92) patienter med hændelser pr. 100 patientår. Sammenlignet med TNF-hæmmere var *hazard ratio* (HR) for alvorlige infektioner henholdsvis 1,17 (0,92; 1,50) og 1,48 (1,17; 1,87) for tofacitinib 10 mg to gange dagligt og tofacitinib 5 mg to gange dagligt.

#### *Ankyloserende spondylitis*

I de kombinerede kliniske fase 2- og fase 3-studier var der én alvorlig infektion (aseptisk meningitis) blandt de 316 patienter, der blev behandlet med 5 mg tofacitinib to gange dagligt i op til 48 uger, hvilket giver en hyppighed på 0,43 patienter med hændelser pr. 100 patientår.

#### *Ulcerativ colitis*

Incidensraterne og typerne af alvorlige infektioner ved de kliniske UC-studier lignede generelt dem, der blev indberettet i kliniske RA-studier i behandlingsgrupperne med tofacitinib som monoterapi.

#### Alvorlige infektioner hos ældre mennesker

Ud af de 4.271 patienter, der var inkluderet i RA-studierne I-VI (se pkt. 5.1), var i alt 608 RA-patienter 65 år og ældre, inklusive 85 patienter, der var 75 år og derover. Hyppigheden af alvorlige infektioner blandt patienter på 65 år og ældre, der blev behandlet med tofacitinib, var højere end hos patienter under 65 år (henholdsvis 4,8 pr. 100 patientår *versus* 2,4 pr. 100 patientår).

I et stort (N=4.362), randomiseret sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås der en stigning i alvorlige infektioner hos patienter i alderen 65 år og derover for tofacitinib 10 mg to gange dagligt sammenlignet med TNF-hæmmere og med tofacitinib 5 mg to gange dagligt (se pkt. 4.4). Incidensraterne (95 % CI) for alvorlige infektioner hos patienter i alderen 65 år og derover var henholdsvis 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) og 3,73 (2,81; 4,85) patienter med hændelser pr. 100 patientår for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere.

Sammenlignet med TNF-hæmmere var *hazard ratio* (HR) for alvorlige infektioner hos patienter i alderen 65 år og derover henholdsvis 1,08 (0,74; 1,58) og 1,55 (1,10; 2,19) for tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

#### Alvorlige infektioner fra et non-interventions sikkerhedsstudie efter godkendelsen

Data fra et non-interventions sikkerhedsstudie efter godkendelsen, som evaluerede tofacitinib hos RA-patienter fra et register (US CorEvitas (tidligere kaldet US Corrona)), viste, at der blev observeret en numerisk højere incidensrate for alvorlig infektion med 11 mg depottabletten administreret én gang dagligt end med 5 mg filmovertrukket tablet administreret to gange dagligt. Umiddelbare incidensrater (95 % CI) (dvs. ikke justeret for alder eller køn) fra tilgængelighed af hver formulering 12 måneder efter indledning af behandling var 3,45 (1,93; 5,69) og 2,78 (1,74; 4,21) og efter 36 måneder 4,71 (3,08; 6,91) og 2,79 (2,01; 3,77) patienter med hændelser pr. 100 patientår henholdsvis i gruppen, der blev behandlet med 11 mg depottablet én gang dagligt, og gruppen med 5 mg filmovertrukket tablet to gange dagligt. Den ujusterede *hazard ratio* var 1,30 (95 % CI: 0,67; 2,50) ved 12 måneder og 1,93 (95 % CI: 1,15; 3,24) ved 36 måneder for 11 mg depottablet doseret én gang dagligt sammenlignet med 5 mg filmovertrukket tablet doseret to gange dagligt. Data er baseret på et lille antal patienter med hændelser observeret med relativt store konfidensintervaller og begrænset opfølgningstid.

#### Viral reaktivering

Patienter behandlet med tofacitinib, som er japanske eller koreanske, eller patienter, som har haft RA længe, og som tidligere har fået to eller flere biologiske DMARSs eller patienter med ALC under  $1,0 \times 10^9$  celler/l, eller patienter, der blev behandlet med 10 mg to gange dagligt, kan have øget risiko for herpes zoster (se pkt. 4.4).

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås der et øget antal herpes zoster-hændelser hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere. Incidensraterne (95 % CI) for herpes zoster for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere var henholdsvis 3,75 (3,22, 4,34), 3,94 (3,38, 4,57) og 1,18 (0,90, 1,52) patienter med hændelser pr. 100 patientår.

### Laboratorietests

#### *Lymfocytter*

I de kontrollerede kliniske RA-studier sås i de puljede grupper af patienter, der fik 5 eller 10 mg 2 gange dagligt, et bekræftet fald i ALC til under  $0,50 \times 10^9$  celler/l hos 0,3 % af patienterne og et bekræftet fald i ALC til mellem  $0,50$  og  $0,75 \times 10^9$  celler/l hos 1,9 % af patienterne.

I RA-langtidssikkerhedspopulationen sås i de puljede grupper af patienter, der fik 5 eller 10 mg 2 gange dagligt, et bekræftet fald i ALC til under  $0,50 \times 10^9$  celler/l hos 1,3 % af patienterne og et bekræftet fald i ALC til mellem  $0,50$  og  $0,75 \times 10^9$  celler/l hos 8,4 % af patienterne.

Bekræftet ALC til under  $0,75 \times 10^9$  celler/l var forbundet med en øget incidens af alvorlige infektioner (se pkt. 4.4).

I de kliniske studier med UC lignede de observerede ændringer i ALC under tofacitinib-behandlingen de ændringer, der blev observeret i kliniske studier med RA.

#### *Neutrofiler*

I de kontrollerede kliniske RA-studier sås i de puljede grupper af patienter, der fik 5 eller 10 mg 2 gange dagligt, et bekræftet fald i ANC til under  $1,0 \times 10^9$  celler/l hos 0,08 % af patienterne. Der var ingen bekræftede fald i ANC til under  $0,50 \times 10^9$  celler/l i nogen af behandlingsgrupperne. Der var ingen klar relation mellem neutropeni og forekomst af alvorlige infektioner.

I RA langtidssikkerhedspopulationen forblev mønstret og forekomsten af bekræftede fald i ANC konsistent med, hvad der blev set i de kontrollerede kliniske studier (se pkt. 4.4).

I de kliniske studier med UC lignede de observerede ændringer i ANC under tofacitinib-behandlingen de ændringer, der blev observeret i kliniske studier med RA.

#### *Trombocytter*

Patienterne i de kontrollerede, kliniske fase 3-studier (RA, PsA, AS, UC) skulle have et trombocytaltal på  $\geq 100.000$  celler/ $\text{mm}^3$  for at kunne deltage, hvorfor der ikke foreligger oplysninger om patienter med et trombocytaltal på  $< 100.000$  celler/ $\text{mm}^3$  før opstart af behandling med tofacitinib.

#### *Leverenzymtest*

Bekræftede stigninger i leverenzymmer til mere end 3 gange øvre normalgrænse ( $3 \times \text{ULN}$ ) var ikke en almindelig observation hos RA-patienter. Hos patienter med stigning i leverenzymmer resulterede modifikation af behandlingsregimet, såsom nedsat dosis af samtidig DMARD, afbrydelse af tofacitinib-behandlingen eller nedsættelse af tofacitinib-dosis, i fald eller normalisering af leverenzymmer.

I den kontrollerede del af et RA fase 3-monoterapistudie (0-3 måneder) (studie I, se pkt. 5.1) blev der observeret stigning i ALAT  $> 3 \times \text{ULN}$  hos 1,65 %, 0,41 % og 0 % af de patienter, der fik henholdsvis placebo, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. I dette studie blev der observeret stigning i ASAT  $> 3 \times \text{ULN}$  hos 1,65 %, 0,41 % og 0 % af de patienter, der fik henholdsvis placebo, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I et RA fase 3-monoterapi studie (0-24 måneder) (studie VI, se pkt. 5.1) blev der observeret stigning i ALAT > 3 x ULN hos 7,1 %, 3,0 % og 3,0 % af de patienter, der fik henholdsvis MTX, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. I dette studie blev der observeret stigning i ASAT > 3 x ULN hos 3,3 %, 1,6 % og 1,5 % af de patienter, der fik henholdsvis MTX, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I den kontrollerede del af et RA fase 3-studie, hvor patienterne fik baggrunds-DMARD (0-3 måneder) (studie II-V, se pkt. 5.1), blev der observeret stigninger i ALAT > 3 x ULN hos 0,9 %, 1,24 % og 1,14 % af de patienter, der fik henholdsvis placebo, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. I disse studier blev der observeret stigning i ASAT > 3 x ULN hos 0,72 %, 0,5 % og 0,31 % af de patienter, der fik henholdsvis placebo, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I de langvarige RA-forlængelsesstudier blev stigning i ALAT eller ASAT > 3 x ULN observeret hos 1,1 % og 1,4 % af de patienter, der fik henholdsvis tofacitinib 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt som monoterapi. ASAT-stigninger større end 3 gange ULN blev observeret hos <1,0 % både ved 5 mg og 10 mg XELJANZ 2 gange dagligt.

I de langvarige RA-forlængelsesstudier med baggrunds-DMARD blev ALAT-stigning > 3 x ULN observeret hos hhv. 1,8 % og 1,6 % af de patienter, der fik henholdsvis tofacitinib 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt. ASAT-stigning > 3 x ULN blev observeret hos <1,0 % både ved 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås der ALAT-stigning  $\geq$  3 gange ULN hos henholdsvis 6,01 %, 6,54 % og 3,77 % af de patienter, der fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere. ASAT-stigning  $\geq$  3 gange ULN sås hos henholdsvis 3,21 %, 4,57 % og 2,38 % af de patienter, der fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere.

I de kliniske studier med UC lignede de observerede ændringer i leverenzymtests under tofacitinib-behandlingen de ændringer, der blev observeret i kliniske studier med RA.

### Lipider

I de kontrollerede, dobbeltblinde kliniske RA-studier blev stigning i lipidparametre (total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider) først vurderet 1 måned efter initiering af tofacitinib. Der blev observeret stigninger på dette tidspunkt, og de forblev herefter stabile.

Ændringer i lipidparametre i forhold til *baseline* frem til slutningen (6-24 måneder) af de kontrollerede kliniske RA-studier opsummeres nedenfor:

- Gennemsnitligt steg LDL-kolesterol med 15 % i armen, der fik 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt, og med 20 % i armen, der fik 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, ved måned 12 og med 16 % i armen, der fik 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt, og med 19 % i armen, der fik 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, ved måned 24.
- Gennemsnitligt steg HDL-kolesterol med 17 % i armen, der fik 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt, og med 18 % i armen, der fik 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, ved måned 12 og med 19 % i armen, der fik 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt, og med 20 % i armen, der fik 10 mg 2 gange dagligt, ved måned 24.

Lipidniveauerne vendte tilbage til *baseline*-værdier efter seponering af tofacitinib.

Gennemsnitsratioer for LDL-kolesterol:HDL-kolesterol og apolipoprotein B (ApoB):ApoA1 var stort set uændrede hos patienter, der blev behandlet med tofacitinib.

I et kontrolleret klinisk RA-studie returnerede det forhøjede LDL-kolesterol og ApoB til niveauet før behandling som respons på statinbehandling.

I RA langtidssikkerhedspopulationen forblev stigninger i lipidparametre konsistente med, hvad der blev set i de kontrollerede kliniske studier.

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid arthritis, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås der ændringer i lipidparametrene fra *baseline* frem til 24 måneder som opsummeret nedenfor:

- Middelværdien af LDL kolesterol steg med henholdsvis 13,80 %, 17,04 % og 5,50 % hos patienter, der fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmer, ved måned 12. Ved måned 24 var stigningen henholdsvis 12,71 %, 18,14 % og 3,64 %.
- Middelværdien af HDL kolesterol steg med henholdsvis 11,71 %, 13,63 % og 2,82 % hos patienter, der fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmer, ved måned 12. Ved måned 24 var stigningen henholdsvis 11,58 %, 13,54 % og 1,42 %.

I de kliniske studier med UC lignede de observerede ændringer i lipider under tofacitinib-behandlingen de ændringer, der blev observeret i kliniske studier med RA.

#### Myokardieinfarkt

##### *Reumatoid arthritis*

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid arthritis, som var 50 år og ældre og havde mindst én kardiovaskulær risikofaktor, var incidensraterne (95 % CI) for ikke-dødeligt myokardieinfarkt for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere henholdsvis 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) og 0,16 (0,07, 0,31) patienter med hændelser pr. 100 patientår. Der er rapporteret få tilfælde af dødelig myokardieinfarkt hos patienter i behandling med tofacitinib sammenholdt med TNF-hæmmere (se pkt. 4.4 og 5.1). Undersøgelsen krævede, at mindst 1.500 patienter skulle følges i 3 år.

#### Maligniteter, bortset fra NMSC

##### *Reumatoid arthritis*

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid arthritis, som var 50 år og ældre, og havde mindst én kardiovaskulær risikofaktor, var incidensraterne (95 % CI) for lungekræft for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere henholdsvis 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) og 0,13 (0,05, 0,26) patienter med hændelser pr. 100 patientår (se pkt. 4.4 og 5.1). Undersøgelsen krævede, at mindst 1.500 patienter skulle følges i 3 år.

Incidensraterne (95 % CI) for lymfom for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere var henholdsvis 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) og 0,02 (0,00, 0,10) patienter med hændelser pr. 100 patientår (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### *Pædiatrisk population*

##### Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis og juvenil PsA

Bivirkninger hos JIA-patienter i det kliniske udviklingsprogram var med hensyn til type og frekvens i overensstemmelse med dem, der ses hos voksne RA-patienter bortset fra nogle infektioner (influenza, pharyngitis, sinusitis, viral infektion) og gastrointestinale eller almene sygdomme (mavesmerter, kvalme, pyreksi, hovedpine, hoste), som var mere almindelige i den pædiatriske population med JIA. MTX var den hyppigste samtidige csDMARD, der blev anvendt (på dag 1 tog 156 ud af

157 patienter på csDMARDs MTX). Der er utilstrækkelige data med hensyn til sikkerhedsprofilen for brug af tofacitinib sammen med andre csDMARDs.

### *Infektioner*

I den dobbeltblinde del af pivotal fase 3-studiet (JIA-I-studiet) var infektion den mest almindelige rapporterede bivirkning (44,3 %). Infektionerne var generelt af let til moderat sværhedsgrad.

I den integrerede sikkerhedspopulation havde 7 patienter alvorlige infektioner under behandling med tofacitinib inden for rapporteringsperioden (op til 28 dage efter den sidste dosis forsøgslægemiddel), hvilket repræsenterer en incidens på 1,92 patienter med hændelser pr. 100 patientår: pneumoni, epidural empyem (med sinusitis og subperiostal absces), pilonidal cyste, appendicitis, escherichia pyelonefritis, absces på ekstremitet og urinvejsinfektion.

I den integrerede sikkerhedspopulation havde 3 patienter ikke-alvorlige hændelser med herpes zoster i rapporteringsperioden, hvilket repræsenterer en incidens på 0,82 patienter med hændelser pr. 100 patientår. En (1) yderligere patient havde en alvorlig infektion med herpes zoster uden for rapporteringsperioden.

### *Leverhændelser*

Patienter i JIA pivotal-studiet skulle have ASAT- og ALAT-niveauer under 1,5 gange den øvre grænse for normal for at opfylde kriterierne for at deltage. I den integrerede sikkerhedspopulation var der 2 patienter med stigning i ALAT på  $\geq 3 \times \text{ULN}$  ved 2 på hinanden følgende besøg. Ingen af hændelserne opfyldte kriterierne for Hy's lov. Begge patienter fik baggrundsbehandling med MTX og hver hændelse forsvandt efter seponering af MTX og permanent seponering af tofacitinib.

### *Laboratorietests*

Ændringer i laboratorietests hos JIA-patienter i det kliniske udviklingsprogram var i overensstemmelse med dem, der blev set hos voksne RA-patienter. Patienter i JIA- pivotalstudiet skulle have en trombocytælling på  $\geq 100 \times 10^9$  celler/l for at opfylde kriterierne for inkludering, hvilket er årsagen til, at der ikke findes nogen information for JIA-patienter med en trombocytælling på  $< 100 \times 10^9$  celler/l, før behandlingen med tofacitinib påbegyndes.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten overvåges for symptomer på bivirkninger. Der er ikke nogen specifik antidot mod en overdosis af tofacitinib. Behandlingen skal være symptomatisk og støttende.

Farmakokinetiske data hos raske frivillige til og med en enkelt dosis på 100 mg antyder, at mere end 95 % af den administrerede dosis kan forventes at blive elimineret inden for 24 timer.



## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, Janus-associerede kinasehæmmere (JAK-hæmmere), ATC-kode: L04AF01

#### Virkningsmekanisme

Tofacitinib er en potent, selektiv JAK-hæmmer. I enzymatiske assays hæmmer tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TyK2. Derimod har tofacitinib en højere grad af selektivitet over for andre kinaser i det humane genom. I humane celler hæmmer tofacitinib fortrinsvist signalering gennem heterodimere cytokinreceptorer, som er forbundet med JAK3 og/eller JAK1, med funktionel selektivitet for cytokinreceptorer, som signalerer via JAK2-par. Hæmning af JAK1 og JAK3 med tofacitinib dæmper signalering af interleukiner (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og type I- og type II-interferoner, hvilket vil medføre modulering af immun- og inflammationsresponsen.

#### Farmakodynamisk virkning

Hos RA-patienter var behandling med tofacitinib i op til 6 måneder forbundet med dosisafhængig reduktion af cirkulerende CD16/56+ naturlige dræberceller (NK) med anslået maksimal reduktion ca. 8-10 uger efter behandlingsstart. Disse ændringer forsvandt generelt inden for 2-6 uger efter seponering. Behandling med tofacitinib var forbundet med en dosisafhængig stigning i antallet af B-celler. Ændringer i antal cirkulerende T-lymfocytter og undergrupper af T-lymfocytter (CD3+, CD4+ og CD8+) var små og inkonsistente.

Efter langtidsbehandling (den mediane behandlingsvarighed med tofacitinib var cirka 5 år) viste CD4+- og CD8+-tallene mediane reduktioner på henholdsvis 28 % og 27 % i forhold til *baseline*. I modsætning til det observerede fald efter korttidsbehandling viste CD16/56+-NK-celletallet en median stigning på 73 % fra *baseline*. CD19+-B-celletallet viste ikke nogen yderligere stigning efter langtidsbehandling med tofacitinib. Alle disse ændringer i undergrupper af lymfocytter vendte tilbage mod *baseline*-værdier efter midlertidig behandlingsafbrydelse. Der var ingen evidens for en sammenhæng mellem alvorlige eller opportunistiske infektioner eller herpes zoster og lymfocyt-undergruppe-tal (se pkt. 4.2 for monitorering af absolut lymfocytantal).

Ændringerne i niveauerne af totalserum IgG, IgM og IgA i løbet af 6 måneders behandling med tofacitinib hos RA-patienter var små og ikke dosisafhængige og svarende til dem, der blev set med placebo, hvilket indikerer fravær af systemisk humoral suppression.

Efter behandlingsstart med tofacitinib hos RA-patienter blev der observeret et hurtigt fald i serum-C-reaktivt protein (CRP), som blev opretholdt under behandlingen. De ændringer i CRP, der blev observeret ved behandling med tofacitinib, reverserede ikke helt inden for 2 uger efter seponering, hvilket antyder, at den farmakodynamiske aktivitet varer længere end svarende til halveringstiden.

#### Vaccinestudier

I et kontrolleret klinisk studie med RA-patienter, der startede med tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt eller placebo, var antallet af respondenter på influenzavaccine ens i de 2 grupper: tofacitinib (57 %) og placebo (62 %). For pneumokokpolysaccharidvaccine var antallet af respondenter følgende: 32 % for tofacitinib plus MTX, 62 % for tofacitinib-monoterapi, 62 % for MTX-monoterapi og 77 % for placebo. Den kliniske relevans af dette kendes ikke, men der blev opnået lignende resultater i et særskilt vaccinestudie med influenza- og pneumokokpolysaccharidvacciner hos patienter, der fik langtidsbehandling med 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

Der er gennemført et kontrolleret studie hos RA-patienter, som fik baggrunds-MTX, og som blev immuniseret med en levende svækket herpes-virusvaccine 2 til 3 uger før, de begyndte 12 ugers behandling med 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt eller placebo. Der blev observeret evidens for humoralt og cellemedieret respons på VZV både i tofacitinib-gruppen og i placebogruppen efter 6 uger. Disse responser var lig det, der blev observeret hos raske frivillige på 50 år og derover. En patient uden varicella-infektion i anamnesen og ingen antistoffer mod varicella ved *baseline* oplevede disseminering af den varicella-stamme, der var i vaccinen, 16 dage efter vaccinationen. tofacitinib-behandlingen blev seponeret, og patienten kom sig igen efter behandling med standarddoser af antivirale lægemidler. Denne patient havde derefter et robust om end forsinket humoralt og cellulært respons på vaccinen (se pkt. 4.4).

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### *Reumatoid artrit*

Tofacitinib filmovertrukne tableters virkning og sikkerhed blev vurderet i 6 randomiserede, dobbeltblinde, kontrollerede multicenterstudier hos patienter over 18 år, som havde fået konstateret aktiv RA i henhold til kriterierne fra *American College of Rheumatology* (ACR). Tabel 9 indeholder oplysninger om relevante karakteristika for studiedesign og populationer.

**Tabel 9: Kliniske fase 3-studier med tofacitinib i doser på 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt hos RA-patienter**

Studier	Studie I (ORAL Solo)	Studie II (ORAL Sync)	Studie III (ORAL Standard)	Studie IV (ORAL Scan)	Studie V (ORAL Step)	Studie VI (ORAL Start)	Studie VII (ORAL Strategy)
Population	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naive <sup>a</sup>	MTX-IR
Kontrol	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Baggrundslægemidler	Ingen <sup>b</sup>	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Ingen <sup>b</sup>	3 parallelle arme: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tofacitinib monoterapi</li> <li>• Tofacitinib+ MTX</li> <li>• ADA+MTX</li> </ul>
Hovedelementer	Monoterapi	Forskellige csDMARD	Aktiv kontrol (ADA)	Røntgen	TNFi-IR	Monoterapi, aktiv komparator (MTX), røntgen	Tofacitinib med og uden MTX sammenlignet med ADA med MTX
Antal patienter behandlet	610	792	717	797	399	956	1.146
Samlet studievarighed	6 måneder	1 år	1 år	2 år	6 måneder	2 år	1 år

Co-primære effektmål <sup>c</sup>	Måned 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Måned 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Måned 6: mTSS ACR70	Måned 6: ACR50
Tidspunkt for skift fra placebo til 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt	Måned 3	Måned 6 (forsøgspersoner på placebo med < 20 % forbedring af antal hævede og ømme led skiftede til tofacitinib ved måned 3)			Måned 3	Ikke relevant	Ikke relevant

<sup>a</sup> ≤3 ugentlige doser (MTX-naive).

<sup>b</sup> Malariamidler var tilladt.

<sup>c</sup> De co-primære effektmål var følgende: gennemsnitlig ændring fra *baseline* i mTSS, procent forsøgspersoner, der opnåede ACR20- eller ACR70-respons, gennemsnitlig ændring fra *baseline* i HAQ-DI, procent forsøgspersoner, der opnåede DAS28-4(ESR) < 2,6 (remission).

mTSS = modificeret total Sharp-score, ACR20 (70) = *American College of Rheumatology* ≥ 20 % (≥ 70 %) forbedring, DAS28 = *Disease Activity Score* 28 led, ESR = erythrocyt-sedimentationshastighed, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, DMARD = sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, IR = utilstrækkeligt respons, csDMARD = konventionel syntetisk DMARD, TNFi = tumornekrosefaktorhæmmer, ADA = adalimumab, MTX = methotrexat.

## Klinisk respons

### *ACR-respons*

Procentdelen af tofacitinib-behandlede patienter, der opnåede ACR20-, ACR50- og ACR70-respons i studierne ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start og ORAL Strategy vises i Tabel 10. I alle studier havde patienter, der blev behandlet med 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, statistisk signifikante ACR20-, ACR50- og ACR70-responsrater ved måned 3 og måned 6 *versus* placebogruppen (eller *versus* MTX i ORAL Start).

I løbet af studiet ORAL Strategy var respons på tofacitinib 5 mg to gange dagligt + MTX numerisk ens sammenlignet med adalimumab 40 mg + MTX og begge var numerisk højere end tofacitinib 5 mg to gange dagligt.

Behandlingseffekten var sammenlignelig hos patienterne uafhængigt af status af reumafaktor, alder, køn, race eller sygdomsstatus. Behandlingseffekt indtrådte hurtigt (så tidligt som uge 2 i studierne ORAL Solo, ORAL Sync og ORAL Step), og effekten blev stadig bedre i takt med behandlingsvarigheden. Som for det generelle ACR-respons hos patienter, der blev behandlet med 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, blev alle komponenter i ACR-responset konsekvent forbedret i forhold til *baseline* i alle studier, inklusive antal ømme og hævede led, patientens og lægens overordnede vurdering, indeks for funktionsnedsættelse, smertevurdering og CRP sammenlignet med patienter, der fik placebo plus MTX eller andre DMARDs.

**Tabel 10: Andel (%) af patienter med et ACR-respons**

<b>ORAL Solo: Patienter med utilstrækkeligt respons på DMARD</b>					
<b>Effekt mål</b>	<b>Tid</b>	<b>Placebo N= 122</b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt monoterapi N= 241</b>		<b>Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt monoterapi N= 243</b>
ACR20	Måned 3	26	60***		65***
	Måned 6	NA	69		71
ACR50	Måned 3	12	31***		37***
	Måned 6	NA	42		47
ACR70	Måned 3	6	15*		20***
	Måned 6	NA	22		29
<b>ORAL Sync: Patienter med utilstrækkeligt respons på DMARD</b>					
<b>Effekt mål</b>	<b>Tid</b>	<b>Placebo + DMARD N= 158</b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + DMARD N= 312</b>		<b>Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + DMARD N= 315</b>
ACR20	Måned 3	27	56***		63***
	Måned 6	31	53***		57***
	Måned 12	Ikke relevant	51		56
ACR50	Måned 3	9	27***		33***
	Måned 6	13	34***		36***
	Måned 12	Ikke relevant	33		42
ACR70	Måned 3	2	8**		14***
	Måned 6	3	13***		16***
	Måned 12	Ikke relevant	19		25
<b>ORAL Standard: Patienter med utilstrækkeligt respons på MTX</b>					
<b>Effekt mål</b>	<b>Tid</b>	<b>Placebo N= 105</b>	<b>Tofacitinib 2 gange dagligt + MTX</b>		<b>Adalimumab 40 mg hver anden uge + MTX N= 199</b>
ACR20			<b>5 mg N= 19 8</b>	<b>10 mg N= 197</b>	
	Måned 3	26	59***	57***	56***
	Måned 6	28	51***	51***	46**
	Måned 12	Ikke relevant	48	49	48
ACR50	Måned 3	7	33***	27***	24***
	Måned 6	12	36***	34***	27**
	Måned 12	Ikke relevant	36	36	33
ACR70	Måned 3	2	12**	15***	9*
	Måned 6	2	19***	21***	9*
	Måned 12	Ikke relevant	22	23	17
<b>ORAL Scan: Patienter med utilstrækkeligt respons på MTX</b>					
<b>Effekt mål</b>	<b>Tid</b>	<b>Placebo + MTX N= 156</b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX N= 316</b>		<b>Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX N= 309</b>
ACR20	Måned 3	27	55***		66***
	Måned 6	25	50***		62***
	Måned 12	Ikke relevant	47		55
	Måned 24	Ikke relevant	40		50
ACR50	Måned 3	8	28***		36***
	Måned 6	8	32***		44***
	Måned 12	Ikke relevant	32		39

	Måned 24	Ikke relevant	28	40
ACR70	Måned 3	3	10**	17***
	Måned 6	1	14***	22***
	Måned 12	Ikke relevant	18	27
	Måned 24	Ikke relevant	17	26
<b>ORAL Step: Patienter med utilstrækkeligt respons på TNF</b>				
<b>Effektmål</b>	<b>Tid</b>	<b>Placebo + MTX N= 132</b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX N= 133</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX N= 134</b>
ACR20	Måned 3	24	41*	48***
	Måned 6	Ikke relevant	51	54
ACR50	Måned 3	8	26***	28***
	Måned 6	Ikke relevant	37	30
ACR70	Måned 3	2	14***	10*
	Måned 6	Ikke relevant	16	16
<b>ORAL Start: MTX-naive</b>				
<b>Effektmål</b>	<b>Tid</b>	<b>MTX N= 184</b>	<b>Tofacitinib som monoterapi 5 mg 2 gange dagligt N= 370</b>	<b>Tofacitinib som monoterapi 10 mg 2 gange dagligt N= 394</b>
ACR20	Måned 3	52	69***	77***
	Måned 6	51	71***	75***
	Måned 12	51	67**	71***
	Måned 24	42	63***	64***
ACR50	Måned 3	20	40***	49***
	Måned 6	27	46***	56***
	Måned 12	33	49**	55***
	Måned 24	28	48***	49***
ACR70	Måned 3	5	20***	26***
	Måned 6	12	25***	37***
	Måned 12	15	28**	38***
	Måned 24	15	34***	37***
<b>ORAL Strategy: Patienter med utilstrækkeligt respons på MTX</b>				
<b>Effektmål</b>	<b>Tid</b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt N=384</b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX N=376</b>	<b>Adalimumab + MTX N=386</b>
ACR20	Måned 3	62,50	70,48†	69,17
	Måned 6	62,84	73,14†	70,98
	Måned 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Måned 3	31,51	40,96†	37,31
	Måned 6	38,28	46,01†	43,78
	Måned 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Måned 3	13,54	19,41†	14,51
	Måned 6	18,23	25,00†	20,73
	Måned 12	21,09	28,99†	25,91

\* p< 0,05, \*\* p< 0,001, \*\*\* p< 0,0001 versus placebo (versus MTX i ORAL Start studiet)

†p<0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX versus tofacitinib 5 mg for ORAL Strategy (normale p-værdier uden justeringer for multiple sammenligninger)

N=antal forsøgspersoner analyseret, ACR20/50/70=American College of Rheumatology ≥ 20, 50, 70 % forbedring;  
MTX=methtotrexat.

#### DAS28-4(ESR)-respons

Patienter i fase 3-studierne havde en gennemsnitlig Disease Activity Score (DAS28-4[ESR]) på 6,1-6,7 ved *baseline*. Signifikante reduktioner i DAS28-4(ESR) i forhold til *baseline* (gennemsnitlig

forbedring) på 1,8-2,0 og 1,9-2,2 blev observeret ved måned 3 hos patienter, der fik henholdsvis 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, sammenlignet med placebogruppen (0,7-1,1). Andelen af patienter, der opnåede DAS28 klinisk remission (DAS28-4(ESR) < 2,6) i Oral Step-, Oral Sync- og Oral Standard-studierne, vises i Tabel 11.

**Tabel 11: Antal (%) forsøgspersoner, der opnåede DAS28-4(ESR) <2,6 remission ved 3 og 6 måneder**

	Tid	N	%
<b>ORAL Step: Patienter med utilstrækkeligt respons på TNF Inhibitor</b>			
Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX	Måned 3	133	6
Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX	Måned 3	134	8*
Placebo + MTX	Måned 3	132	2
<b>ORAL Sync: Patienter med utilstrækkeligt respons på DMARD</b>			
Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt	Måned 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt	Måned 6	315	11***
Placebo	Måned 6	158	3
<b>ORAL Standard: Patienter med utilstrækkeligt respons på MTX</b>			
Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX	Måned 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX	Måned 6	197	11***
Adalimumab 40 mg s.c. hver anden uge + MTX	Måned 6	199	6*
Placebo + MTX	Måned 6	105	1

\*p <0,05, \*\*\*p<0,0001 *versus* placebo, s.c.=subkutant, N=antal forsøgspersoner analyseret

#### *Radiografisk respons*

I ORAL Scan og ORAL Start blev hæmning af progression af strukturel ledske vurderet radiografisk og udtrykt som gennemsnitlig ændring fra *baseline* i mTSS og dets komponenter, erosionsscore og score for afsmalnet ledspalte (JSN), ved måned 6 og 12.

I ORAL Scan blev der givet 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt plus baggrunds-MTX, hvilket resulterede i betydelig større hæmning af progression af strukturel skade sammenlignet med placebo plus MTX ved måned 6 og 12. For tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt plus MTX var der en lignende effekt på gennemsnitlig progression af strukturel skade (ikke statistisk signifikant). Analyse af erosion og JSN-score var i overensstemmelse med de overordnede resultater.

I placebo plus MTX-gruppen havde 78 % af patienterne ikke radiografisk progression (mTSS-ændringer mindre eller lig 0,5) ved måned 6 sammenlignet med henholdsvis 89 % og 87 % af de patienter, der fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt (plus MTX). Begge værdier er signifikante *versus* placebo plus MTX.

I ORAL Start resulterede tofacitinib-monoterapi i en signifikant større hæmning af progression af strukturel skade sammenlignet med MTX ved måned 6 og 12 som vist i Tabel 12. Hæmningen var opretholdt ved måned 24. Analyser af erosion og JSN-scoring stemte overens med de overordnede resultater.

I MTX-gruppen havde 70 % af patienterne ikke radiografisk progression ved måned 6 sammenlignet med 83 % og 90 % af de patienter, der fik hhv. 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. Begge værdier er signifikante *versus* MTX.

**Tabel 12: Radiografiske ændringer ved 6 og 12 måneder**

ORAL Scan: Patienter med utilstrækkelig respons på MTX					
	Placebo + MTX N= 139 Gennemsnit (SD) <sup>a</sup>	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX N= 277 Gennemsnit (SD) <sup>a</sup>	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX Gennemsnitlig forskel fra placebo <sup>b</sup> (CI)	Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX N= 290 Gennemsnit (SD) <sup>a</sup>	Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX Gennemsnitlig forskel fra placebo <sup>b</sup> (CI)
mTSS <sup>c</sup>					
Baseline	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Måned 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)
Måned 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
ORAL Start: MTX-naïve					
	MTX N= 168 Gennemsnit (SD) <sup>a</sup>	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt N= 344 Gennemsnit (SD) <sup>a</sup>	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt Gennemsnitlig forskel fra MTX <sup>d</sup> (CI)	Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt N= 368 Gennemsnit (SD) <sup>a</sup>	Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt Gennemsnitlig forskel fra MTX <sup>d</sup> (CI)
mTSS <sup>c</sup>					
Baseline	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Måned 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Måned 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)

<sup>a</sup>SD = Standardafvigelse

<sup>b</sup>Forskel mellem middelværdierne, fundet ved mindste kvadraters metode, for tofacitinib minus placebo (95% CI = 95% konfidensinterval)

<sup>c</sup>Måned 6- og Måned 12-data er den gennemsnitlige ændring fra *baseline*

<sup>d</sup>Forskel mellem middelværdierne, fundet ved mindste kvadraters metode, for tofacitinib minus MTX (95% CI = 95% konfidensinterval)

*Respons for fysisk funktion og helbredsrelaterede resultater*

Tofacitinib, alene eller kombineret med MTX, har vist forbedringer i fysisk funktion, målt ved HAQ-DI. Patienter, der fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, udviste en signifikant forbedring fra *baseline* i fysisk funktion sammenlignet med placebogruppen ved måned 3 (studierne ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard og ORAL Step) og måned 6 (studierne ORAL Sync og ORAL Standard). Patienter, der fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, udviste en signifikant større forbedring i fysisk funktion sammenlignet med placebogruppen så tidligt som uge 2 i ORAL Solo og ORAL Sync. Ændringer i HAQ-DI i forhold til *baseline* i studierne ORAL Standard, Oral Step og ORAL Sync vises i Tabel 13.

**Tabel 13: Gennemsnitlig ændring (LS) fra *baseline* i HAQ-DI ved 3 måneder**

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX	Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX	Adalimumab 40 mg hver anden uge + MTX
ORAL Standard: MTX			
N= 96	N= 185	N= 183	N= 188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Patienter med utilstrækkeligt respons på TNF			
N= 118	N= 117	N= 125	Ikke relevant
-0,18	-0,43***	-0,46***	Ikke relevant
Placebo + DMARDs	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + DMARDs	Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + DMARDs	

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX	Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX	Adalimumab 40 mg hver anden uge + MTX
<b>ORAL Sync: Patienter med utilstrækkeligt respons på DMARD</b>			
N= 147	N= 292	N= 292	Ikke relevant
-0,21	-0,46***	-0,56***	Ikke relevant

\*\*\* p<0,0001, tofacitinib versus placebo + MTX, LS = beregnet ved mindste kvadraters metode, N = antal patienter, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index

Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet ved hjælp af *Short Form Health Survey* (SF-36). Patienter, som fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, oplevede signifikant større forbedringer fra *baseline* sammenlignet med placebogruppen inden for alle 8 områder samt i scorene for fysisk helbred og psykisk helbred ved måned 3 i ORAL Solo, ORAL Scan og ORAL Step. I ORAL Scan blev de gennemsnitlige forbedringer i SF-36 opretholdt til måned 12 hos patienter, der fik tofacitinib.

Forbedring i træthed blev evalueret ved hjælp af *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F)-skemaet ved måned 3 i alle studierne. Patienter, der fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, opnåede signifikant større forbedringer fra *baseline* i træthed sammenlignet med placebo i alle 5 studier. I ORAL Standard og ORAL Scan blev de gennemsnitlige forbedringer i FACIT-F opretholdt til måned 12 hos patienter, der fik tofacitinib.

Forbedring i søvn blev vurderet ved måned 3 i alle studierne ved hjælp af skemaerne *Sleep Problems Index I* og *II* fra studiet *Medical Outcomes Study Sleep (MOS-Sleep)*. Patienter, der fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, opnåede betydeligt større forbedringer fra *baseline* i begge skemaer sammenlignet med placebogruppen i ORAL Sync, ORAL Standard og ORAL Scan. I ORAL Standard og ORAL Scan blev de gennemsnitlige forbedringer i begge skemaer opretholdt til måned 12 hos patienter, der blev behandlet med tofacitinib.

#### Varighed af klinisk respons

Varigheden af effekt blev vurderet ved hjælp af ACR20-, ACR50- og ACR70-responraterne i studier med en varighed på op til to år. Ændringer i gennemsnitlig HAQ-DI og DAS28-4(ESR) blev opretholdt frem til afslutning af studierne i begge tofacitinib-grupper.

Data fra et randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, giver også evidens for vedvarende effekt ved tofacitinib-behandling i op til 5 år og i afsluttede åbne langtids-opfølgingsstudier op til 8 år.

#### Kontrollerede langtidssikkerhedsdata

Studie ORAL Surveillance (A3921133) var et stort (N=4362), randomiseret, aktivt kontrolleret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var mindst 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor (kardiovaskulære risikofaktorer defineres som: Nuværende ryger, diagnose med hypertension, diabetes mellitus, slægtsanamnese med præmatur koronar hjertesygdom, anamnese med koronararteriesygdom, herunder anamnese med revaskularisering, koronar bypass operation, myokardieinfarkt, hjertestop, ustabil angina, akut koronarsyndrom og tilstedeværelsen af ekstraartikulær sygdom associeret med RA, fx knuder, Sjögrens syndrom, anæmi ved kronisk sygdom, lungemanifestationer). Flertallet (mere end 90 %) af de tofacitinibpatienter, som var aktuelle eller tidligere rygere, havde været rygere i mere end 10 år med en medianværdi på henholdsvis 35,0 og 39,0 år som rygere. Patienterne skulle have en stabil dosis methotrexat ved starten af studiet, dosisjustering var tilladt under studiet.

Patienter blev randomiseret til ikke-blindet tofacitinib 10 mg to gange dagligt, tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller en TNF-hæmmer (TNF-hæmmeren var enten etanercept 50 mg én gang om ugen eller adalimumab 40 mg hver fjortende dag) i et forhold på 1:1:1. De co-primære effektmål var adjudikerede maligniteter (ikke NMSC) og adjudikerede større uønskede kardiovaskulære hændelser;



den samlede incidens og statistiske vurdering af effektmålene var blindet. Dette studie var et hændelsesdrevet studie, der også krævede mindst 1500 patienter, der følges i 3 år. Studiebehandlingen med tofacitinib 10 mg to gange dagligt blev stoppet og skiftet til 5 mg to gange dagligt på grund af et dosisafhængigt tegn på venøse tromboemboliske hændelser (VTE). For patienter i denne gruppe, der blev behandlet med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, blev de data, der blev indsamlet før og efter dosisskiftet, analyseret i den oprindeligt randomiserede behandlingsgruppe.

Studiet opfyldte ikke non-inferioritetskriteriet for den primære sammenligning af de kombinerede tofacitinib-doser til TNF-hæmmer, da den øvre grænse for 95 % CI for *hazard ratio* oversteg det præspecificerede non-inferioritetskriterium på 1,8 for ikke-vurderet alvorlige kardiovaskulære hændelser og maligniteter og adjudikerede maligne lidelser, bortset fra NMSC.

Resultaterne for adjudikeret MACE, adjudikerede maligniteter bortset fra NMSC og udvalgte andre hændelser er angivet nedenfor.

*Alvorlige kardiovaskulære hændelser og maligniteter (inklusive myokardieinfarkt) og venøs tromboemboli (VTE)*

Der er set en stigning i ikke-dødeligt myokardieinfarkt hos patienter i behandling med tofacitinib sammenholdt med TNF-hæmmere. En dosisafhængig stigning i antallet af VTE-hændelser sås hos patienter, der blev behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmer (se pkt. 4.4 og 4.8).

**Tabel 14: Incidensrate og *hazard ratio* for alvorlige kardiovaskulære hændelser, myokardieinfarkt og venøs tromboemboli**

	<b>Tofacitinib 5 mg to gange dagligt</b>	<b>Tofacitinib 10 mg to gange dagligt<sup>a</sup></b>	<b>Al tofacitinib<sup>b</sup></b>	<b>TNF-hæmmer (TNFi)</b>
<b>MACE<sup>c</sup></b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
<b>Fatal MI<sup>c</sup></b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95 % CI) vs TNFi	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
<b>Ikke-fatal MI<sup>c</sup></b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
HR (95 % CI) vs TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
<b>VTE<sup>d</sup></b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,33 (0,19, 0,53)	0,70 (0,49, 0,99)	0,51 (0,38, 0,67)	0,20 (0,10, 0,37)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,66 (0,76, 3,63)	3,52 (1,74, 7,12)	2,56 (1,30, 5,05)	
<b>PE<sup>d</sup></b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,17 (0,08, 0,33)	0,50 (0,32, 0,74)	0,33 (0,23, 0,46)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95 % CI) vs TNFi	2,93 (0,79, 10,83)	8,26 (2,49, 27,43)	5,53 (1,70, 18,02)	
<b>DVT<sup>d</sup></b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,21 (0,11, 0,38)	0,31 (0,17, 0,51)	0,26 (0,17, 0,38)	0,14 (0,06, 0,29)

	<b>Tofacitinib 5 mg to gange dagligt</b>	<b>Tofacitinib 10 mg to gange dagligt<sup>a</sup></b>	<b>Al tofacitinib<sup>b</sup></b>	<b>TNF-hæmmer (TNFi)</b>
HR (95 % CI) vs TNFi	1,54 (0,60, 3,97)	2,21 (0,90, 5,43)	1,87 (0,81, 4,30)	

<sup>a</sup> Den gruppe, der blev behandlet med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, omfatter data fra patienter, der blev skiftet fra tofacitinib 10 mg to gange dagligt til tofacitinib 5 mg to gange dagligt som følge af en modifikation af studiet.

<sup>b</sup> Kombineret tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

<sup>c</sup> Baseret på hændelser under behandlingen eller inden for 60 dage efter seponering af behandlingen.

<sup>d</sup> Baseret på hændelser under behandlingen eller inden for 28 dage efter seponering af behandlingen.

Forkortelser: MACCE = alvorlige kardiovaskulære hændelser, MI = myokardieinfarkt, VTE = venøs tromboemboli, PE = lungeemboli, DVT = dyb venetrombose, TNF = tumornekrosefaktor, IR = incidensrate, HR = *hazard ratio*, CI = konfidensinterval, PY = patientår, Inf = uendelig

Følgende prædiktive faktorer for udvikling af myokardieinfarkt (dødelig udgang og ikke-dødelig udgang) blev identificeret ved hjælp af en Multivariat Cox-model med retrospektiv udvælgelse: alder  $\geq 65$  år, mandlig, nuværende eller tidligere ryger, anamnese med diabetes og anamnese med koronararteriesygdom (som omfatter myokardieinfarkt, koronar hjertesygdom, stabil angina pectoris eller koronararterieprocedurer) (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Maligniteter

Der er observeret en stigning i maligniteter, bortset fra NMSC, navnlig lungekræft, lymfom og en stigning i NMSC hos patienter i behandling med tofacitinib sammenholdt med TNF-hæmmere.

**Tabel 15: Incidensrate og *hazard ratio* for maligniteter<sup>a</sup>**

	<b>Tofacitinib 5 mg To gange dagligt</b>	<b>Tofacitinib 10 mg to gange dagligt<sup>b</sup></b>	<b>Al tofacitinib<sup>c</sup></b>	<b>TNF-hæmmer (TNFi)</b>
<b>Maligniteter, bortset fra NMSC</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
<b>Lungekræft</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
<b>Lymfom</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
HR (95 % CI) vs TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
<b>NMSC</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,61 (0,41, 0,86)	0,69 (0,47, 0,96)	0,64 (0,50, 0,82)	0,32 (0,18, 0,52)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,90 (1,04, 3,47)	2,16 (1,19, 3,92)	2,02 (1,17, 3,50)	

<sup>a</sup> For maligniteter bortset fra NMSC, lungekræft og lymfom, baseret på hændelser i forbindelse med behandling eller efter seponering af behandlingen indtil afslutningen af studiet. For NMSC, baseret på hændelser i forbindelse med behandling eller inden for 28 dage efter seponering af behandlingen.

<sup>b</sup> Den gruppe, der fik tofacitinib 10 mg to gange dagligt, omfatter data fra patienter, der blev skiftet fra tofacitinib 10 mg to gange dagligt til tofacitinib 5 mg to gange dagligt som følge af en modifikation af studiet.

<sup>c</sup> Kombineret tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

Forkortelser: NMSC = non-melanom hudkræft, TNF = tumornekrosefaktor, IR = incidensrate, HR = *hazard ratio*, CI = konfidensinterval, PY = patientår

Følgende prædiktive faktorer for udvikling af maligniteter, bortset fra NMSC, blev identificeret ved hjælp af en Multivariat Cox-model med retrospektiv udvælgelse: alder  $\geq 65$  år og nuværende eller tidligere rygning (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Dødelighed

Øget dødelighed blev observeret hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere. Dødelighed var hovedsageligt på grund af kardiovaskulære hændelser, infektioner og maligniteter.

**Tablet 16: Incidensrate og hazard ratio for mortalitet<sup>a</sup>**

	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt	Tofacitinib 10 mg to gange dagligt <sup>b</sup>	Al tofacitinib <sup>c</sup>	TNF-hæmmer (TNFi)
<b>Mortalitet (uanset årsag)</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
<b>Dødelige infektioner</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
<b>Dødelige CV-hændelser</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
<b>Dødelige maligniteter</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95 % CI) vs TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

<sup>a</sup> Baseret på hændelser under behandlingen eller inden for 28 dage efter seponering af behandlingen.

<sup>b</sup> Den gruppe, der fik tofacitinib 10 mg to gange dagligt, omfatter data fra patienter, der blev skiftet fra tofacitinib 10 mg to gange dagligt til tofacitinib 5 mg to gange dagligt som følge af en modifikation af studiet.

<sup>c</sup> Kombineret tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

Forkortelser: TNF = tumornekrosefaktor, IR = incidensrate, HR = hazard ratio, CI = konfidensinterval, PY = patientår, CV = kardiovaskulær, Inf = uendelig

### Psoriasisartrit

Tofacitinib filmovertrukne tableters virkning og sikkerhed blev vurderet i 2 randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier hos voksne patienter med aktiv PsA ( $\geq 3$  hævede og  $\geq 3$  ømme led). Det var påkrævet, at patienterne havde aktiv plaque psoriasis ved screeningsbesøget. De primære effektmål i begge studier var ACR20-responsrate og ændring fra *baseline* i HAQ DI ved måned 3.

I PsA I-studiet (OPAL BROADEN) vurderedes 422 patienter, som tidligere havde haft utilstrækkelig respons (på grund af manglende effekt eller intolerans) på en csDMARD (MTX for 92,7% af patienterne). 32,7% af patienterne i dette studie havde tidligere haft utilstrækkelig respons på  $>1$  csDMARD eller 1 csDMARD og et targeteret syntetisk DMARD (tsDMARD). Tidligere behandling med en TNF-hæmmer var ikke tilladt i OPAL BROADEN. Det var påkrævet, at alle patienter fik 1 samtidig administreret csDMARD. 83,9 % af patienterne fik samtidig administreret MTX, 9,5 % af patienterne fik samtidig administreret sulfasalazin, og 5,7 % af patienterne fik samtidig administreret leflunomid. Medianvarighed af PsA var 3,8 år. Ved *baseline* havde 79,9 % og 56,2 % af patienterne hhv. enthesitis og dactylitis. De patienter, som blev randomiseret til tofacitinib, fik 5 mg 2 gange dagligt eller tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt i 12 måneder. De patienter, som blev randomiseret til placebo, blev på en blindet måde overført til enten tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt eller tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt ved måned 3 og blev behandlet indtil måned 12. De patienter, som blev randomiseret til adalimumab (aktiv kontrolarm), fik 40 mg subkutant hver anden uge i 12 måneder.

I PsA II-studiet (OPAL BEYOND) vurderedes 394 patienter, som var blevet seponeret fra en TNF-hæmmer på grund af manglende virkning eller intolerans. 36,0 % havde tidligere haft utilstrækkelig respons på  $> 1$  biologisk DMARD. Det var påkrævet, at alle patienter fik 1 samtidig administreret csDMARD. 71,6 % af patienterne fik samtidig administreret MTX, 15,7 % af patienterne fik samtidig administreret sulfasalazin og 8,6 % af patienterne fik samtidig administreret leflunomid. Medianvarighed af PsA var 7,5 år. Ved *baseline* havde 80,7 % og 49,2 % af patienterne hhv. enthesitis og dactylitis. De patienter, som blev randomiseret til tofacitinib, fik 5 mg 2 gange dagligt eller tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt i 6 måneder. De patienter, som blev randomiseret til placebo, blev på

en blindet måde overført ved måned 3 til enten tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt eller tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt ved måned 3 og blev behandlet indtil måned 6.

### Tegn og symptomer

Behandling med tofacitinib resulterede i signifikante forbedringer af visse PsA-tegn og symptomer, vurderet i henhold til ACR20 kriterierne sammenlignet med placebo ved måned 3. Effektræsultaterne for de vigtige effektmål er vist i Tabel 17.

**Tabel 17: Andel (%) af patienter med PsA, som opnåede klinisk respons og gennemsnitlig ændring fra baseline i studierne OPAL BROADEN og OPAL BEYOND**

Behandlings gruppe	Konventionel syntetisk DMARD Patienter med utilstrækkeligt respons <sup>a</sup> (TNFi-naive)			TNFi Patienter med utilstrækkeligt respons <sup>b</sup>	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND <sup>c</sup>	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt	Adalimumab 40 mg s.c. en gang hver anden uge	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Måned 3	33 %	50 % <sup>d,*</sup>	52 % <sup>*</sup>	24 %	50 % <sup>d,***</sup>
Måned 6	IR	59 %	64 %	IR	60 %
Måned 12	IR	68 %	60 %	-	-
ACR50					
Måned 3	10 %	28 % <sup>e,**</sup>	33 % <sup>***</sup>	15 %	30 % <sup>e,*</sup>
Måned 6	IR	38 %	42 %	IR	38 %
Måned 12	IR	45 %	41 %	-	-
ACR70					
Måned 3	5 %	17 % <sup>e,*</sup>	19 % <sup>*</sup>	10 %	17 %
Måned 6	IR	18 %	30 %	IR	21 %
Måned 12	IR	23 %	29 %	-	-
ΔLEI <sup>f</sup>					
Måned 3	-0,4	-0,8	-1,1 <sup>*</sup>	-0,5	-1,3 <sup>*</sup>
Måned 6	IR	-1,3	-1,3	IR	-1,5
Måned 12	IR	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS <sup>f</sup>					
Måned 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 <sup>*</sup>
Måned 6	IR	-5,2	-5,4	IR	-6,0
Måned 12	IR	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 <sup>g</sup>					
Måned 3	15 %	43 % <sup>d,***</sup>	39 % <sup>**</sup>	14 %	21 %
Måned 6	IR	46 %	55 %	IR	34 %
Måned 12	IR	56 %	56 %	-	-

\*Nominel  $p \leq 0,05$ ; \*\*Nominel  $p \leq 0,001$ ; \*\*\*Nominel  $p < 0,0001$  for aktiv behandling versus placebo i måned 3. Forkortelser: BSA = legemsoverfladeareal, ΔLEI = ændring fra baseline i Leeds Enthesitis Index, ΔDSS = ændring fra baseline i Dactylitis Severity Score, ACR20/50/70 = American College of Rheumatology  $\geq 20$  %, 50 %, 70 % forbedring, csDMARD = konventionelt syntetisk sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, N = antal randomiserede og behandlede patienter, IR = ikke relevant, da data fra placebobehandling ikke er tilgængelige ud over måned 3 på grund af placebo overført til tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt, s.c. = subkutant, TNFi = tumornekrosefaktorinhibitor; PASI=Psoriasis Area and Severity indeks, PASI75 =  $\geq 75$  % forbedring i PASI.

<sup>a</sup> Utilstrækkelig respons på mindst 1 csDMARD på grund af manglende effekt og/eller intolerans.

<sup>b</sup> Utilstrækkelig respons på mindst 1 TNFi på grund af manglende effekt og/eller intolerans.

<sup>c</sup> OPAL BEYOND havde en varighed på 6 måneder.

<sup>d</sup> Opnået statistisk signifikans globalt ved  $p \leq 0,05$  iht. den forud specificerede trinvis testprocedure.

<sup>e</sup> Opnået statistisk signifikans inden for ACR-serien (ACR50 og ACR70) ved  $p < 0,05$  iht. den forud specificerede trinvis testprocedure.

<sup>f</sup> For patienter med en baseline score  $> 0$ .

<sup>g</sup> For patienter med en baseline BSA på  $\geq 3$  % og PASI  $> 0$ .

Både TNF-hæmmer-naive-patienter og patienter med utilstrækkeligt respons på TNF-hæmmer, som blev behandlet med tofacitinib 5 mg to gange dagligt, havde signifikant højere ACR20-responrater sammenlignet med placebo ved måned 3. En undersøgelse af alder, køn, race, sygdomsaktivitet ved *baseline* og PsA-undertype viste ingen forskel i respons på tofacitinib. Antallet af patienter med arthritis mutilans eller aksial involvering var for lille til at kunne foretage en meningsfuld vurdering. Der blev observeret statistisk signifikante ACR20-responrater med tofacitinib 5 mg to gange dagligt i begge studier så tidligt som i uge 2 (første vurdering efter *baseline*) sammenlignet med placebo.

I OPAL BROADEN-studiet opnåede 26,2 %, 25,5 % og 6,7 % af de patienter, som fik hhv. tofacitinib 5 mg to gange dagligt, adalimumab og placebo, *Minimal Disease Activity* (MDA)-respons (behandlingsforskel mellem tofacitinib 5 mg to gange dagligt og placebo var 19,5 % [95 % CI: 9,9; 29,1]) ved måned 3. I OPAL BEYOND havde 22,9 % og 14,5 % af de patienter, som fik hhv. tofacitinib 5 mg to gange dagligt og placebo, MDA-respons. Dog havde patienter, som fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt, ikke et nominelt statistisk signifikant respons (behandlingsforskel fra placebo 8,4 % [95 % CI: -1,0; 17,8]) ved måned 3).

#### Radiografisk respons

I OPAL BROADEN-studiet blev progression af strukturel ledsade vurderet radiografisk ved hjælp af *van der Heijde modified Total Sharp Score* (mTSS), og procentdelen af patienter med radiografisk progression (mTSS-stigning fra *baseline* på mere end 0,5) blev vurderet ved måned 12. Ved måned 12 havde 96 % og 98 % af de patienter, som fik hhv. Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt og adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge, ingen radiografisk progression (mTSS-stigning fra *baseline* på mindre end eller lig med 0,5).

#### Fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet

Forbedring i fysisk funktion blev vurderet ved hjælp af HAQ-DI. Patienter, som fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt, havde en større forbedring ( $p < 0,05$ ) fra *baseline* i fysisk funktion sammenlignet med placebo ved måned 3 (se Tabel 18).

**Tabel 18: Ændring fra *baseline* i HAQ-DI i PsA-studierne OPAL BROADEN og OPAL BEYOND**

Behandlings-gruppe	Mindste kvadraters gennemsnitlige ændring fra <i>baseline</i> i HAQ-DI				
	Konventionel syntetisk DMARD Patienter med utilstrækkeligt respons <sup>a</sup> (TNFi-naive)			TNFi Patienter med utilstrækkeligt respons <sup>b</sup>	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt	Adalimumab 40 mg s.c. en gang hver anden uge	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt
N	104	107	106	131	129
Måned 3	-0,18	-0,35 <sup>c,*</sup>	-0,38 <sup>*</sup>	-0,14	-0,39 <sup>c,***</sup>
Måned 6	IR	-0,45	-0,43	IR	-0,44
Måned 12	IR	-0,54	-0,45	IR	IR

\* Nominel  $p \leq 0,05$ ; \*\*\* Nominel  $p < 0,0001$  for aktiv behandling *versus* placebo ved måned 3.

Forkortelser: DMARD = sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, IR = ikke relevant, N = samlet antal patienter i den statistiske analyse, s.c. = subkutant, TNFi = tumornekrosefaktorinhibitor.

<sup>a</sup> Utilstrækkeligt respons på mindst én konventionelt syntetisk DMARD (csDMARD) på grund af manglende effekt og/eller intolerans.

<sup>b</sup> Utilstrækkeligt respons på mindst én TNF-hæmmer (TNFi) på grund af manglende effekt og/eller intolerans.

<sup>c</sup> Opnåede statistisk signifikans globalt ved  $p \leq 0,05$  iht. den forud specificerede trinvis testprocedure.

HAQ-DI-responraten (respons defineres som et fald fra *baseline* på  $\geq 0,35$ ) ved måned 3 i studierne OPAL BROADEN og OPAL BEYOND var på hhv. 53 % og 50 % hos patienter, som fik tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt, hhv. 31 % og 28 % hos patienter, som fik placebo, og 53 % hos patienter, som fik adalimumab 40 mg subkutant en gang hver anden uge (kun OPAL BROADEN).

Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet ved hjælp af SF-36v2-skemaet, og fatigue blev vurderet ved hjælp af FACIT-F-skemaet. Patienter, der fik tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt, opnåede en større forbedring i fysisk funktion fra *baseline* sammenlignet med placebo i SF-36v2, i den sammenlagte SF-36v2-score og i FACIT-F-score ved måned 3 i OPAL BROADEN- og OPAL BEYOND (nominel  $p < 0,05$ ). Forbedringerne fra *baseline* i SF-36v2 og FACIT-F var opretholdt ved måned 6 (OPAL BROADEN og OPAL BEYOND) og måned 12 (OPAL BROADEN).

Patienter, som fik tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt, havde en større forbedring af artritmerter (målt på en 0-100 visuel analog skala) fra *baseline* i uge 2 (første vurdering efter *baseline*) til måned 3 sammenlignet med placebo i studierne OPAL BROADEN- og OPAL BEYOND (nominel  $p \leq 0,05$ ).

#### Ankyloserende spondylitis

Det kliniske udviklingsprogram til vurdering af virkningen og sikkerheden af tofacitinib omfattede et bekræftende, placebokontrolleret studie (AS-I-studiet). AS-I-studiet var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, 48-ugers, klinisk behandlingsstudie med 269 voksne patienter, der udviste utilstrækkeligt respons (utilstrækkeligt klinisk respons eller intolerance) over for mindst to NSAID'er. Patienterne blev randomiseret og behandlet med 5 mg tofacitinib to gange dagligt eller placebo i 16 uger med blindet behandling, hvorefter alle blev flyttet til 5 mg tofacitinib to gange dagligt i yderligere 32 uger. Patienterne havde aktiv sygdom i henhold til definitioner i både *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) og score for rygsmerte (BASDAI-spørgsmål 2), der var mere end eller lig med 4 på trods af behandling med non-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID), kortikosteroid eller DMARD.

Ca. 7 % og 21 % af patienterne fik samtidigt henholdsvis methotrexat eller sulfasalazin fra *baseline* til uge 16. Patienterne fik lov at få en stabil, lav dosis orale kortikosteroider (modtaget af 8,6 %) og/eller NSAID'er (modtaget af 81,8 %) fra *baseline* til uge 48. 22 % af patienterne viste utilstrækkeligt respons på 1 eller 2 TNF-hæmmere. Det primære endepunkt var at vurdere den andel af patienter, der opnåede et ASAS20-respons ved uge 16.

#### Klinisk respons

Patienter behandlet med 5 mg tofacitinib to gange dagligt opnåede større forbedringer i deres ASAS20- og ASAS40-respons sammenlignet med placebo ved uge 16 (Tabel 19). Responserne blev opretholdt fra uge 16 til og med uge 48 hos patienter, der fik 5 mg tofacitinib to gange dagligt.

**Tabel 19: ASAS20- og ASAS40-respons ved uge 16, AS-I-studiet**

	Placebo (N=136)	5 mg tofacitinib 2x dagligt (N=133)	Forskel fra placebo (95 % CI)
ASAS20-respons*, %	29	56	27 (16, 38)**
ASAS40-respons*, %	13	41	28 (18; 38)**

\* Type I fejlkontrolleret.

\*\*  $p < 0,0001$ .

Virksomheden af tofacitinib blev påvist hos bDMARD-naive og TNF-utilstrækkelige respondenter (IR)/bDMARD-erfarne (non-IR) patienter (Tabel 20).

**Tabel 20. ASAS20- og ASAS40-respons (%) på basis af behandlingshistorik ved uge 16, AS-I-studiet**

Forudgående behandlings- historik	Effektendepunkt					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	5 mg tofacitinib 2x dagligt N	Forskel fra placebo (95 % CI)	Placebo N	5 mg tofacitinib 2x dagligt N	Forskel fra placebo (95 % CI)
bDMARD-naive	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)

Forudgående behandlings-historik	Effektendepunkt					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	5 mg tofacitinib 2x dagligt N	Forskel fra placebo (95 % CI)	Placebo N	5 mg tofacitinib 2x dagligt N	Forskel fra placebo (95 % CI)
Brug af TNFi-IR eller bDMARD (non-IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = En forbedring i forhold til *baseline* på  $\geq 20\%$  og  $\geq 1$  enhedsforøgelse inden for mindst 3 domæner på en skala fra 0 til 10 og ingen forværring på  $\geq 20\%$  og  $\geq 1$  enhed inden for det resterende domæne; ASAS40 = En forbedring i forhold til *baseline* på  $\geq 40\%$  og  $\geq 2$  enheder inden for mindst 3 domæner på en skala fra 0 til 10 og overhovedet ingen forværring inden for det resterende domæne; bDMARD = biologisk sygdomsmodificerende antireumatikum; CI = konfidensinterval; non-IR = ikke-utilstrækkeligt respons; TNFi-IR = utilstrækkeligt respons på tumornekrosefaktorhæmmer.

Forbedringerne i komponenterne for ASAS-responset og andre mål for sygdomsaktivitet var højere for 5 mg tofacitinib to gange dagligt sammenlignet med placebo ved uge 16, som vist i Tabel 21. Forbedringerne blev opretholdt fra uge 16 til og med uge 48 hos patienter, der fik 5 mg tofacitinib to gange dagligt.

**Tabel 21: ASAS-komponenter og andre mål for sygdomsaktivitet ved uge 16, AS-I-studiet**

	Placebo (N=136)		5 mg tofacitinib 2x dagligt (N=133)		Forskel fra placebo (95 % CI)
	<i>Baseline</i> (gennemsnit )	Uge 16 (LSM- ændring fra <i>baseline</i> )	<i>Baseline</i> (gennemsnit)	Uge 16 (LSM- ændring fra <i>baseline</i> )	
ASAS-komponenter					
– Patient Global Assessment of Disease Activity (0-10) <sup>a,*</sup>	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07, -1,05)**
– Rygsmerter i alt (0-10) <sup>a,*</sup>	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10, -1,14)**
– BASFI (0-10) <sup>b,*</sup>	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66, -0,80)**
– Inflammation (0-10) <sup>c,*</sup>	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18, -1,25)**
BASDAI-score <sup>d</sup>	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88, -1,00)**
BASMI <sup>e,*</sup>	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67, -0,37)**
hsCRP <sup>f,*</sup> (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20, -0,72)**
ASDAScrp <sup>g,*</sup>	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16, -0,79)**

\* Type I fejlkontrolleret.

\*\*  $p < 0,0001$ .

<sup>a</sup> Målt på en numerisk skala, hvor 0 = ikke aktiv eller ingen smerter, 10 = meget aktiv eller meget svære smerter.

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index målt på en numerisk skala, hvor 0 = nemt og 10 = umuligt.

<sup>c</sup> Inflammation er gennemsnittet af to patientindberettede selvurderinger af stivhed i BASDAI.

<sup>d</sup> Samlet score på Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

<sup>e</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

<sup>f</sup> Højsensitivt C-reaktivt protein.

<sup>g</sup> Aktivitetsscore for ankyloserende spondylitis med C-reaktivt protein.

LSM = mindste kvadraters gennemsnit (least squares mean)

### Andre helbredsrelaterede resultater

Patienter behandlet med 5 mg tofacitinib to gange dagligt opnåede større forbedringer i forhold til *baseline* ifølge *Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)* (-4,0 vs. -2,0) og *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)*-totalscore (6,5 vs. 3,1) sammenlignet med placebobehandlede patienter ved uge 16 ( $p < 0,001$ ). Patienter behandlet med 5 mg tofacitinib to gange dagligt opnåede konsekvent større forbedringer i forhold til *baseline* i *Short Form Health Survey* version 2 (SF-36v2) for domænet fysisk komponentoversigt (PCS) sammenlignet med placebobehandlede patienter ved uge 16.

### *Ulcerativ colitis*

Virkingen og sikkerheden af tofacitinib filmovertrukne tabletter til behandlingen af voksne patienter med moderat til svær aktiv UC (Mayo-score 6 til 12 med endoskopisk subscore  $\geq 2$  og rektal blødnings-subscore  $\geq 1$ ) blev vurderet i 3 multicenter, dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede studier: 2 identiske induktionsstudier (OCTAVE Induction 1 og OCTAVE Induction 2) efterfulgt af ét vedligeholdelsesstudie (OCTAVE Sustain). Mindst én konventionel behandling var mislykkedes for de inkluderede patienter, herunder kortikosteroider, immunomodulatorer og/eller en TNF-hæmmer. Samtidige, stabile doser med orale aminosalicylater og kortikosteroider (prednison eller tilsvarende daglig dosis op til 25 mg) var tilladt med nedtrapning af kortikosteroider til obligatorisk seponering inden for 15 uger fra inklusionen i vedligeholdelsesstudiet. Tofacitinib blev givet som monoterapi (dvs. uden samtidig anvendelse af biologiske lægemidler og immunosuppressiva) mod UC.

Tabel 22 indeholder yderligere vigtige oplysninger om studiedesign og populationsegenskaber.

**Tabel 22: Kliniske fase 3-studier med tofacitinib i doser på 5 mg og 10 mg to gange dagligt hos patienter med UC**

	<b>OCTAVE Induction 1</b>	<b>OCTAVE Induction 2</b>	<b>OCTAVE Sustain</b>
<b>Behandlingsgrupper (Randomiseringsratio)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg to gange dagligt placebo (4:1)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg to gange dagligt placebo (4:1)</b>	<b>Tofacitinib 5 mg to gange dagligt Tofacitinib 10 mg to gange dagligt placebo (1:1:1)</b>
Antal inkluderede patienter	598	541	593
Studiets varighed	8 uger	8 uger	52 uger
Primært effektmål	Remission	Remission	Remission
Vigtige, sekundære effektmål	Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden	Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden	Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden  Vedvarende kortikosteroidfri remission hos patienter i remission ved <i>baseline</i>
Tidligere TNFi-svigt	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Tidligere kortikosteroid-svigt	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Tidligere immunosuppressiva-svigt	74,1 %	69,5 %	69,6 %
<i>Baseline</i> anvendelse af kortikosteroider	45,5 %	46,8 %	50,3 %

Forkortelser: TNFi = Tumornekrosefaktorhæmmer (Tumour necrosis factor inhibitor); UC = Ulcerativ colitis.



Endvidere blev tofacitinibs sikkerhed og effekt vurderet i et åbent, langvarigt forlængelsesstudie (OCTAVE Open). Patienter, der fuldførte ét af induktionsstudierne (OCTAVE Induction 1 eller OCTAVE Induction 2), men ikke opnåede klinisk respons, eller patienter, der fuldførte eller udgik tidligt pga. behandlingssvigt i vedligeholdelsesstudiet (OCTAVE Sustain), var egnede til OCTAVE Open. Patienter fra OCTAVE Induction 1 eller OCTAVE Induction 2, der ikke opnåede klinisk respons efter 8 uger i OCTAVE Open, skulle udgå af OCTAVE Open. Nedtrækning af kortikosteroider var også påkrævet ved inklusionen i OCTAVE Open.

#### Induktionseffektdata (OCTAVE Induction 1 og OCTAVE Induction 2)

Det primære effektmål for OCTAVE Induction 1 og OCTAVE Induction 2 var andelen af patienter i remission ved uge 8, og det vigtige, sekundære effektmål var andelen af patienter med forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden ved uge 8. Remission blev defineret som klinisk remission (en samlet Mayo-score  $\leq 2$  uden nogen individuel subscore  $> 1$ ) og en subscore for rektal blødning på 0. Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden blev defineret som en endoskopisk subscore på 0 eller 1.

En signifikant større andel af patienter behandlet med tofacitinib 10 mg to gange dagligt opnåede remission, forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden og klinisk respons ved uge 8 sammenlignet med placebo i begge studier som vist i Tabel 23.

Effektresultaterne baseret på de endoskopiske vurderinger på studiecentrene var konsistente med resultaterne baseret på de centrale endoskopivurderinger.

**Tabel 23: Andelen af patienter, der opfylder effektmål ved uge 8 (OCTAVE Induction 1-studiet og OCTAVE Induction 2-studiet)**

Effektmål	OCTAVE Induction 1-studiet			
	Central endoskopivurdering		Lokal endoskopivurdering	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg to gange dagligt	Placebo	Tofacitinib 10 mg to gange dagligt
	N=122	N=476	N=122	N=476
Remission <sup>a</sup>	8,2 %	18,5 % <sup>‡</sup>	11,5 %	24,8 % <sup>‡</sup>
Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden <sup>b</sup>	15,6 %	31,3 % <sup>†</sup>	23,0 %	42,4 %*
Normalisering af endoskopisk udseende af slimhinden <sup>c</sup>	1,6 %	6,7 % <sup>‡</sup>	2,5 %	10,9 % <sup>‡</sup>
Klinisk respons <sup>d</sup>	32,8 %	59,9 %*	34,4 %	60,7 %*
Effektmål	OCTAVE Induction 2-studiet			
	Central endoskopivurdering		Lokal endoskopivurdering	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg to gange dagligt	Placebo	Tofacitinib 10 mg to gange dagligt
	N=112	N=429	N=112	N=429
Remission <sup>a</sup>	3,6 %	16,6 % <sup>†</sup>	5,4 %	20,7 % <sup>†</sup>
Forbedring af endoskopisk visning af slimhinderne <sup>b</sup>	11,6 %	28,4 % <sup>†</sup>	15,2 %	36,4 %*
Normalisering af endoskopisk udseende af slimhinden <sup>c</sup>	1,8 %	7,0 % <sup>‡</sup>	0,0 %	9,1 % <sup>‡</sup>
Klinisk respons <sup>d</sup>	28,6 %	55,0 %*	29,5 %	58,0 %*

\* p<0,0001; † p<0,001; ‡ p<0,05.

N = Antallet af patienter i analysesættet.

<sup>a</sup>. Primært effektmål: Remission blev defineret som klinisk remission (en Mayo-score  $\leq 2$  uden nogen individuel subscore  $> 1$ ) og en subscore for rektal blødning på 0.

- b. Vigtigt, sekundært effektmål: Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden blev defineret som en Mayo-endoskopisk subscore på 0 (normal eller inaktiv sygdom) eller 1 (erythema, nedsat vaskulært mønster).
- c. Normalisering af endoskopisk udseende af slimhinden blev defineret som en Mayo-endoskopisk subscore på 0.
- d. Klinisk respons blev defineret som en reduktion af Mayscoren i forhold til *baseline* på  $\geq 3$  point og  $\geq 30\%$ , med en ledsagende reduktion af subscoren for rektal blødning på  $\geq 1$  point eller en absolut subscore for rektal blødning på 0 eller 1.

I begge undergrupper af patienter med eller uden tidligere svigt af TNF-hæmmer opnåede en større andel af patienter, der blev behandlet med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, remission og forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden ved uge 8 sammenlignet med placebo. Denne behandlingsforskel var konsistent mellem de to undergrupper (Tabel 24).

**Tabel 24. Andel af patienter, der opfylder primære og vigtige, sekundære effektmål ved uge 8 efter TNF-hæmmer-behandlingsundergrupper (OCTAVE Induction 1-studiet og OCTAVE Induction 2-studiet, central endoskopivurdering)**

OCTAVE Induction 1-studiet		
Effektmål	Placebo N=122	Tofacitinib 10 mg to gange dagligt N=476
Remission <sup>a</sup>		
Med tidligere svigt af TNF-hæmmer	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Uden tidligere svigt af TNF-hæmmer <sup>b</sup>	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden <sup>c</sup>		
Med tidligere svigt af TNF-hæmmer	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Uden tidligere svigt af TNF-hæmmer <sup>b</sup>	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)
OCTAVE Induction 2-studiet		
Effektmål	Placebo N=112	Tofacitinib 10 mg to gange dagligt N=429
Remission <sup>a</sup>		
Med tidligere svigt af TNF-hæmmer	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
Uden tidligere svigt af TNF-hæmmer <sup>b</sup>	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden <sup>c</sup>		
Med tidligere svigt af TNF-hæmmer	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
Uden tidligere svigt af TNF-hæmmer <sup>b</sup>	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

TNF = Tumornekrosefaktor, N = Antallet af patienter i analysesættet.

- a. Remission blev defineret som klinisk remission (en Mayo-score  $\leq 2$  uden nogen individuel subscore  $> 1$ ) og en subscore for rektal blødning på 0.
- b. Omfattede TNF-hæmmer-naive patienter
- c. Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden blev defineret som en Mayo-endoskopisk subscore på 0 (normal eller inaktiv sygdom) eller 1 (erythema, nedsat vaskulært mønster).

Så tidligt som ved det tidligst planlagte studiebesøg i uge 2 og ved hvert efterfølgende besøg blev der observeret signifikante forskelle mellem tofacitinib 10 mg to gange dagligt og placebo i ændringen fra *baseline*, hvad angår rektal blødning og afføringshyppighed og partiel Mayo-score.

#### Vedligeholdelse (OCTAVE Sustain)

Patienter, der fuldførte 8 uger i ét af induktionsstudierne og opnåede klinisk respons, blev randomiseret igen til OCTAVE Sustain; 179 ud af 593 (30,2 %) patienter var i remission ved *baseline* for OCTAVE Sustain.

Det primære effektmål i OCTAVE Sustain var andelen af patienter i remission ved uge 52. De to vigtige, sekundære effektmål var andelen af patienter med forbedring af det endoskopiske udseende ved uge 52, og andelen af patienter med vedligeholdt kortikosteroidfri remission både ved uge 24 og uge 52 hos patienter i remission ved *baseline* for OCTAVE Sustain.

En signifikant større andel af patienter i begge behandlingsgrupper, tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt, opnåede de følgende effektmål ved uge 52 sammenlignet med placebo: remission, forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden, normalisering af endoskopisk udseende af slimhinden, opretholdelse af klinisk respons, remission hos patienter i remission ved *baseline* og opretholdt kortikosteroidfri remission både ved uge 24 og uge 52 hos patienter i remission ved *baseline*, som vist i Tabel 25.

**Tabel 25: Andel af patienter, der opfylder effektmål ved uge 52 (OCTAVE Sustain)**

Effektmål	Central endoskopivurdering			Lokal endoskopivurdering		
	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt N=198	Tofacitinib 10 mg to gange dagligt N=197	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt N=198	Tofacitinib 10 mg to gange dagligt N=197
Remission <sup>a</sup>	11,1 %	34,3 %*	40,6 %*	13,1 %	39,4 %*	47,7 %*
Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinderne <sup>b</sup>	13,1 %	37,4 %*	45,7 %*	15,7 %	44,9 %*	53,8 %*
Normalisering af endoskopisk udseende af slimhinden <sup>c</sup>	4,0 %	14,6 %**	16,8 %*	5,6 %	22,2 %*	29,4 %*
Opretholdelse af klinisk respons <sup>d</sup>	20,2 %	51,5 %*	61,9 %*	20,7 %	51,0 %*	61,4 %*
Remission hos patienter i remission ved <i>baseline</i> <sup>a,f</sup>	10,2 %	46,2 %*	56,4 %*	11,9 %	50,8 %*	65,5 %*
Opretholdt kortikosteroidfri remission både ved uge 24 og uge 52 hos patienter i remission ved <i>baseline</i> <sup>e,f</sup>	5,1 %	35,4 %*	47,3 %*	11,9 %	47,7 %*	58,2 %*
Kortikosteroidfri remission hos patienter, der tager kortikosteroider ved <i>baseline</i> <sup>a,g</sup>	10,9 %	27,7 % <sup>†</sup>	27,6 % <sup>†</sup>	13,9 %	32,7 % <sup>†</sup>	31,0 % <sup>†</sup>

\* p<0,0001; \*\*p<0,001; †p<0,05 for XELJANZ *versus* placebo.

N = Antallet af patienter i analysesættet.

a. Remission blev defineret som klinisk remission (en Mayo-score ≤ 2 uden nogen individuel subscore > 1) og en subscore for rektal blødning på 0.

b. Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden blev defineret som en Mayo-endoskopisk subscore på 0 (normal eller inaktiv sygdom) eller 1 (erythema, nedsat vaskulært mønster).

c. Normalisering af endoskopisk udseende af slimhinden blev defineret som en Mayo-endoskopisk subscore på 0.

d. Opretholdelse af klinisk respons blev defineret ud fra en reduktion i induktionsstudiets (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) *baseline* Mayo-score på ≥ 3 point og ≥ 30 %, med en ledsagende reduktion i subscoren for rektal blødning på ≥ 1 point eller en subscore for rektal blødning på 0 eller 1. Patienter skulle have klinisk respons ved *baseline* i vedligeholdelsesstudiet OCTAVE Sustain.

e. Opretholdt kortikosteroidfri remission blev defineret som værende i remission uden at tage kortikosteroider i mindst 4 uger før besøget i både uge 24 og 52.

<sup>f</sup> N=59 for placebo, N=65 for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, N=55 for tofacitinib 10 mg to gange dagligt.  
<sup>g</sup> N=101 for placebo, N=101 for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, N=87 for tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

I begge undergrupper af patienter med eller uden tidligere svigt af TNF-hæmmer, opnåede en større andel af patienter, der blev behandlet med enten tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller tofacitinib 10 mg to gange dagligt, de følgende effektmål ved uge 52 for OCTAVE Sustain sammenlignet med placebo: remission, forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden, eller opretholdt kortikosteroidfri remission både ved uge 24 og uge 52 hos patienter i remission ved *baseline* (Tabel 26). Denne behandlingsforskel fra placebo var ens for både tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt i undergruppen af patienter uden tidligere svigt af TNF-hæmmer. I undergruppen af patienter med tidligere svigt af TNF-hæmmer var den observerede behandlingsforskel fra placebo numerisk større for tofacitinib 10 mg to gange dagligt i forhold til tofacitinib 5 mg to gange dagligt med 9,7 til 16,7 procentpoint på tværs af de primære og vigtige, sekundære effektmål.

**Tabel 26: Andel af patienter, der opfylder primære og vigtige, sekundære effektmål ved uge 52 efter TNF-hæmmer-behandlingsundergruppe (OCTAVE Sustain, central endoskopivurdering)**

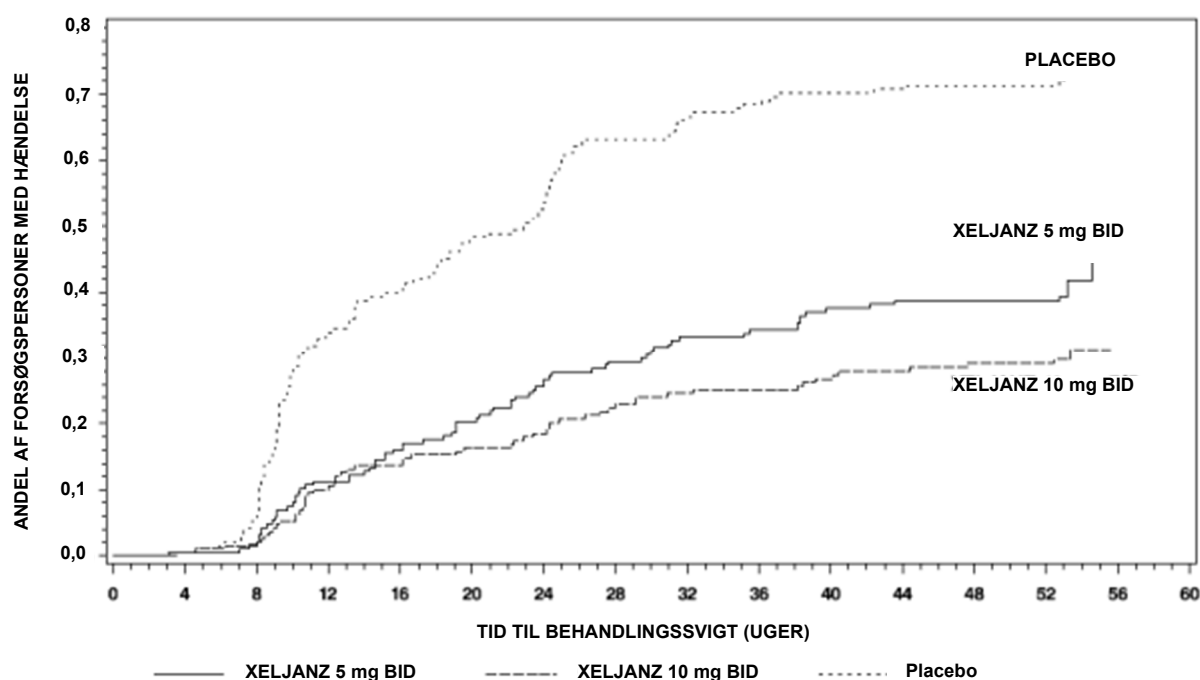
Effektmål	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt N=198	Tofacitinib 10 mg to gange dagligt N=197
Remission <sup>a</sup>			
Med tidligere svigt af TNF-hæmmer	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Uden tidligere svigt af TNF-hæmmer <sup>b</sup>	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden <sup>c</sup>			
Med tidligere svigt af TNF-hæmmer	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)
Uden tidligere svigt af TNF-hæmmer <sup>b</sup>	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
Opretholdt kortikosteroidfri remission både ved uge 24 og uge 52 hos patienter i remission ved <i>baseline</i> <sup>d</sup>			
Med tidligere svigt af TNF-hæmmer	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
Uden tidligere svigt af TNF-hæmmer <sup>b</sup>	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)

TNF = Tumornekrosefaktor, N = Antallet af patienter i analysesættet.

- <sup>a</sup> Remission blev defineret som klinisk remission (en Mayo-score  $\leq$  2 uden nogen individuel subscore  $>$  1) og en subscore for rektal blødning på 0.  
<sup>b</sup> Omfattede TNF-hæmmer-naive patienter.  
<sup>c</sup> Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden blev defineret som en Mayo-endoskopisk subscore på 0 (normal eller inaktiv sygdom) eller 1 (erythema, nedsat vaskulært mønster).  
<sup>d</sup> Opretholdt kortikosteroidfri remission blev defineret som værende i remission uden at tage kortikosteroider i mindst 4 uger før besøget i både uge 24 og 52.

Andelen af patienter i begge tofacitinib-grupper, der havde behandlingssvigt, var lavere sammenlignet med placebo ved hvert tidspunkt så tidligt som ved uge 8, det første tidspunkt, hvor behandlingssvigt blev vurderet, som vist på Figur 2.

**Figur 2. Tid til behandlingssvigt i vedligeholdelsesstudiet OCTAVE Sustain (Kaplan-Meierkurver)**



$p < 0,0001$  for tofacitinib 5 mg to gange dagligt *versus* placebo.

$p < 0,0001$  for tofacitinib 10 mg to gange dagligt *versus* placebo.

BID = To gange dagligt.

Behandlingssvigt blev defineret som en stigning i Mayo-scoren på  $\geq 3$  point fra vedligeholdelsesstudiets *baseline*, ledsaget af en stigning i subscoren for rektal blødning med  $\geq 1$  punkt og en stigning i den endoskopiske subscore på  $\geq 1$  point, hvilket giver en absolut endoskopisk subscore på  $\geq 2$  efter en minimumsbehandling på 8 uger i studiet.

#### Sundhedsrelaterede og livskvalitetsresultater

Tofacitinib 10 mg to gange dagligt udviste en større forbedring i forhold til *baseline* sammenlignet med placebo i scorene for den fysiske komponentoversigt (PCS) og den mentale komponentoversigt (MCS) og i alle 8 domæner af SF-36 i induktionsstudierne (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). I vedligeholdelsesstudiet (OCTAVE Sustain), udviste tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller tofacitinib 10 mg to gange dagligt en større forbedringsopretholdelse sammenlignet med placebo i PCS- og MCS-scorene og i alle 8 domæner af SF-36 ved uge 24 og uge 52.

Tofacitinib 10 mg to gange dagligt udviste en større forbedring i forhold til *baseline* sammenlignet med placebo ved uge 8 i den samlede score og alle 4 domænescorer for spørgeskemaet Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) (tarmsymptomer, systemisk funktion, emotionel funktion og social funktion) i induktionsstudierne (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). I vedligeholdelsesstudiet (OCTAVE Sustain), påviste tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller tofacitinib 10 mg to gange dagligt en større forbedringsopretholdelse sammenlignet med placebo i den samlede score og alle 4 domænescorer for IBDQ ved uge 24 og uge 52.

Der blev også observeret forbedringer i EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) og forskellige domæner for spørgeskemaet Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-UC) i både induktions- og vedligeholdelsesstudierne sammenlignet med placebo.

#### Åbent forlængelsesstudie (OCTAVE Open)

Patienter, der ikke opnåede klinisk respons i et af induktionsstudierne (OCTAVE Induction 1 eller OCTAVE Induction 2) efter 8 uger med XEJLANZ 10 mg to gange dagligt, fik lov til at indgå i et åbent forlængelsesstudie (OCTAVE Open). Efter yderligere 8 uger med XEJLANZ 10 mg to gange dagligt i OCTAVE Open opnåede 53 % (154/293) patienter klinisk respons, og 14 % (42/293) patienter opnåede remission.

Patienter, der opnåede klinisk respons i ét af induktionsstudierne (OCTAVE Induction 1 eller OCTAVE Induction 2) med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, men oplevede behandlingssvigt efter, at deres dosis blev reduceret til tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller efter behandlingsafbrydelse i OCTAVE Sustain (dvs. blev randomiseret til placebo), fik deres dosis øget til tofacitinib 10 mg to gange dagligt i OCTAVE Open. Efter 8 uger på tofacitinib 10 mg to gange dagligt i OCTAVE Open, blev remission opnået hos 35 % (20/58) patienter, der fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt i OCTAVE Sustain og 40 % (40/99) patienter med dosisafbrydelse i OCTAVE Sustain. Efter 12 måneder i OCTAVE Open opnåede henholdsvis 52 % (25/48) og 45 % (37/83) af disse patienter remission.

Efter 12 måneder med OCTAVE Open-studiet forblev 74 % (48/65) af patienterne, der opnåede remission ved studiet OCTAVE Sustain afslutning på enten tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller tofacitinib 10 mg to gange dagligt endvidere i remission, mens de fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med tofacitinib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i andre sjældne typer med juvenil idiopatisk artrit og med ulcerativ colitis (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og juvenil PsA*

Tofacitinib fase 3-programmet for JIA bestod af et afsluttet fase 3-studie (JIA-I-studiet [A3921104]) og et igangværende langsigtet forlængelsesstudie (LTE) (A3921145). De efterfølgende JIA-undergrupper blev inkluderet i disse studier: patienter med enten RF+ eller RF- polyartrit, udvidet oligoartrit, eller systemisk JIA med aktiv artrit og ingen aktuelle systemiske symptomer (betegnet pJIA-datasæt) og to separate undergrupper af patienter med juvenil PsA og enthesitis-relateret artrit (ERA). pJIA-effektpopulationen inkluderer dog kun de undergrupper, der har enten RF+ eller RF- polyartrit eller udvidet oligoartrit. Der er set inkonklusive resultater i undergruppen af patienter med systemisk JIA med aktiv artrit og ingen aktuelle systemiske symptomer. Patienter med juvenil PsA er inkluderet som en separate undergruppe. ERA-patienter er ikke inkluderet i effektivitetsanalysen.

Alle egnede patienter i JIA-I-studiet modtog tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt eller tofacitinib oral opløsning, vægtbaseret ækvivalent, to gange dagligt i 18 uger (indkøringsfase). Patienter, der opnåede mindst ét JIA ACR30-respons ved afslutningen af den åbne fase, blev randomiseret (1:1) til enten aktiv tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter eller tofacitinib oral opløsning, eller placebo i den 26-ugers dobbeltblinde, placebokontrollerede fase. Patienter, der ikke opnåede et JIA ACR30-respons ved afslutningen af den åbne indkøringsfase eller oplevede en enkelt episode af sygdomsopblussen, på et hvilket som helst tidspunkt, udgik af forsøget. I alt 225 patienter blev inkluderet i den åbne indkøringsfase. Af disse var 173 (76,9 %) patienter egnede til randomisering ind i den dobbeltblinde fase til at få enten aktiv tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter eller tofacitinib oral opløsning, vægtbaseret ækvivalent, to gange dagligt (n=88) eller placebo (n=85). Der var 58 (65,9 %) patienter i tofacitinib-gruppen og 58 (68,2 %) patienter i placebogruppen, der tog MTX under den dobbeltblinde fase, hvilket var tilladt, men ikke påkrævet i henhold til protokollen.

133 patienter med pJIA [RF+ eller RF- polyartrit og udvidet oligoartrit] og 15 patienter med juvenil PsA blev randomiseret ind i den dobbeltblinde fase af studiet og inkluderet i de effektivitetsanalyser, der er vist nedenfor.

### *Tegn og symptomer*

En betydeligt mindre andel af de patienter med pJIA i JIA-I-studiet, som blev behandlet med tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt eller med tofacitinib oral opløsning, vægtbaseret ækvivalent, to gange dagligt, havde opblussen i uge 44 sammenlignet med patienter, der blev behandlet med placebo. En betydeligt større andel af patienter med pJIA, der blev behandlet med tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter eller tofacitinib oral opløsning, opnåede JIA-respons ACR30, -50 og -70 sammenlignet med patienter, der blev behandlet med placebo i uge 44 (Tabel 27).

Forekomsten af sygdomsopblussen og JIA ACR30/50/70-resultater var gunstige for tofacitinib 5 mg to gange dagligt i forhold til placebo for både RF+ polyartrit, RF- polyartrit, udvidet oligoartrit og jPsA JIA-undertyperne og var i overensstemmelse med resultaterne for den samlede studiepopulation. Forekomsten af sygdomsopblussen og JIA ACR30/50/70-resultater var gunstige for tofacitinib 5 mg to gange dagligt i forhold til placebo for pJIA-patienter, der modtog tofacitinib 5 mg to gange dagligt med samtidig brug af MTX på dag 1 [n=101 (76 %)] og dem, der var på tofacitinib monoterapi [n=32 (24 %)]. Derudover var forekomsten af sygdomsopblussen og JIA ACR30/50/70-resultaterne også gunstige over for tofacitinib 5 mg to gange dagligt sammenlignet med placebo for pJIA-patienter, der tidligere var blevet behandlet med bDMARDs [n=39 (29 %)], og dem, der var bDMARD-naive [n=94 (71 %)].

I JIA-I-studiet i uge 2 i den åbne indkøringsfase var JIA ACR30-responset hos patienter med pJIA 45,03 %.

**Tabel 27: Primære og sekundære effekt endemål hos patienter med pJIA i uge 44\* i JIA-I-studiet (alle p-værdier < 0,05).**

<b>Primære endemål (Type 1 fejl kontrolleret)</b>	<b>Behandlingsgruppe</b>	<b>Hyppeghed for forekomst</b>	<b>Forskel (%) fra placebo (95 % CI)</b>
Forekomst af sygdomsopblussen	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt (N=67)	28 %	-24,7 (-40,8, -8,5)
	Placebo (N=66)	53 %	
<b>Sekundære endemål (Type 1 fejl kontrolleret)</b>	<b>Behandlingsgruppe</b>	<b>Responsrate</b>	<b>Forskel (%) fra placebo (95 % CI)</b>
JIA ACR30	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt (N=67)	72 %	24,7 (8,50, 40,8)
	Placebo (N=66)	47 %	
JIA ACR50	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt (N=67)	67 %	20,2 (3,72, 36,7)
	Placebo (N=66)	47 %	
JIA ACR70	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt (N=67)	55 %	17,4 (0,65, 34,0)
	Placebo (N=66)	38 %	
<b>Sekundært effekt mål (Type 1- fejl kontrolleret)</b>	<b>Behandlingsgruppe</b>	<b>LS-middel (SEM)</b>	<b>Forskel fra placebo (95 % CI)</b>
Ændring fra dobbeltblindet baseline i CHAQ Disability Index	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt (N= 67; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22, -0,01)
	Placebo (N= 66; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = American College of Rheumatology, CHAQ = spørgeskema til vurdering af sundhed i barndommen, CI = konfidensinterval, LS = mindste kvadraters metode, n = antal patienter med observationer ved besøget, N = samlet antal patienter, JIA = juvenil idiopatisk artrit, SEM = standardfejl for middelværdi

\* Den 26-ugers dobbeltblinde fase er fra 18 til og med uge 44 på og efter randomiseringsdagen.

De Type-I fejlkontrollerede effekt mål testes i denne rækkefølge: sygdomsopblussen, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ Disability Index.

I den dobbeltblinde fase viste hver af komponenterne i JIA ACR-responset en større forbedring i forhold til den ublindede *baseline* (dag 1) ved uge 24 og uge 44 for patienter med pJIA behandlet med tofacitinib oral opløsning doseret med 5 mg to gange dagligt, eller vægtbaseret ækvivalent, to gange dagligt, sammenlignet med dem, der fik placebo i JIA-I-studiet.

#### *Fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet*

Ændringer i den fysiske funktion i JIA-I-studiet blev målt med CHAQ Disability Index. Den gennemsnitlige ændring fra den dobbeltblinde *baseline* i CHAQ Disability Index hos patienter med pJIA var betydeligt lavere for gruppen, der fik tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt eller tofacitinib oral opløsning, vægtbaseret ækvivalent, to gange dagligt sammenlignet med placebogruppen ved uge 44 (Tabel 27). Den gennemsnitlige ændring af resultaterne fra den dobbeltblinde *baseline* i CHAQ Disability Index var gunstig for tofacitinib 5 mg to gange dagligt sammenlignet med placebo på tværs af JIA-undertyperne RF+ polyartrit, RF- polyartrit, udvidet oligoartrit og jPsA og var i overensstemmelse med dem for den samlede studiepopulation.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Tofacitinibs PK-profil er kendetegnet ved hurtig absorption (maksimum plasmakoncentration inden for 0,5-1 time), hurtig eliminering (halveringstid ~3 timer) og dosisproportional stigning i systemisk eksponering. *Steady state*-koncentrationer opnås i løbet af 24-48 timer med ubetydelig akkumulering efter administration 2 gange dagligt.

### Absorption og fordeling

Tofacitinib absorberes godt og har en oral biotilgængelighed på 74 %. Administration af tofacitinib i forbindelse med et måltid med højt fedtindhold resulterede ikke i ændring i AUC, men  $C_{max}$  blev reduceret med 32 %. I kliniske studier blev tofacitinib administreret uden hensyntagen til måltider.

Efter intravenøs administration er fordelingsvolumenet 87 l. Cirka 40 % af cirkulerende tofacitinib bindes til plasmaproteiner. Tofacitinib bindes hovedsageligt til albumin og synes ikke at binde til surt  $\alpha_1$ -glykoprotein. Tofacitinib fordeles ligeligt mellem røde blodlegemer og plasma.

### Biotransformation og elimination

Clearance-mekanismer for tofacitinib er cirka 70 % hepatiske metabolisme og 30 % renal udskillelse af uomdannet lægemiddel. Tofacitinib metaboliseres primært af CYP3A4 og i mindre grad af CYP2C19. I et humant studie med radioaktivt mærket tofacitinib tegnede uomdannet aktivt stof sig for mere end 65 % af den samlede cirkulerende radioaktivitet, og de resterende 35 % blev tilskrevet 8 metabolitter, som hver især tegnede sig for mindre end 8 % af den samlede radioaktivitet. Alle metabolitter er blevet observeret i dyrearter og forventes at have en potens, der er 10 gange mindre end tofacitinibs JAK1/3-hæmning. Der er ikke registreret evidens for stereokonvertering i humane prøver. Tofacitinibs farmakologiske aktivitet tilskrives modermolekylet. Tofacitinib er et substrat for MDR1 *in vitro*, men ikke for brystkræft resistent protein (BCRP), OATP1B1/1B3 eller OCT1/2.

### Farmakokinetik hos patienter

Aktiviteten af CYP-enzymet er nedsat hos RA-patienter pga. kronisk inflammation. Hos RA-patienter varierer tofacitinibs orale clearance ikke med tiden, hvilket peger på, at behandling med tofacitinib ikke normaliserer aktiviteten af CYP-enzymet.

En farmakokinetisk populationsanalyse hos RA-patienter peger på, at den systemiske eksponering (AUC) for tofacitinib ved yderpunkterne for kropsvægt (40 kg, 140 kg) stort set er den samme (inden for 5 %) som for en patient på 70 kg. Det blev estimeret, at AUC er mindre end 5 % større hos ældre patienter på 80 år i forhold til gennemsnitsalderen på 55 år. Det blev estimeret, at AUC for kvinder er 7 % mindre end for mænd. De tilgængelige data viser også, at der ikke er nogen større forskel i AUC for tofacitinib mellem hvide, sorte og asiatiske patienter. Der blev observeret et omtrent lineært



forhold mellem kropsvægt og fordelingsvolumen, hvilket resulterer i højere maksimumskoncentrationer ( $C_{max}$ ) og lavere minimumskoncentrationer ( $C_{min}$ ) hos slankere patienter. Denne forskel anses dog ikke for at være klinisk relevant. Den inter-individuelle variation (variationskoefficient i %) i AUC for tofacitinib anslås at være cirka 27 %.

Resultaterne fra den farmakokinetiske populationsanalyse hos patienter med aktiv PsA, moderat til svær UC eller AS var i overensstemmelse med de resultater, der sås hos patienter med RA.

#### Nedsat nyrefunktion

Forsøgspersoner med let (kreatininclearance 50-80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30-49 ml/min) og svært (kreatininclearance < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion havde et AUC, der var henholdsvis 37 %, 43 % og 123 % større sammenlignet med raske forsøgspersoner med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2). Hos forsøgspersoner med nyresygdom i slutstadium (ESRD) var bidraget fra dialyse til den totale clearance af tofacitinib relativt lille. Efter en enkelt dosis på 10 mg var det gennemsnitlige AUC hos forsøgspersoner med ESRD, baseret på koncentrationer målt på ikke-dialysedage, cirka 40 % (90 % konfidensinterval: 1,5-95 %) større end hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. I kliniske studier blev tofacitinib ikke evalueret hos patienter med kreatininclearance (estimeret ved Cockcroft-Gault-ligningen) under 40 ml/min ved *baseline* (se pkt. 4.2).

#### Nedsat leverfunktion

Forsøgspersoner med let (Child-Pugh A) og moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion havde et AUC, der var henholdsvis 3 % og 65 % større end hos personer med normal leverfunktion. I kliniske studier blev tofacitinib ikke evalueret hos forsøgspersoner med svært nedsat (Child Pugh C) leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4) eller hos patienter, der var testet positive for hepatitis B eller C.

#### Interaktioner

Tofacitinib er ikke en hæmmer eller inducer af CYP'erne (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) og ikke en hæmmer af UGT'erne (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7). Tofacitinib er ikke en hæmmer af MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 eller MRP ved klinisk relevante koncentrationer.

#### Sammenligning af farmakokinetikken for depotformuleringer og filmovertrukne tabletformuleringer

Tofacitinib 11 mg depottabletter én gang dagligt har demonstreret farmakokinetisk ækvivalens (AUC og  $C_{max}$ ) med tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt.

#### Pædiatrisk population

##### *Farmakokinetik hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit*

Populations PK-analyse baseret på resultater fra både tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt og tofacitinib oral opløsning, vægtbaseret ækvivalent, to gange dagligt, viste, at tofacitinib-clearance og -distributionsvolumen begge faldt ved faldende kropsvægt hos JIA-patienter. De tilgængelige data viste, at der ikke var nogen klinisk relevante forskelle i tofacitinib-eksponering (AUC) baseret på alder, race, køn, patienttype eller alvorsgrad af sygdom ved *baseline*. Den inter-individuelle variation (% variationskoefficient) i (AUC) blev anslået til at være ca. 24 %.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I non-kliniske studier blev der observeret virkninger på immunforsvaret og det hæmatopoietiske system, som blev henført til tofacitinibs farmakologiske egenskaber (JAK-hæmning). Sekundære virkninger af immunsuppression såsom bakterielle og virale infektioner samt lymfom blev observeret ved klinisk relevante doser. Lymfom blev observeret hos 3 ud af 8 voksne aber ved et niveau på 6 eller 3 gange den kliniske eksponering for tofacitinib (AUC for ubundet tofacitinib hos mennesker ved en

dosis på 5 mg eller 10 mg 2 gange dagligt) og hos 0 ud af 14 unge aber ved en dosis på 5 eller 2,5 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt. Eksponeringsniveauet hos aber ved ingen observeret negativ virkning (NOAEL) for lymfomer var cirka 1 eller 0,5 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt. Andre fund ved doser, der overstiger human eksponering, inkluderede virkninger på lever og mave-tarmsystem.

Tofacitinib er ikke mutagent eller genotoksisk baseret på resultaterne af en række *in vitro*- og *in vivo*-undersøgelser for genmutationer og kromosomafvigelser.

Tofacitinibs karcinogene potentiale blev vurderet i et 6 måneders karcinogenicitetsstudie med transgene rasH2-mus og et 2-årigt karcinogenicitetsstudie med rotter. Tofacitinib var ikke karcinogent hos mus ved eksponeringer på op til 38 eller 19 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt. Der blev observeret benigne testikulære interstitielle (Leydig) celletumorer hos rotter. Benigne Leydig-celletumorer hos rotter er ikke associeret med en risiko for Leydig-celletumorer hos mennesker. Der blev observeret hibernoma (malignitet i brunt fedtvæv) hos hunrotter, der blev eksponeret for  $\geq 83$  eller 41 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt. Der blev observeret benigne tymomer hos hunrotter ved 187 eller 94 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt.

Det blev vist, at tofacitinib er teratogent hos rotter og kaniner og har en effekt på hunrotters fertilitet (nedsat drægtighedsrate, nedsat antal corpora lutea, implantationssteder og levedygtige fostre samt en stigning i tidlig resorption), fødsel og peri-/postnatal udvikling. Tofacitinib havde ikke nogen effekt på hanrotters fertilitet, sædmotilitet eller sædkoncentration. Tofacitinib blev udskilt i mælken hos diegivende rotter ved koncentrationer, der var cirka 2 gange højere end serumkoncentrationerne 1-8 timer efter dosering. I studier gennemført med unge rotter og aber var der ingen tofacitinib-relaterede virkninger på knogleudviklingen hos hanner eller hunner ved eksponeringer, der svarer til dem, der opnås ved de godkendte doser hos mennesker.

Der blev ikke observeret nogen tofacitinib-relaterede fund i studier af unge dyr, som indikerer en højere følsomhed hos pædiatriske populationer sammenlignet med voksne. I studiet til undersøgelse af unge rotters fertilitet var der ingen tegn på udviklingstoksicitet, ingen indvirkning på seksuel modning, og der blev ikke konstateret tegn på reproduktionstoksicitet (parring og fertilitet) efter seksuel modenhed. I forsøg med 1 måned gamle, juvenile rotter og 39 uger gamle, juvenile aber blev der observeret tofacitinib-relaterede virkninger på immunparametre og hæmatologiske parametre i overensstemmelse med JAK1/3- og JAK2-hæmning. Disse virkninger var reversible og i overensstemmelse med dem, der også blev observeret hos voksne dyr ved lignende eksponeringer.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletterne

mikrokrystallinsk cellulose  
lactosemonohydrat  
croscarmellosenatrium  
magnesiumstearat

## Filmovertræk

hypromellose 6cP (E464)  
titandioxid (E171)  
lactosemonohydrat  
macrogol 3350  
triacetin  
Indigotin (indigocarmin) (E132) (kun i 10 mg styrke)  
Brilliant Blue FCF (E133) (kun i 10 mg styrke)

## **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

4 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

### XELJANZ 5 mg filmovertrukne tabletter

HDPE-beholdere med silicagel som tørremiddel og børnesikker lukning i polypropylenindeholdende 60 eller 180 filmovertrukne tabletter.

Blisterkort af aluminiumsfolie/aluminiumsfolie med PVC-bagside med 14 filmovertrukne tabletter.  
Hver pakning indeholdende 56, 112 eller 182 filmovertrukne tabletter.

### XELJANZ 10 mg filmovertrukne tabletter

HDPE-beholdere med silicagel som tørremiddel og børnesikker lukning i polypropylenindeholdende 60 eller 180 filmovertrukne tabletter.

Blisterkort af aluminiumsfolie/aluminiumsfolie med PVC-bagside med 14 filmovertrukne tabletter.  
Hver pakning indeholdende 56, 112 eller 182 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. marts 2017  
Dato for seneste fornyelse: 4. marts 2022

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

XELJANZ 11 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver depottablet indeholder tofacitinibcitrat, svarende til 11 mg tofacitinib.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver depottablet indeholder 152,23 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

### Depottablet

Lyserød, oval tablet med en størrelse på ca. 10,8 mm × 5,5 mm × 4,4 mm (længde × bredde × tykkelse) med et udboret hul i den ene ende af tabletens side og ”JKI 11” indgraveret på den ene side af tabletten.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Reumatoid artrit

Tofacitinib i kombination med methotrexat (MTX) er indiceret til behandling af moderat til svær aktiv reumatoid artrit (RA) hos voksne patienter, som har haft utilstrækkeligt respons på, eller som ikke har tolereret behandling med ét eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) (se pkt. 5.1). Tofacitinib kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvis behandling med MTX er uhensigtsmæssig (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### Psoriasisartrit

Tofacitinib i kombination med MTX er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit (PsA) hos voksne patienter, som har haft utilstrækkeligt respons på, eller som ikke har tolereret behandling med et tidligere sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD) (se pkt. 5.1).

#### Ankyloserende spondylitis

Tofacitinib er indiceret til behandling af voksne patienter med aktiv ankyloserende spondylitis (AS), der har vist utilstrækkeligt respons på konventionel behandling.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes og superviseres af speciallæger med erfaring inden for diagnosticering og behandling af sygdomstilstande, som tofacitinib er indiceret til.

## Dosering

### Reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis

Den anbefalede dosis er én 11 mg depottablet én gang dagligt, som ikke må overskrides.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis, når det bruges i kombination med MTX.

Se Tabel 1 for oplysninger om at skifte mellem tofacitinib filmovertrukne tabletter og tofacitinib depottabletter.

**Tabel 1: Skift mellem tofacitinib filmovertrukne tabletter og tofacitinib depottabletter**

Skift mellem tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter og tofacitinib 11 mg depottablet <sup>a</sup>	Behandling med tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt og tofacitinib 11 mg depottabletter én gang dagligt kan skiftes fra den ene til den anden på dagen efter indtagelse af sidste dosis af en af tabletterne.
<sup>a</sup> Se pkt. 5.2 for en sammenligning af farmakokinetikken for depotformuleringer og filmovertrukne formuleringer.	

### Behandlingsafbrydelse og seponering

Hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, skal behandlingen med tofacitinib afbrydes, indtil infektionen er bragt under kontrol.

Behandlingsafbrydelse kan være nødvendig for at håndtere dosisrelaterede afvigelser i laboratorietal, inklusive lymfopeni, neutropeni og anæmi. Som beskrevet i Tabel 2, 3 og 4 nedenfor er anbefalingerne for midlertidig behandlingsafbrydelse eller permanent seponering baseret på, hvor alvorlige afvigelserne i laboratorietal er (se pkt. 4.4).

Det anbefales ikke at initiere behandling hos patienter med et absolut lymfocytaltal (ALC) under  $0,75 \times 10^9$  celler/l.

**Tabel 2: Lavt absolut lymfocytaltal**

Lagt absolut lymfocytaltal (ALC) (se pkt. 4.4)	
Laboratorieværdi ( $\times 10^9$ celler/l)	Anbefaling
ALC $\geq 0,75$	Dosis fastholdes.
ALC 0,50-0,75	Ved vedvarende fald (2 sekventielle målinger i dette interval ved rutinemåling) skal behandlingen med 11 mg tofacitinib depottablet afbrydes.  Når ALC er over 0,75, genoptages behandlingen, som det er klinisk relevant.
ALC $< 0,50$	Hvis laboratorieværdien bekræftes ved kontroltest inden for 7 dage, seponeres behandlingen.

Det anbefales ikke at initiere behandling hos patienter med et absolut neutrofilaltal (ANC) under  $1,0 \times 10^9$  celler/l.

**Tabel 3: Lavt absolut neutrofilital**

<b>Lavt absolut neutrofilital (ANC) (se pkt. 4.4)</b>	
<b>Laboratorieværdi (<math>\times 10^9</math> celler/l)</b>	<b>Anbefaling</b>
ANC > 1,0	Dosis fastholdes.
ANC 0,50-1,0	Ved vedvarende fald (2 sekventielle målinger i dette interval ved rutinemåling) skal behandlingen med 11 mg tofacitinib som depottablet afbrydes.  Når ANC er over 1,0, genoptages behandlingen, som det er klinisk relevant.
ANC < 0,50	Hvis laboratorieværdien bekræftes ved kontroltest inden for 7 dage, seponeres behandlingen.

Det anbefales ikke at initiere behandling hos patienter med hæmoglobin under 5,58 mmol/l.

**Tabel 4: Lav hæmoglobinværdi**

<b>Lav hæmoglobinværdi (pkt. 4.4)</b>	
<b>Laboratorieværdi (mmol/l)</b>	<b>Anbefaling</b>
Fald $\leq$ 1,24 mmol/l og værdi $\geq$ 5,58 mmol/l	Dosis fastholdes.
Fald > 1,24 mmol/l eller værdi < 4,96 mmol/l (bekræftet ved kontroltest)	Behandlingen skal afbrydes, indtil hæmoglobinværdien er normaliseret.

### *Interaktioner*

Tofacitinibs samlede daglige dosis skal reduceres til halvdelen hos patienter, der får kraftige hæmmere af cytochrom P450 (CYP) 3A4 (fx ketoconazol) og hos patienter, der får ét eller flere samtidige lægemidler, der både resulterer i moderat hæmning af CYP3A4 samt kraftig hæmning af CYP5C19 (fx fluconazol) (se pkt.4.5) som følger:

- Tofacitinibs dosis skal reduceres til 5 mg filmovertrukken tablet én gang dagligt hos patienter, der får 11 mg depottablet én gang dagligt.

### Seponering af dosis ved AS

Tilgængelige data tyder på, at klinisk forbedring ved AS ses senest 16 uger efter opstart af behandling med tofacitinib. Fortsat behandling skal overvejes nøje hos en patient, der ikke udviser nogen klinisk forbedring i dette tidsrum.

### Særlige populationer

#### Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter i alderen 65 år og derover. Der er begrænsede data for patienter  $\geq$  75 år. Se pkt. 4.4 vedrørende brug til patienter i alderen 65 år og derover.

#### Nedsat leverfunktion

**Tabel 5: Dosisjustering ved nedsat leverfunktion**

Nedsat leverfunktion – kategori	Klassificering	Dosisjustering ved nedsat leverfunktion for tabletter af forskellig styrke
Mild	Child Pugh A	Ingen dosisjustering påkrævet.
Moderat	Child Pugh B	Dosis skal reduceres til 5 mg filmovertrukken tablet én gang dagligt, når den indicerede dosis ved tilstedeværelsen af normal leverfunktion er 11 mg depottablet én gang dagligt (se pkt. 5.2).
Svær	Child Pugh C	Tofacitinib bør ikke anvendes hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion**Tabel 6: Dosisjustering ved nedsat nyrefunktion**

Nedsat nyrefunktion – kategori	Kreatininclearance	Dosisjustering ved nedsat nyrefunktion for tabletter af forskellig styrke
Mild	50-80 ml/min	Ingen dosisjustering påkrævet.
Moderat	30-49 ml/min	Ingen dosisjustering påkrævet.
Svær (inkl. patienter i hæmodialyse)	< 30 ml/min	Dosis skal reduceres til 5 mg filmovertrukken tablet én gang dagligt, når den indicerede dosis ved tilstedeværelsen af normal nyrefunktion er 11 mg depottablet én gang dagligt (se pkt. 5.2).  Patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion skal forblive på en reduceret dosis, selv efter hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Tofacitinib depottabletters sikkerhed og virkning hos børn i alderen fra 0 til under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Tofacitinib gives oralt med eller uden mad.

Tofacitinib 11 mg depottabletter skal tages hele for at sikre, at den samlede dosis indgives korrekt. De må ikke knuses, deles eller tygges.

**4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktiv tuberkulose (TB), alvorlige infektioner såsom sepsis, opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).
- Svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6).



#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tofacitinib må kun anvendes, hvis der ikke er adgang til egnede behandlingsalternativer, til patienter:

- i alderen 65 år og derover
- med aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer i anamnesen (som fx patienter, som er eller har været langtidsrygere)
- med maligne risikofaktorer (som fx aktuel malignitet eller malignitet i anamnesen)

##### Brug til patienter i alderen 65 år og derover

I betragtning af den øgede risiko for alvorlige infektioner, myokardieinfarkt, maligniteter og mortalitet uanset årsag med tofacitinib hos patienter i alderen 65 år og derover bør tofacitinib kun anvendes hos disse patienter, hvis ingen anden egnet behandling er tilgængelig (se yderligere oplysninger nedenfor i pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

##### Kombination med andre behandlinger

Tofacitinib er ikke blevet undersøgt og bør ikke anvendes i kombination med biologiske lægemidler såsom TNF-antagonister, interleukin (IL)-1R-antagonister, IL-6R-antagonister, anti-CD20-monoklonale antistoffer, IL-17 antagonister, IL-12/IL-23 antagonister, anti-integriner, selektive co-stimuleringsmodulatorer og potente immunsuppressiva såsom azathioprin, 6-mercaptopurin, ciclosporin og tacrolimus på grund af muligheden for øget immunsuppressionen og øget risiko for infektion.

Bivirkningsfrekvensen var højere for kombinationen tofacitinib plus MTX end for tofacitinib som monoterapi i kliniske RA-studier.

Anvendelsen af tofacitinib i kombination med fosfodiesterase-4-hæmmere er ikke blevet undersøgt i kliniske studier med tofacitinib.

##### Venøs tromboemboli (VTE)

Alvorlige VTE-hændelser, herunder lungeemboli (PE), hvoraf nogle var dødelige, og dyb venetrombose (DVT), er observeret hos patienter, der tager tofacitinib. I et randomiseret sikkerhedsstudie efter markedsføringstilladelse hos patienter med reumatoid arthritis, som var 50 år og ældre, og som havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev der observeret en dosisafhængig øget risiko for VTE med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere (se pkt. 4.8 og 5.1).

I en post-hoc-forskningsanalyse i dette studie blev der set hyppigere forekomster af efterfølgende VTE'er hos patienter med kendte VTE-risikofaktorer, der var i behandling med tofacitinib og efter 12 måneders behandling havde et D-dimer-niveau på  $\geq 2 \times \text{ULN}$  versus patienter med et D-dimer-niveau på  $< 2 \times \text{ULN}$ ; dette var ikke evident hos patienter behandlet med TNF-hæmmere. Fortolkning er begrænset af det lave antal af VTE-hændelser og de begrænsede, tilgængelige D-dimer-tests (kun vurderet ved *baseline*, måned 12 og ved studiets ophør). Hos patienter, der ikke havde VTE i løbet af studiet, var de gennemsnitlige D-dimer-niveauer signifikant reducerede ved måned 12 i relation til ved *baseline* på tværs af alle behandlingsarmene. Der blev dog set D-dimer-niveauer på  $\geq 2 \times \text{ULN}$  ved måned 12 hos ca. 30 % af patienterne, uden at der var efterfølgende VTE-hændelser, hvilket indikerer begrænset specificitet af D-dimer-testning i dette studie.

Hos patienter med risikofaktorer for MACE eller malignitet (se også pkt. 4.4 "Væsentlige kardiovaskulære hændelser (herunder myokardieinfarkt)" og "Maligniteter og lymfoproliferative forstyrrelser") må tofacitinib kun anvendes, hvis der ikke er adgang til egnede behandlingsalternativer.

Hos patienter med andre VTE-risikofaktorer end risikofaktorer for MACE eller malignitet skal tofacitinib anvendes med forsigtighed. Andre VTE-risikofaktorer end risikofaktorer for MACE eller

malignitet omfatter tidligere VTE, patienter, som undergår større operationer, immobilisering, brug af kombinerede hormonelle antikontraceptiva eller hormonerstatningsbehandling, arvelige koagulationsforstyrrelser. Patienter skal genvurderes regelmæssigt under behandling med tofacitinib, for at vurdere ændringer i VTE-risiko.

Hos patienter med reumatoid arthritis med kendte VTE-risikofaktorer skal det overvejes at teste D-dimer-niveauer efter ca. 12 måneders behandling. Hvis testresultaterne for D-dimer er  $\geq 2 \times \text{ULN}$ , skal det fastslås, om fordelene opvejer risiciene, før der tages beslutning om fortsat behandling med tofacitinib.

Vurder straks patienter med tegn og symptomer på VTE, og seponer tofacitinib hos patienter med mistanke om VTE, uanset dosis eller indikation.

### Retinal venetrombose

Der er rapporteret retinal venetrombose (RVT) hos patienter behandlet med tofacitinib (se pkt. 4.8). Patienterne skal rådes til omgående at søge lægehjælp, hvis de oplever symptomer, der kan tyde på RVT.

### Alvorlige infektioner

Der er rapporteret alvorlige og til tider dødelige infektioner forårsaget af bakterielle og mykobakterielle patogener, invasive svampepatogener, virale patogener eller andre opportunistiske patogener hos patienter, der får tofacitinib (se pkt. 4.8). Risikoen for opportunistiske infektioner er højere i Asien (se pkt. 4.8). Patienter med reumatoid arthritis, der tager kortikosteroider, kan være prædisponerede for infektioner.

Tofacitinib bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner, inklusive lokale infektioner.

Risici og fordele ved behandlingen skal overvejes, inden behandling med tofacitinib påbegyndes hos patienter:

- med recidiverende infektioner
- som har en alvorlig eller opportunistisk infektion i anamnesen
- som har været bosat eller rejst i områder med endemiske mykoser
- som har underliggende tilstande, der kan prædisponere for infektion

Patienterne skal overvåges nøje for udvikling af symptomer på infektion under og efter behandling med tofacitinib. Behandlingen skal afbrydes, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, en opportunistisk infektion eller sepsis. En patient, der udvikler en ny infektion under behandling med tofacitinib, skal med det samme gennemgå en komplet diagnostisk udredning, der er passende for en immunkompromitteret patient. Relevant antimikrobiel behandling skal påbegyndes, og patienten skal overvåges nøje.

Da incidensen af infektioner generelt er højere hos ældre mennesker og hos diabetikere, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre mennesker og diabetikere (se pkt. 4.8). Tofacitinib bør kun anvendes hos patienter i alderen 65 år og derover, hvis ingen anden egnet behandling er tilgængelig (se pkt. 5.1).

Der kan være en større risiko for infektion ved stigende grad af lymfopeni, og lymfocytallene skal tages i betragtning ved vurdering af en patients infektionsrisiko. Kriterierne for behandlingsafbrydelse og monitorering for lymfopeni diskuteres i pkt. 4.2.

## Tuberkulose

Risici og fordele ved behandling bør overvejes før initiering af tofacitinib-behandling hos patienter, som:

- har været eksponeret for TB
- har boet eller rejst i områder med endemisk TB.

Patienterne skal evalueres og testes for latent eller aktiv infektion før administration af tofacitinib og i henhold til gældende retningslinjer under behandlingen.

Patienter med latent TB, som testes positive, skal behandles standardmæssigt med antimykobakteriel terapi, før tofacitinib administreres.

Tuberkulosebehandling skal også overvejes inden administration af tofacitinib hos patienter, som testes negative for TB, men som har en anamnese med latent eller aktiv TB, og hvor et passende behandlingsforløb ikke kan bekræftes, samt hos patienter, der testes negative, men som har risikofaktorer for TB-infektion. Det anbefales at inddrage en ekspert i behandling af TB i beslutningen om, hvorvidt det vil være hensigtsmæssigt at påbegynde tuberkulosebehandling hos en given patient. Patienter skal overvåges nøje for udvikling af symptomer på TB, herunder også patienter, som blev testet negative for latent TB-infektion, før behandlingen begyndte.

## Viral reaktivering

Der har været observeret viral reaktivering og tilfælde med reaktivering af herpes-virus (fx herpes zoster) hos patienter, der fik tofacitinib (se pkt. 4.8).

Blandt patienter, der blev behandlet med tofacitinib, synes risikoen for herpes zoster at være højere hos:

- japanske eller koreanske patienter.
- patienter med en ALC under  $1,0 \times 10^9$  celler/mm<sup>3</sup> (se pkt. 4.2).
- patienter med langvarig RA, som tidligere er blevet behandlet med to eller flere biologiske sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs).
- patienter, der behandles med 10 mg to gange dagligt.

Tofacitinibs indvirkning på reaktivering af kronisk viral hepatitis kendes ikke. Patienter, der ved screening var positive for hepatitis B eller C, blev ekskluderet fra kliniske studier. Før behandling med tofacitinib påbegyndes, skal screening for viral hepatitis udføres i overensstemmelse med kliniske retningslinjer.

Der er rapporteret om mindst ét bekræftet tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos RA-patienter, der fik tofacitinib efter markedsføringen. PML kan have dødelig udgang og skal tages med i betragtning ved differentialdiagnosticering hos immunsupprimerede patienter med ny debut eller forværring af neurologiske symptomer.

## Væsentlige kardiovaskulære hændelser (herunder myokardieinfarkt)

Der er observeret væsentlige kardiovaskulære hændelser hos patienter, der tager tofacitinib.

I et randomiseret sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre, og som havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev der observeret en øget forekomst af myokardieinfarkt hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere (se pkt. 4.8 og 5.1). Tofacitinib bør kun overvejes hos patienter i alderen 65 år og derover, patienter, der er langtidsrygere eller har været langtidsrygere, og patienter med aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer i anamnesen, hvis ingen anden egnet behandling er tilgængelig (se pkt. 5.1).

## Maligniteter og lymfoproliferative forstyrrelser

Tofacitinib kan påvirke værtens forsvar mod malignitet.

I et randomiseret sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre, og som havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor sås en øget forekomst af maligniteter, navnlig NMSC, lungekræft og lymfom i forhold til tofacitinib sammenholdt med TNF-hæmmere (se pkt. 4.8 og 5.1).

I andre kliniske studier og efter markedsføring er der også set tilfælde af NMSC, lungekræft og lymfom hos patienter i behandling med tofacitinib.

Andre maligniteter, der blev observeret hos patienter i behandling med tofacitinib i kliniske studier og efter markedsføring, inkluderer, men er ikke begrænset til brystkræft, melanom, prostatakræft og pancreaskræft.

Hos patienter i alderen 65 år og derover, patienter, der er langtidsrygere eller har været langtidsrygere, og patienter med andre maligne risikofaktorer (fx nuværende malignitet eller malignitet i anamnesen bortset fra vellykket behandling af non-melanom hudkræft) bør tofacitinib kun anvendes, hvis der ikke er nogen anden egnet behandling tilgængelig (se pkt. 5.1). Periodisk undersøgelse af huden anbefales for alle patienter, især dem der har øget risiko for hudkræft (se Tabel 7 i pkt. 4.8).

## Interstitiel lungesygdom

Forsigtighed anbefales også hos patienter med kronisk lungesygdom i anamnesen, da de kan være mere disponerede for infektioner. Der er rapporteret tilfælde af interstitiel lungesygdom (nogle med dødelig udgang) hos patienter, der er behandlet med tofacitinib i kliniske RA-studier og efter markedsføring, selv om det ikke er kendt, hvilken rolle Januskinase- (JAK-) inhibering har i disse tilfælde. Det er kendt, at asiatiske RA-patienter har øget risiko for interstitiel lungesygdom, og der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter.

## Gastrointestinale perforationer

Der er rapporteret gastrointestinale perforationer i kliniske studier, selv om det ikke vides, hvilken rolle JAK-hæmning spiller ved disse hændelser.

Tofacitinib skal bruges med forsigtighed hos patienter, som kan have en højere risiko for gastrointestinale perforationer (fx patienter med en anamnese med diverticulitis, patienter i samtidig behandling med kortikosteroider og/eller non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler). Patienter med nyttilkomne abdominale symptomer skal straks evalueres mhp. tidlig identifikation af gastrointestinale perforationer.

## Frakturer

Der er observeret frakturer hos patienter behandlet med tofacitinib.

Tofacitinib skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendte risikofaktorer for frakturer som fx ældre patienter, kvindelige patienter og patienter, der anvender kortikosteroider, uanset indikation og dosering.

## Leverenzymmer

Behandling med tofacitinib var forbundet med en øget forekomst af forhøjede leverenzymmer hos nogle patienter (se pkt. 4.8 Leverenzymtests). Der skal udvises forsigtighed, når initiering af tofacitinib overvejes hos patienter med forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) eller aspartat-aminotransferase (ASAT), specielt hvis behandlingen initieres i kombination med potentielt levertoksiske lægemidler såsom MTX. Når behandling er begyndt, anbefales rutinemæssig monitorering af leverprøver og øjeblikkelig udredning af årsagerne til enhver forhøjelse af leverenzymmer, så potentiel

lægemiddelfremkaldt leverpåvirkning kan identificeres. Hvis der er mistanke om lægemiddelfremkaldt leverpåvirkning, skal behandlingen med tofacitinib afbrydes, indtil denne diagnose er udelukket.

### Overfølsomhed

Der er efter markedsføring rapporteret om tilfælde af overfølsomhed forbundet med administration af tofacitinib. Allergiske reaktioner omfattede angioødem og urticaria; der er observeret alvorlige tilfælde. Hvis der forekommer alvorlige allergiske eller anafylaktiske reaktioner, bør tofacitinib seponeres øjeblikkeligt.

### Laboratorieparametre

#### *Lymfocytter*

Behandling med tofacitinib var forbundet med en øget incidens af lymfocytopeni sammenlignet med placebo. Lymfocytstal under  $0,75 \times 10^9$  celler/l var forbundet med en øget incidens af alvorlige infektioner. Det anbefales ikke at initiere eller fortsætte behandling med tofacitinib hos patienter med et bekræftet lymfocytstal under  $0,75 \times 10^9$  celler/l. Lymfocyttallet skal monitoreres ved *baseline* og derefter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalede dosisjusteringer iht. lymfocytstal.

#### *Neutrofiler*

Behandling med tofacitinib var forbundet med en øget incidens af neutropeni (under  $2,0 \times 10^9$  celler/l) sammenlignet med placebo. Det anbefales ikke at initiere behandling med tofacitinib hos patienter med ANC under  $1,0 \times 10^9$  celler/l. ANC skal monitoreres ved *baseline*, efter 4-8 ugers behandling og derefter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalede dosisjusteringer iht. ANC.

#### *Hæmoglobin*

Behandling med tofacitinib har været associeret med et fald i hæmoglobinniveau. Det anbefales ikke at påbegynde behandling med tofacitinib, hvis patientens hæmoglobin er under 5,58 mmol/l. Hæmoglobin skal monitoreres ved *baseline*, efter 4 til 8 ugers behandling og derefter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalede dosisjusteringer iht. hæmoglobinniveau.

#### *Lipidovervågning*

Behandling med tofacitinib var forbundet med forhøjede lipidparametre, såsom total-kolesterol, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol. De maksimale effekter blev generelt observeret inden for 6 uger. Lipidparametre skal vurderes 8 uger efter behandlingsstart med tofacitinib. Patienterne skal behandles i overensstemmelse med de kliniske retningslinjer for hyperlipidæmi. Forhøjet total- og LDL-kolesterol i forbindelse tofacitinib-behandling kan reduceres til *baseline*-niveau med statinbehandling.

### Hypoglykæmi hos patienter i behandling for diabetes

Der har været rapporter om hypoglykæmi efter initiering af tofacitinib hos patienter, der fik lægemidler mod diabetes. Det kan være nødvendigt at justere dosis af det antidiabetiske præparat i tilfælde af, at der opstår hypoglykæmi.

### Vaccinationer

Før initiering af tofacitinib anbefales det, at patienten er ajour med alle vaccinationer i overensstemmelse med gældende retningslinjer. Vaccination med levende vacciner anbefales ikke under tofacitinib-behandling. Beslutning om vaccination med levende vacciner før behandling med tofacitinib skal ske under hensyntagen til patientens eksisterende immunsuppression.

Profylaktisk zoster-vaccination bør overvejes i henhold til gældende retningslinjer. Det bør særligt overvejes hos patienter, som har haft RA i længere tid, og som tidligere er blevet behandlet med to eller flere biologiske DMARDs. Hvis levende zoster-vaccine administreres, bør det kun gives til patienter med kendt anamnese med skoldkopper eller til patienter, der er seropositive over for varicella zoster-virus (VZV). Hvis skoldkopper i anamnesen ikke med sikkerhed kan bekræftes, anbefales det at teste for antistoffer mod VZV.

Vaccination med levende vacciner bør ske mindst 2 uger, men helst 4 uger før behandling med tofacitinib initieres eller i overensstemmelse med gældende retningslinjer for vaccination med immunmodulerende lægemidler. Der foreligger ingen data om sekundær transmission af infektion via levende vacciner til patienter, der får tofacitinib.

#### Obstruktion i mave-tarm-kanalen med en ikke-deformerbar depotformulering

Der skal udvises forsigtighed ved administration af tofacitinib depottabletter til patienter med svær gastrointestinal forsnævring (patologisk eller iatrogen) i anamnesen. Der er indberettet sjældne tilfælde af obstruktive symptomer hos patienter med kendte strikturer i forbindelse med indtagelse af andre lægemidler, der benytter sig af en ikke-deformerbar depotformulering.

#### Indhold af hjælpestoffer

Tofacitinib depottabletter indeholder sorbitol. Der skal tages højde for den additive effekt af samtidigt administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fruktose) og indtagelse af sorbitol (eller fruktose) gennem kosten.

Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug ved samtidig administration.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

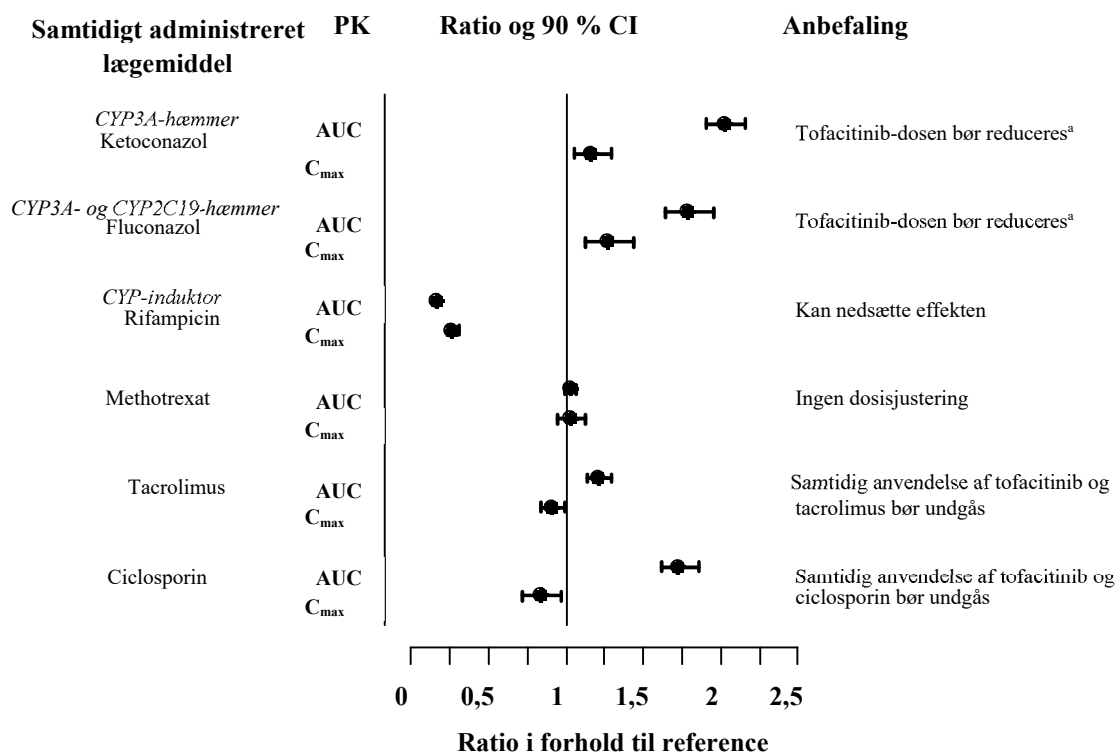
#### Andre lægemidlers indvirkning på tofacitinibs farmakokinetik (PK)

Da tofacitinib omsættes af CYP3A4, er interaktion med lægemidler, der hæmmer eller inducerer CYP3A4, sandsynlig. Eksponeringen for tofacitinib øges, når det gives samtidigt med potente CYP3A4-hæmmere (fx ketoconazol), eller når administration af et eller flere samtidige lægemidler resulterer i både moderat hæmning af CYP3A4 og potent hæmning af CYP2C19 (fx fluconazol) (se pkt. 4.2).

Eksponeringen for tofacitinib nedsættes, når det administreres samtidigt med potente CYP-induktorer (fx rifampicin). Det er ikke sandsynligt, at hæmmere af CYP2C19 alene eller af P-glykoprotein vil ændre tofacitinibs farmakokinetik signifikant.

Samtidig administration af ketoconazol (potent CYP3A4-hæmmer), fluconazol (moderat CYP3A4- og potent CYP2C19-hæmmer), tacrolimus (svag CYP3A4-hæmmer) og ciclosporin (moderat CYP3A4-hæmmer) øgede tofacitinibs AUC, mens rifampicin (potent CYP-induktor) nedsatte tofacitinibs AUC. Samtidig administration af tofacitinib og potente CYP-induktorer (fx rifampicin) kan medføre manglende eller nedsat klinisk respons (se figur 1). Samtidig administration af potente CYP3A4-induktorer og tofacitinib anbefales ikke. Samtidig administration af ketoconazol og fluconazol øgede tofacitinibs  $C_{max}$ , mens tacrolimus, ciclosporin og rifampicin nedsatte tofacitinibs  $C_{max}$ . Samtidig administration af MTX 15-25 mg én gang om ugen påvirkede ikke tofacitinibs farmakokinetik hos RA-patienter (se figur 1).

**Figur 1. Andre lægemidlers potentielle indvirkning på tofacitinibs farmakokinetik**



Bemærk: Reference er administration af tofacitinib alene. PK: Farmakokinetik

<sup>a</sup> Tofacitinibs dosis skal reduceres til 5 mg (som filmovertrukken tablet) én gang dagligt hos patienter, der får 11 mg (som depottablet) én gang dagligt (se pkt. 4.2).

#### Tofacitinibs potentielle indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Samtidig administration af tofacitinib havde ikke nogen indvirkning på farmakokinetikken af orale kontræceptiva indeholdende levonorgestrel og ethinylestradiol hos frivillige raske kvinder.

Hos RA-patienter nedsatte samtidig administration af tofacitinib og MTX 15-25 mg ugentlig AUC og C<sub>max</sub> af MTX med henholdsvis 10 % og 13 %. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af MTX pga. nedsat eksponering for MTX.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Fertilitet

Der er ikke udført formelle studier af den mulige effekt på human fertilitet. Tofacitinib påvirkede hunrotters, men ikke hanrotters fertilitet (se pkt. 5.3).

##### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier med anvendelse af tofacitinib hos gravide kvinder. Det er vist, at tofacitinib er teratogent hos rotter og kaniner, og at det påvirker fødslen og den peri-/postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Af sikkerhedsmæssige årsager er tofacitinib kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

##### Kvinder i den fertile alder/prævention hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at bruge effektiv prævention under behandling med tofacitinib og i mindst 4 uger efter den sidste dosis.

## Amning

Ifølge publicerede data udskilles tofacitinib i modermælk. På baggrund af publiceret litteratur og data efter markedsføring er tofacitinibs virkning på det ammede spædbarn ukendt, og er begrænset til et lille antal tilfælde med ingen kausalt relaterede bivirkninger. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Af sikkerhedsmæssige årsager er tofacitinib kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Tofacitinib påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Opsummering af sikkerhedsprofilen

##### Reumatoid artrit

De hyppigste alvorlige bivirkninger var alvorlige infektioner (se pkt. 4.4). I langtidssikkerhedspopulationen var de hyppigste alvorlige infektioner rapporteret med tofacitinib pneumoni (1,7 %), herpes zoster (0,6 %), urinvejsinfektion (0,4 %), cellulitis (0,4 %), diverticulitis (0,3 %) og appendicitis (0,2 %). Blandt opportunistiske infektioner blev TB og andre mykobakterielle infektioner, kryptokokinfektion, histoplasmose, øsofageal candidiasis, multidermatomal herpes zoster, *cytomegalovirus*-infektion, BK-virus-infektioner og listeriose rapporteret for tofacitinib. Visse patienter viste dissemineret snarere end lokaliseret sygdom. Andre alvorlige infektioner, som ikke blev rapporteret i kliniske studier, kan også forekomme (fx kokcidioidomykose).

De hyppigst rapporterede bivirkninger i løbet af de første 3 måneder i dobbeltblinde placebo- eller MTX-kontrollerede kliniske studier var hovedpine (3,9 %), øvre luftvejsinfektioner (3,8 %), virale øvre lufvejsinfektioner (3,3 %), diarré (2,9 %), kvalme (2,7 %) og hypertension (2,2 %).

Andelen af patienter, der seponerede behandlingen pga. bivirkninger i løbet af de første 3 måneder i dobbeltblinde placebo- eller MTX-kontrollerede studier, var 3,8 % for patienter, der tog tofacitinib. De hyppigste infektioner, der medførte seponering i løbet af de første 3 måneder i kontrollerede kliniske studier, var herpes zoster (0,19 %) og pneumoni (0,15 %).

##### Psoriasisartrit

Den observerede sikkerhedsprofil hos patienter med aktiv PsA, som blev behandlet med tofacitinib, var generelt i overensstemmelse med den observerede sikkerhedsprofil hos patienter med RA, som blev behandlet med tofacitinib.

##### Ankyloserende spondylitis

Generelt svarede den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos patienter med aktiv AS, der var i behandling med tofacitinib, til den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos patienter med RA, der var i behandling med tofacitinib.

#### Skema over bivirkninger

Bivirkninger anført herunder er fra kliniske studier hos patienter med RA, PsA, AS og UC og er klassificeret i henhold til systemorganklasse og hyppighed defineret som: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende sværhedsgrad.



**Tabel 7: Bivirkninger**

Systemorganklasse	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværen de data
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni Influenza Herpes zoster Urinvejsinfektion Sinuitis Bronkitis Nasofaryngitis Faryngitis	Tuberkulose Diverticulitis Pyelonephritis Cellulitis Herpes simplex Viral gastroenteritis Virusinfektion	Sepsis Urosepsis Dissemineret TB Bakteriæmi <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni Pneumokok-pneumoni Bakteriel pneumoni Cytomegalovirusinfektion Bakteriel artrit	Tuberkulose i centralnervesystemet, Kryptokokmeningitis Nekrotiserende fasciitis Encephalitis Stafylokokbakteriæmi <i>Mycobacterium avium</i> -kompleksinfektion Atypisk mykobakteriel infektion	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Lungekræft Non-melanom hudkræft	Lymfom		
Blod og lymfesystem	Lymfopeni Anæmi	Leukopeni Neutropeni			
Immunsystemet					Overfølsomhed* Angioødem* Urticaria
Metabolisme og ernæring		Dyslipidæmi Hyperlipidæmi Dehydrering			
Psykiske forstyrrelser		Insomni			
Nervesystemet	Hovedpine	Paræstesi			
Hjerte		Myokardieinfarkt			
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Venøst tromboemboli**			
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Dyspnø Tilstoppede bihuler			

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Almindelig ≥ 1/100 til &lt; 1/10</b>	<b>Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til &lt; 1/100</b>	<b>Sjælden ≥ 1/10.000 til &lt; 1/1.000</b>	<b>Meget sjælden &lt; 1/10.000</b>	<b>Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværen de data</b>
Mave-tarm-kanalen	Abdominal smerter Opkastning Diarré Kvalme Gastritis Dyspepsi				
Lever og galdeveje		Hepatisk steatose Forhøjede leverenzymet Forhøjede aminotransferaser Forhøjet gamma-glutamyl-transferase	Unormale leverfunktionstest		
Hud og subkutane væv	Udslæt Akne	Erytem Pruritus			
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Hævede led Tendonitis	Muskuloskeletale smerter		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Perifert ødem	Pyreksi Træthed			
Undersøgelser	Forhøjet kreatinkinase i blodet	Forhøjet blodkreatinin Forhøjet blodkolesterol Forhøjet lavdensitetslipoprotein Vægtstigning			
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Forstrakt ledbånd Muskelforstrækning			

\*Spontant rapporterede data.

\*\*Venøs tromboemboli omfatter PE, DVT og retinal venetrombose

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Venøs tromboemboli

#### *Reumatoid artrit*

I et stort (N=4.362), randomiseret sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev VTE observeret med en øget og dosisafhængig incidens hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere (se pkt. 5.1). Størstedelen af disse hændelser var alvorlige og nogle medførte dødsfald. Incidensraterne (95 % CI) for PE for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere var henholdsvis 0,17 (0,08-0,33), 0,50 (0,32-0,74) og 0,06 (0,01-0,17) patienter med hændelser pr. 100 patientår. Sammenlignet med TNF-hæmmere var *hazard ratio* for PE henholdsvis 2,93 (0,79-10,83) og 8,26 (2,49; 27,43) for tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt (se pkt. 5.1). Hos tofacitinib-behandlede patienter, hos hvem der sås PE, havde flertallet (97 %) VTE-risikofaktorer.

#### *Ankyloserende spondylitis*

I de kombinerede, randomiserede, kontrollerede, kliniske fase 2- og fase 3-studier var der ingen VTE-hændelser hos 420 patienter (233 patientårs observationer), der fik tofacitinib i op til 48 uger.

### Infektioner generelt

#### *Reumatoid artrit*

I kontrollerede kliniske fase 3-studier med tofacitinib-monoterapi var infektionsraten over 0-3 måneder 16,2 % (100 patienter) i gruppen med 5 mg filmovertrukne tabletter 2 gange dagligt (i alt 616 patienter), 17,9 % (115 patienter) i gruppen med 10 mg 2 gange dagligt (i alt 642 patienter) og 18,9 % (23 patienter) i placebogruppen (i alt 122 patienter). I kontrollerede fase 3-studier med tofacitinib og baggrunds-DMARD var infektionsraten over 0-3 måneder 21,3 % (207 patienter) i gruppen med 5 mg 2 gange dagligt (i alt 973 patienter), 21,8 % (211 patienter) i gruppen med 10 mg 2 gange dagligt (i alt 969 patienter) og 18,4 % (103 patienter) i placebogruppen (i alt 559 patienter).

De hyppigst rapporterede infektioner var øvre luftvejsinfektioner og nasofaryngitis (henholdsvis 3,7 % og 3,2 %).

Den generelle incidens af infektioner med tofacitinib i langtidssikkerhedspopulationen ved alle niveauer af eksponering (i alt 4.867 patienter) var 46,1 patienter med hændelser pr. 100 patientår (henholdsvis 43,8 og 47,2 patienter med hændelser for 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt). Hos patienter (i alt 1.750) på monoterapi var forekomsten henholdsvis 48,9 og 41,9 patienter med hændelser pr. 100 patientår for 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt. Hos patienter (i alt 3.117), der fik baggrunds-DMARD, var incidensen henholdsvis 41,0 og 50,3 patienter med hændelser pr. 100 patientår for 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt.

#### *Ankyloserende spondylitis*

I løbet af den placebokontrollerede periode på op til 16 uger i de kombinerede, kliniske fase 2- og fase 3-studier var infektionshyppigheden for den gruppe, der fik 5 mg tofacitinib to gange dagligt (185 patienter) 27,6 %, og hyppigheden i placebogruppen (187 patienter) var 23,0 %. I de kombinerede kliniske fase 2- og fase 3-studier var infektionshyppigheden 35,1 % blandt de 316 patienter, der blev behandlet med 5 mg tofacitinib to gange dagligt i op til 48 uger.

### Alvorlige infektioner

#### *Reumatoid artrit*

I de kontrollerede kliniske studier på 6 måneder og 24 måneder var forekomsten af alvorlige infektioner i monoterapigruppen med 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt 1,7 patienter med hændelser pr. 100 patientår. I monoterapigruppen med 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt var forekomsten

1,6 patienter med hændelser pr. 100 patientår, 0 patienter med hændelser pr. 100 patientår for placebogruppen, og 1,9 patienter med hændelser pr. 100 patientår for MTX-gruppen.

I studier af 6, 12 eller 24 måneders varighed var forekomsten af alvorlige infektioner hos grupperne med 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt plus DMARD og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt plus DMARD henholdsvis 3,6 og 3,4 patienter med hændelser pr. 100 patientår sammenlignet med 1,7 patienter med hændelser pr. 100 patientår i gruppen, der fik placebo plus DMARD.

I langtidssikkerhedspopulationen ved alle eksponeringsniveauer var den generelle forekomst af alvorlige infektioner 2,4 og 3,0 patienter med hændelser pr. 100 patientår hos grupperne, der fik henholdsvis 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. De hyppigste alvorlige infektioner inkluderede pneumoni, herpes zoster, urinvejsinfektion, cellulitis, gastroenteritis og diverticulitis. Der er blevet rapporteret om tilfælde med opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid arthritis, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås der en dosisafhængig stigning i alvorlige infektioner med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere (se pkt. 4.4).

Incidensraterne (95 % CI) for alvorlige infektioner for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere var henholdsvis 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) og 2,44 (2,02; 2,92) patienter med hændelser pr. 100 patientår. Sammenlignet med TNF-hæmmere var *hazard ratio* (HR) for alvorlige infektioner henholdsvis 1,17 (0,92; 1,50) og 1,48 (1,17; 1,87) for tofacitinib 10 mg to gange dagligt og tofacitinib 5 mg to gange dagligt.

#### *Ankyloserende spondylitis*

I de kombinerede kliniske fase 2- og fase 3-studier var der én alvorlig infektion (aseptisk meningitis) blandt de 316 patienter, der blev behandlet med 5 mg tofacitinib to gange dagligt i op til 48 uger, hvilket giver en hyppighed på 0,43 patienter med hændelser pr. 100 patientår.

#### *Alvorlige infektioner hos ældre mennesker*

Ud af de 4.271 patienter, der var inkluderet i RA-studierne I-VI (se pkt. 5.1), var i alt 608 RA-patienter 65 år og ældre, inklusive 85 patienter, der var 75 år og derover. Hyppigheden af alvorlige infektioner blandt patienter på 65 år og ældre, der blev behandlet med tofacitinib, var højere end hos patienter under 65 år (henholdsvis 4,8 pr. 100 patientår *versus* 2,4 pr. 100 patientår).

I et stort (N=4.362), randomiseret sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid arthritis, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås der en stigning i alvorlige infektioner hos patienter i alderen 65 år og derover for tofacitinib 10 mg to gange dagligt sammenlignet med TNF-hæmmere og med tofacitinib 5 mg to gange dagligt (se pkt. 4.4). Incidensraterne (95 % CI) for alvorlige infektioner hos patienter i alderen 65 år og derover var henholdsvis 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) og 3,73 (2,81; 4,85) patienter med hændelser pr. 100 patientår for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere.

Sammenlignet med TNF-hæmmere var *hazard ratio* (HR) for alvorlige infektioner hos patienter i alderen 65 år og derover henholdsvis 1,08 (0,74; 1,58) og 1,55 (1,10; 2,19) for tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

#### *Alvorlige infektioner fra et non-interventions sikkerhedsstudie efter godkendelsen*

Data fra et non-interventions sikkerhedsstudie efter godkendelsen, som evaluerede tofacitinib hos RA-patienter fra et register (US CorEvitas tidligere kaldet US Corrona), viste, at der blev observeret en numerisk højere incidensrate for alvorlig infektion med 11 mg depottabletten administreret én gang dagligt end med 5 mg filmovertrukket tablet administreret to gange dagligt. Rå incidensrater (95 % CI) (dvs. ikke justeret for alder eller køn) fra tilgængelighed af hver formulering 12 måneder efter indledning af behandling var 3,45 (1,93; 5,69) og 2,78 (1,74; 4,21) og efter 36 måneder 4,71 (3,08; 6,91) og 2,79 (2,01; 3,77) patienter med hændelser pr. 100 patientår henholdsvis i gruppen, der blev

behandlet med 11 mg depottablet én gang dagligt, og gruppen med 5 mg filmovertrukket tablet to gange dagligt. Det ujusterede *hazard ratio* var 1,30 (95 % CI: 0,67; 2,50) ved 12 måneder og 1,93 (95 % CI: 1,15; 3,24) ved 36 måneder for 11 mg depottablet doseret én gang dagligt sammenlignet med 5 mg filmovertrukket tablet doseret to gange dagligt. Data er baseret på et lille antal patienter med hændelser observeret med relativt store konfidensintervaller og begrænset opfølgningstid.

### Viral reaktivering

Patienter behandlet med tofacitinib, som er japanske eller koreanske, eller patienter, som har haft RA længe, og som tidligere har fået to eller flere biologiske DMARSs eller patienter med ALC under  $1,0 \times 10^9$  celler/l, eller patienter, der blev behandlet med 10 mg to gange dagligt, kan have øget risiko for herpes zoster (se pkt. 4.4).

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås der et øget antal herpes zoster-hændelser hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere. Incidensraterne (95 % CI) for herpes zoster for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere var henholdsvis 3,75 (3,22, 4,34), 3,94 (3,38, 4,57) og 1,18 (0,90, 1,52) patienter med hændelser pr. 100 patientår.

### Laboratorietests

#### *Lymfocytter*

I de kontrollerede kliniske RA-studier sås i de puljede grupper af patienter, der fik 5 eller 10 mg 2 gange dagligt, et bekræftet fald i ALC til under  $0,50 \times 10^9$  celler/l hos 0,3 % af patienterne og et bekræftet fald i ALC til mellem  $0,50$  og  $0,75 \times 10^9$  celler/l hos 1,9 % af patienterne.

I RA-langtidssikkerhedspopulationen sås i de puljede grupper af patienter, der fik 5 eller 10 mg 2 gange dagligt, et bekræftet fald i ALC til under  $0,50 \times 10^9$  celler/l hos 1,3 % af patienterne og et bekræftet fald i ALC til mellem  $0,50$  og  $0,75 \times 10^9$  celler/l hos 8,4 % af patienterne.

Bekræftet ALC til under  $0,75 \times 10^9$  celler/l var forbundet med en øget incidens af alvorlige infektioner (se pkt. 4.4).

#### *Neutrofiler*

I de kontrollerede kliniske RA-studier sås i de puljede grupper af patienter, der fik 5 eller 10 mg 2 gange dagligt, et bekræftet fald i ANC til under  $1,0 \times 10^9$  celler/l hos 0,08 % af patienterne. Der var ingen bekræftede fald i ANC til under  $0,50 \times 10^9$  celler/l i nogen af behandlingsgrupperne. Der var ingen klar relation mellem neutropeni og forekomst af alvorlige infektioner.

I RA langtidssikkerhedspopulationen forblev mønstret og forekomsten af bekræftede fald i ANC konsistent med, hvad der blev set i de kontrollerede kliniske studier (se pkt. 4.4).

#### *Trombocytter*

Patienterne i de kontrollerede, kliniske fase 3-studier (RA, PsA, AS) skulle have et trombocytaltal på  $\geq 100.000$  celler/mm<sup>3</sup> for at kunne deltage, hvorfor der ikke foreligger oplysninger om patienter med et trombocytaltal på  $< 100.000$  celler/mm<sup>3</sup> før opstart af behandling med tofacitinib.

#### *Leverenzymtest*

Bekræftede stigninger i leverenzymet til mere end 3 gange øvre normalgrænse (3 x ULN) var ikke en almindelig observation hos RA-patienter. Hos patienter med stigning i leverenzymet resulterede modifikation af behandlingsregimet, såsom nedsat dosis af samtidig DMARD, afbrydelse af tofacitinib-behandlingen eller nedsættelse af tofacitinib-dosis, i fald eller normalisering af leverenzymet.

I den kontrollerede del af et RA fase 3-monoterapistudie (0-3 måneder) (studie I, se pkt. 5.1) blev der observeret stigning i ALAT  $> 3 \times$  ULN hos 1,65 %, 0,41 % og 0 % af de patienter, der fik henholdsvis

placebo, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. I dette studie blev der observeret stigning i ASAT > 3 x ULN hos 1,65 %, 0,41 % og 0 % af de patienter, der fik henholdsvis placebo, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I et RA fase 3-monoterapistudie (0-24 måneder) (studie VI, se pkt. 5.1) blev der observeret stigning i ALAT > 3 x ULN hos 7,1 %, 3,0 % og 3,0 % af de patienter, der fik henholdsvis MTX, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. I dette studie blev der observeret stigning i ASAT > 3 x ULN hos 3,3 %, 1,6 % og 1,5 % af de patienter, der fik henholdsvis MTX, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I den kontrollerede del af et RA fase 3-studie, hvor patienterne fik baggrunds-DMARD (0-3 måneder) (studie II-V, se pkt. 5.1), blev der observeret stigninger i ALAT > 3 x ULN hos 0,9 %, 1,24 % og 1,14 % af de patienter, der fik henholdsvis placebo, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. I disse studier blev der observeret stigning i ASAT > 3 x ULN hos 0,72 %, 0,5 % og 0,31 % af de patienter, der fik henholdsvis placebo, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I de langvarige RA-forlængelsesstudier blev stigning i ALAT eller ASAT > 3 x ULN observeret hos 1,1 % og 1,4 % af de patienter, der fik henholdsvis tofacitinib 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt som monoterapi. ASAT-stigninger større end 3 gange ULN blev observeret hos <1,0 % både ved 5 mg og 10 mg XELJANZ 2 gange dagligt.

I de langvarige RA-forlængelsesstudier med baggrunds-DMARD blev ALAT-stigning > 3 x ULN observeret hos hhv. 1,8 % og 1,6 % af de patienter, der fik henholdsvis tofacitinib 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt. ASAT-stigning > 3 x ULN blev observeret hos <1,0 % både ved 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid arthritis, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås der ALAT-stigning  $\geq 3$  gange ULN hos henholdsvis 6,01 %, 6,54 % og 3,77 % af de patienter, der fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere. ASAT-stigning  $\geq 3$  gange ULN sås hos henholdsvis 3,21 %, 4,57 % og 2,38 % af de patienter, der fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere.

### Lipider

I de kontrollerede, dobbeltblinde kliniske RA-studier blev stigning i lipidparametre (total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider) først vurderet 1 måned efter initiering af tofacitinib. Der blev observeret stigninger på dette tidspunkt, og de forblev herefter stabile.

Ændringer i lipidparametre i forhold til *baseline* frem til slutningen (6-24 måneder) af de kontrollerede kliniske RA-studier opsummeres nedenfor:

- Gennemsnitligt steg LDL-kolesterol med 15 % i armen, der fik 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt, og med 20 % i armen, der fik 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, ved måned 12 og med 16 % i armen, der fik 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt, og med 19 % i armen, der fik 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, ved måned 24.
- Gennemsnitligt steg HDL-kolesterol med 17 % i armen, der fik 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt, og med 18 % i armen, der fik 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, ved måned 12 og med 19 % i armen, der fik 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt, og med 20 % i armen, der fik 10 mg 2 gange dagligt, ved måned 24.

Lipidniveauerne vendte tilbage til *baseline*-værdier efter seponering af tofacitinib.

Gennemsnitsratioer for LDL-kolesterol:HDL-kolesterol og apolipoprotein B (ApoB):ApoA1 var stort set uændrede hos patienter, der blev behandlet med tofacitinib.

I et kontrolleret klinisk RA-studie returnerede det forhøjede LDL-kolesterol og ApoB til niveauet før behandling som respons på statinbehandling.

I RA langtidssikkerhedspopulationen forblev stigninger i lipidparametre konsistente med, hvad der blev set i de kontrollerede kliniske studier.

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås der ændringer i lipidparametrene fra *baseline* frem til 24 måneder som opsummeret nedenfor:

- Middelværdien af LDL kolesterol steg med henholdsvis 13,80 %, 17,04 % og 5,50 % hos patienter, der fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmer, ved måned 12. Ved måned 24 var stigningen henholdsvis 12,71 %, 18,14 % og 3,64 %.
- Middelværdien af HDL kolesterol steg med henholdsvis 11,71 %, 13,63 % og 2,82 % hos patienter, der fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmer, ved måned 12. Ved måned 24 var stigningen henholdsvis 11,58 %, 13,54 % og 1,42 %.

#### *Myokardieinfarkt*

##### *Reumatoid artrit*

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre og havde mindst én kardiovaskulær risikofaktor, var incidensraterne (95 % CI) for ikke-dødeligt myokardieinfarkt for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere henholdsvis 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) og 0,16 (0,07, 0,31) patienter med hændelser pr. 100 patientår. Der er rapporteret få tilfælde af dødelig myokardieinfarkt hos patienter i behandling med tofacitinib sammenholdt med TNF-hæmmere (se pkt. 4.4 og 5.1). Undersøgelsen krævede, at mindst 1.500 patienter skulle følges i 3 år.

#### *Maligniteter, bortset fra NMSC*

##### *Reumatoid artrit*

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre, og havde mindst én kardiovaskulær risikofaktor, var incidensraterne (95 % CI) for lungekræft for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere henholdsvis 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) og 0,13 (0,05, 0,26) patienter med hændelser pr. 100 patientår (se pkt. 4.4 og 5.1). Undersøgelsen krævede, at mindst 1.500 patienter skulle følges i 3 år.

Incidensraterne (95 % CI) for lymfom for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere var henholdsvis 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) og 0,02 (0,00, 0,10) patienter med hændelser pr. 100 patientår (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten overvåges for symptomer på bivirkninger. Der er ikke nogen specifik antidot mod en overdosis af tofacitinib. Behandlingen skal være symptomatisk og støttende.

Farmakokinetiske data hos raske frivillige til og med en enkelt dosis på 100 mg antyder, at mere end

95 % af den administrerede dosis kan forventes at blive elimineret inden for 24 timer.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, Janus-associerede kinasehæmmere (JAK-hæmmere), ATC-kode: L04AF01

#### Virkningsmekanisme

Tofacitinib er en potent, selektiv JAK-hæmmer. I enzymatiske assays hæmmer tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TyK2. Derimod har tofacitinib en højere grad af selektivitet over for andre kinaser i det humane genom. I humane celler hæmmer tofacitinib fortrinsvist signalering gennem heterodimere cytokinreceptorer, som er forbundet med JAK3 og/eller JAK1, med funktionel selektivitet for cytokinreceptorer, som signalerer via JAK2-par. Hæmning af JAK1 og JAK3 med tofacitinib dæmper signalering af interleukiner (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og type I- og type II-interferoner, hvilket vil medføre modulering af immun- og inflammationsresponsen.

#### Farmakodynamisk virkning

Hos RA-patienter var behandling med tofacitinib i op til 6 måneder forbundet med dosisafhængig reduktion af cirkulerende CD16/56+ naturlige dræberceller (NK) med anslået maksimal reduktion ca. 8-10 uger efter behandlingsstart. Disse ændringer forsvandt generelt inden for 2-6 uger efter seponering. Behandling med tofacitinib var forbundet med en dosisafhængig stigning i antallet af B-celler. Ændringer i antal cirkulerende T-lymfocytter og undergrupper af T-lymfocytter (CD3+, CD4+ og CD8+) var små og inkonsistente.

Efter langtidsbehandling (den mediane behandlingsvarighed med tofacitinib var cirka 5 år) viste CD4+- og CD8+-tallene mediane reduktioner på henholdsvis 28 % og 27 % i forhold til *baseline*. I modsætning til det observerede fald efter korttidsbehandling viste CD16/56+-NK-celletallet en median stigning på 73 % fra *baseline*. CD19+-B-celletallet viste ikke nogen yderligere stigning efter langtidsbehandling med tofacitinib. Alle disse ændringer i undergrupper af lymfocytter vendte tilbage mod *baseline*-værdier efter midlertidig behandlingsafbrydelse. Der var ingen evidens for en sammenhæng mellem alvorlige eller opportunistiske infektioner eller herpes zoster og lymfocyt-undergruppe-tal (se pkt. 4.2 for monitorering af absolut lymfocytal).

Ændringerne i niveauerne af totalserum IgG, IgM og IgA i løbet af 6 måneders behandling med tofacitinib hos RA-patienter var små og ikke dosisafhængige og svarende til dem, der blev set med placebo, hvilket indikerer fravær af systemisk humoral suppression.

Efter behandlingsstart med tofacitinib hos RA-patienter blev der observeret et hurtigt fald i serum-C-reaktivt protein (CRP), som blev opretholdt under behandlingen. De ændringer i CRP, der blev observeret ved behandling med tofacitinib, reverserede ikke helt inden for 2 uger efter seponering, hvilket antyder, at den farmakodynamiske aktivitet varer længere end svarende til halveringstiden.

#### Vaccinestudier

I kontrollerede kliniske studier med RA-patienter, der startede med tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt eller placebo, var antallet af respondenter på influenzavaccine ens i de 2 grupper: Tofacitinib (57 %) og placebo (62 %). For pneumokokpolysaccharidvaccine var antallet af respondenter følgende: 32 % for tofacitinib plus MTX, 62 % for tofacitinib-monoterapi, 62 % for MTX-monoterapi og 77 % for placebo. Den kliniske relevans af dette kendes ikke, men der blev opnået lignende resultater i et særskilt vaccinestudie med influenza- og pneumokokpolysaccharidvacciner hos patienter, der fik langtidsbehandling med 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.



Der er gennemført et kontrolleret studie hos RA-patienter, som fik baggrunds-MTX, og som blev immuniseret med en levende svækket herpes-virusvaccine 2 til 3 uger før, de begyndte 12 ugers behandling med 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt eller placebo. Der blev observeret evidens for humoralt og cellemedieret respons på VZV både i tofacitinib-gruppen og i placebogruppen efter 6 uger. Disse responser var lig det, der blev observeret hos raske frivillige på 50 år og derover. En patient uden varicella-infektion i anamnesen og ingen antistoffer mod varicella ved *baseline* oplevede disseminering af den varicella-stamme, der var i vaccinen, 16 dage efter vaccinationen. tofacitinib-behandlingen blev seponeret, og patienten kom sig igen efter behandling med standarddoser af antivirale lægemidler. Denne patient havde derefter et robust om end forsinket humoralt og cellulært respons på vaccinen (se pkt. 4.4).

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Reumatoid artrit*

Tofacitinib filmovertrukne tableters virkning og sikkerhed blev vurderet i 6 randomiserede, dobbeltblinde, kontrollerede multicenterstudier hos patienter over 18 år, som havde fået konstateret aktiv RA i henhold til kriterierne fra *American College of Rheumatology* (ACR). Tabel 8 indeholder oplysninger om relevante karakteristika for studiedesign og populationer.

**Tabel 8: Kliniske fase 3-studier med tofacitinib i doser på 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt hos RA-patienter**

Studier	Studie I (ORAL Solo)	Studie II (ORAL Sync)	Studie III (ORAL Standard)	Studie IV (ORAL Scan)	Studie V (ORAL Step)	Studie VI (ORAL Start)	Studie VII (ORAL Strategy)
Population	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naive <sup>a</sup>	MTX-IR
Kontrol	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Baggrundslægemidler	Ingen <sup>b</sup>	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Ingen <sup>b</sup>	3 parallelle arme: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tofacitinib monoterapi</li> <li>• Tofacitinib+ MTX</li> <li>• ADA+MTX</li> </ul>
Hovedelementer	Monoterapi	Forskellige csDMARD	Aktiv kontrol (ADA)	Røntgen	TNFi-IR	Monoterapi, aktiv komparator (MTX), røntgen	Tofacitinib med og uden MTX sammenlignet med ADA med MTX
Antal patienter behandlet	610	792	717	797	399	956	1.146
Samlet studievarighed	6 måneder	1 år	1 år	2 år	6 måneder	2 år	1 år

Studier	Studie I (ORAL Solo)	Studie II (ORAL Sync)	Studie III (ORAL Standard)	Studie IV (ORAL Scan)	Studie V (ORAL Step)	Studie VI (ORAL Start)	Studie VII (ORAL Strategy)
Co-primære effektmål <sup>c</sup>	Måned 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Måned 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Måned 6: mTSS ACR70	Måned 6: ACR50
Tidspunkt for skift fra placebo til 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt	Måned 3	Måned 6 (forsøgs personer på placebo med < 20 % forbedring af antal hævede og ømme led skiftede til tofacitinib ved måned 3)			Måned 3	Ikke relevant	Ikke relevant

<sup>a</sup> ≤3 ugentlige doser (MTX-naive).

<sup>b</sup> Malariamidler var tilladt.

<sup>c</sup> De co-primære effektmål var følgende: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i mTSS, procent forsøgs personer, der opnåede ACR20- eller ACR70-respons, gennemsnitlig ændring fra *baseline* i HAQ-DI, procent forsøgs personer, der opnåede DAS28-4(ESR) < 2,6 (remission).

mTSS = modificeret total Sharp-score, ACR20 (70) = *American College of Rheumatology* ≥ 20 % (≥ 70 %) forbedring, DAS28 = *Disease Activity Score* 28 led, ESR = erytrocyt-sedimentationshastighed, HAQ-DI =

*Health Assessment Questionnaire Disability Index*, DMARD = sygdomsmodificerende antireumatisk

lægemiddel, IR = utilstrækkeligt respons, csDMARD = konventionel syntetisk DMARD, TNFi =

tumornekrosefaktorhæmmer, ADA = adalimumab, MTX = methotrexat.

## Klinisk respons

### *ACR-respons*

Procentdelen af tofacitinib-behandlede patienter, der opnåede ACR20-, ACR50- og ACR70-respons i studierne ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start og ORAL Strategy vises i Tabel 9. I alle studier havde patienter, der blev behandlet med 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, statistisk signifikante ACR20-, ACR50- og ACR70-responsrater ved måned 3 og måned 6 *versus* placebogruppen (eller *versus* MTX i ORAL Start).

I løbet af studiet ORAL Strategy var respons på tofacitinib 5 mg to gange dagligt + MTX numerisk ens sammenlignet med adalimumab 40 mg + MTX og begge var numerisk højere end tofacitinib 5 mg to gange dagligt.

Behandlingseffekten var sammenlignelig hos patienterne uafhængigt af status af reumafaktor, alder, køn, race eller sygdomsstatus. Behandlingseffekt indtrådte hurtig (så tidligt som uge 2 i studierne ORAL Solo, ORAL Sync og ORAL Step), og effekten blev stadig bedre i takt med behandlingsvarigheden. Som for det generelle ACR-respons hos patienter, der blev behandlet med 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, blev alle komponenter i ACR-responset konsekvent forbedret i forhold til *baseline* i alle studier, inklusive antal ømme og hævede led, patientens og lægens overordnede vurdering, indeks for funktionsnedsættelse, smertevurdering og CRP sammenlignet med patienter, der fik placebo plus MTX eller andre DMARDs.

**Tabel 9: Andel (%) af patienter med et ACR-respons**

<b>ORAL Solo: Patienter med utilstrækkeligt respons på DMARD</b>					
<b>Effektmål</b>	<b>Tid</b>	<b>Placebo N= 122</b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt monoterapi N= 241</b>		<b>Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt monoterapi N= 243</b>
ACR20	Måned 3	26	60***		65***
	Måned 6	NA	69		71
ACR50	Måned 3	12	31***		37***
	Måned 6	NA	42		47
ACR70	Måned 3	6	15*		20***
	Måned 6	NA	22		29
<b>ORAL Sync: Patienter med utilstrækkeligt respons på DMARD</b>					
<b>Effektmål</b>	<b>Tid</b>	<b>Placebo + DMARD N= 158</b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + DMARD N= 312</b>		<b>Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + DMARD N= 315</b>
ACR20	Måned 3	27	56***		63***
	Måned 6	31	53***		57***
	Måned 12	Ikke relevant	51		56
ACR50	Måned 3	9	27***		33***
	Måned 6	13	34***		36***
	Måned 12	Ikke relevant	33		42
ACR70	Måned 3	2	8**		14***
	Måned 6	3	13***		16***
	Måned 12	Ikke relevant	19		25
<b>ORAL Standard: Patienter med utilstrækkeligt respons på MTX</b>					
<b>Effektmål</b>	<b>Tid</b>	<b>Placebo N= 105</b>	<b>Tofacitinib 2 gange dagligt + MTX</b>		<b>Adalimumab 40 mg hver anden uge + MTX N= 199</b>
ACR20			<b>5 mg N= 19 8</b>	<b>10 mg N= 197</b>	
	Måned 3	26	59***	57***	56***
	Måned 6	28	51***	51***	46**
	Måned 12	Ikke relevant	48	49	48
ACR50	Måned 3	7	33***	27***	24***
	Måned 6	12	36***	34***	27**
	Måned 12	Ikke relevant	36	36	33
ACR70	Måned 3	2	12**	15***	9*
	Måned 6	2	19***	21***	9*
	Måned 12	Ikke relevant	22	23	17
<b>ORAL Scan: Patienter med utilstrækkeligt respons på MTX</b>					
<b>Effektmål</b>	<b>Tid</b>	<b>Placebo + MTX N= 156</b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX N= 316</b>		<b>Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX N= 309</b>
ACR20	Måned 3	27	55***		66***
	Måned 6	25	50***		62***
	Måned 12	Ikke relevant	47		55
	Måned 24	Ikke relevant	40		50
ACR50	Måned 3	8	28***		36***
	Måned 6	8	32***		44***
	Måned 12	Ikke relevant	32		39
	Måned 24	Ikke relevant	28		40

ACR70	Måned 3	3	10**	17***
	Måned 6	1	14***	22***
	Måned 12	Ikke relevant	18	27
	Måned 24	Ikke relevant	17	26
<b>ORAL Step: Patienter med utilstrækkeligt respons på TNF</b>				
<b>Effekt mål</b>	<b>Tid</b>	<b>Placebo + MTX N= 132</b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX N= 133</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX N= 134</b>
ACR20	Måned 3	24	41*	48***
	Måned 6	Ikke relevant	51	54
ACR50	Måned 3	8	26***	28***
	Måned 6	Ikke relevant	37	30
ACR70	Måned 3	2	14***	10*
	Måned 6	Ikke relevant	16	16
<b>ORAL Start: MTX-naive</b>				
<b>Effekt mål</b>	<b>Tid</b>	<b>MTX N= 184</b>	<b>Tofacitinib som monoterapi 5 mg 2 gange dagligt N= 370</b>	<b>Tofacitinib som monoterapi 10 mg 2 gange dagligt N= 394</b>
ACR20	Måned 3	52	69***	77***
	Måned 6	51	71***	75***
	Måned 12	51	67**	71***
	Måned 24	42	63***	64***
ACR50	Måned 3	20	40***	49***
	Måned 6	27	46***	56***
	Måned 12	33	49**	55***
	Måned 24	28	48***	49***
ACR70	Måned 3	5	20***	26***
	Måned 6	12	25***	37***
	Måned 12	15	28**	38***
	Måned 24	15	34***	37***
<b>ORAL Strategy: Patienter med utilstrækkeligt respons på MTX</b>				
<b>Effekt mål</b>	<b>Tid</b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt N=384</b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX N=376</b>	<b>Adalimumab + MTX N=386</b>
ACR20	Måned 3	62,50	70,48‡	69,17
	Måned 6	62,84	73,14‡	70,98
	Måned 12	61,72	70,21‡	67,62
ACR50	Måned 3	31,51	40,96‡	37,31
	Måned 6	38,28	46,01‡	43,78
	Måned 12	39,31	47,61‡	45,85
ACR70	Måned 3	13,54	19,41‡	14,51
	Måned 6	18,23	25,00‡	20,73
	Måned 12	21,09	28,99‡	25,91

\* p< 0,05, \*\* p< 0,001, \*\*\* p< 0,0001 versus placebo (versus MTX i ORAL Start studiet)

‡p<0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX versus tofacitinib 5 mg for ORAL Strategy (normale p-værdier uden justeringer for multiple sammenligninger)

N=antal forsøgspersoner analyseret, ACR20/50/70=American College of Rheumatology ≥ 20, 50, 70 % forbedring;

MTX=methtotretaxat.

#### *DAS28-4(ESR)-respons*

Patienter i fase 3-studierne havde en gennemsnitlig *Disease Activity Score* (DAS28-4[ESR]) på 6,1-6,7 ved *baseline*. Signifikante reduktioner i DAS28-4(ESR) i forhold til *baseline* (gennemsnitlig forbedring) på 1,8-2,0 og 1,9-2,2 blev observeret ved måned 3 hos patienter, der fik henholdsvis 5 mg

og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, sammenlignet med placebogruppen (0,7-1,1). Andelen af patienter, der opnåede DAS28 klinisk remission (DAS28-4(ESR) < 2,6) i Oral Step-, Oral Sync- og Oral Standard-studierne, vises i Tabel 10.

**Tabel 10: Antal (%) forsøgspersoner, der opnåede DAS28-4(ESR) <2,6 remission ved 3 og 6 måneder**

	Tid	N	%
<b>ORAL Step: Patienter med utilstrækkeligt respons på TNF Inhibitor</b>			
Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX	Måned 3	133	6
Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX	Måned 3	134	8*
Placebo + MTX	Måned 3	132	2
<b>ORAL Sync: Patienter med utilstrækkeligt respons på DMARD</b>			
Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt	Måned 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt	Måned 6	315	11***
Placebo	Måned 6	158	3
<b>ORAL Standard: Patienter med utilstrækkeligt respons på MTX</b>			
Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX	Måned 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX	Måned 6	197	11***
Adalimumab 40 mg s.c. hver anden uge + MTX	Måned 6	199	6*
Placebo + MTX	Måned 6	105	1

\*p <0,05, \*\*\*p<0,0001 versus placebo, s.c.=subkutant, N=antal forsøgspersoner analyseret

#### *Radiografisk respons*

I ORAL Scan og ORAL Start blev hæmning af progression af strukturel ledskaade vurderet radiografisk og udtrykt som gennemsnitlig ændring fra *baseline* i mTSS og dets komponenter, erosionsscore og score for afsmalnet ledspalte (JSN), ved måned 6 og 12.

I ORAL Scan blev der givet 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt plus baggrunds-MTX, hvilket resulterede i betydelig større hæmning af progression af strukturel skade sammenlignet med placebo plus MTX ved måned 6 og 12. For tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt plus MTX var der en lignende effekt på gennemsnitlig progression af strukturel skade (ikke statistisk signifikant). Analyse af erosion og JSN-score var i overensstemmelse med de overordnede resultater.

I placebo plus MTX-gruppen havde 78 % af patienterne ikke radiografisk progression (mTSS-ændringer mindre eller lig 0,5) ved måned 6 sammenlignet med henholdsvis 89 % og 87 % af de patienter, der fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt (plus MTX). Begge værdier er signifikante *versus* placebo plus MTX.

I ORAL Start resulterede tofacitinib-monoterapi i en signifikant større hæmning af progression af strukturel skade sammenlignet med MTX ved måned 6 og 12 som vist i Tabel 11. Hæmningen var opretholdt ved måned 24. Analyser af erosion og JSN-scorer stemte overens med de overordnede resultater.

I MTX-gruppen havde 70 % af patienterne ikke radiografisk progression ved måned 6 sammenlignet med 83 % og 90 % af de patienter, der fik hhv. 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. Begge værdier er signifikante *versus* MTX.

**Tabel 11: Radiografiske ændringer ved 6 og 12 måneder**

<b>ORAL Scan: Patienter med utilstrækkelig respons på MTX</b>					
	<b>Placebo + MTX  N= 139 Gennemsnit (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX N= 277 Gennemsnit (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX Gennemsnitlig forskøl fra placebo<sup>b</sup> (CI)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX N= 290 Gennemsnit (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX Gennemsnitlig forskøl fra placebo<sup>b</sup> (CI)</b>
mTSS <sup>c</sup>					
Baseline	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Måned 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)
Måned 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)
<b>ORAL Start: MTX-naïve</b>					
	<b>MTX N= 168 Gennemsnit (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt N= 344 Gennemsnit (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt Gennemsnitlig forskøl fra MTX<sup>d</sup> (CI)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt N= 368 Gennemsnit (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt Gennemsnitlig forskøl fra MTX<sup>d</sup> (CI)</b>
mTSS <sup>c</sup>					
Baseline	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Måned 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Måned 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)

<sup>a</sup>SD = Standardafvigelse

<sup>b</sup>Forskøl mellem middelværdierne, fundet ved mindste kvadraters metode, for tofacitinib minus placebo (95% CI = 95% konfidensinterval)

<sup>c</sup>Måned 6- og Måned 12-data er den gennemsnitlige ændring fra *baseline*

<sup>d</sup>Forskøl mellem middelværdierne, fundet ved mindste kvadraters metode, for tofacitinib minus MTX (95% CI = 95% konfidensinterval)

### Respons for fysisk funktion og helbredsrelaterede resultater

Tofacitinib, alene eller kombineret med MTX, har vist forbedringer i fysisk funktion, målt ved HAQ-DI. Patienter, der fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, udviste en signifikant forbedring fra *baseline* i fysisk funktion sammenlignet med placebogruppen ved måned 3 (studierne ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard og ORAL Step) og måned 6 (studierne ORAL Sync og ORAL Standard). Patienter, der fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, udviste en signifikant større forbedring i fysisk funktion sammenlignet med placebogruppen så tidligt som uge 2 i ORAL Solo og ORAL Sync. Ændringer i HAQ-DI i forhold til *baseline* i studierne ORAL Standard, Oral Step og ORAL Sync vises i Tabel 12.

**Tabel 12: Gennemsnitlig ændring (LS) fra *baseline* i HAQ-DI ved 3 måneder**

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX	Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX	Adalimumab 40 mg hver anden uge + MTX
<b>ORAL Standard: MTX</b>			
N= 96	N= 185	N= 183	N= 188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
<b>ORAL Step: Patienter med utilstrækkeligt respons på TNF</b>			
N= 118	N= 117	N= 125	Ikke relevant
-0,18	-0,43***	-0,46***	Ikke relevant
<b>Placebo + DMARDs</b>	<b>Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + DMARDs</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + DMARDs</b>	
<b>ORAL Sync: Patienter med utilstrækkeligt respons på DMARD</b>			
N= 147	N= 292	N= 292	Ikke relevant
-0,21	-0,46***	-0,56***	Ikke relevant

\*\*\* p<0,0001, tofacitinib *versus* placebo + MTX, LS = beregnet ved mindste kvadraters metode, N = antal patienter, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*

Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet ved hjælp af *Short Form Health Survey* (SF-36). Patienter, som fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, oplevede signifikant større forbedringer fra *baseline* sammenlignet med placebogruppen inden for alle 8 områder samt i scorerne for fysisk helbred og psykisk helbred ved måned 3 i ORAL Solo, ORAL Scan og ORAL Step. I ORAL Scan blev de gennemsnitlige forbedringer i SF-36 opretholdt til måned 12 hos patienter, der fik tofacitinib.

Forbedring i træthed blev evalueret ved hjælp af *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F)-skemaet ved måned 3 i alle studierne. Patienter, som fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, opnåede signifikant større forbedringer fra *baseline* i træthed sammenlignet med placebo i alle 5 studier. I ORAL Standard og ORAL Scan blev de gennemsnitlige forbedringer i FACIT-F opretholdt til måned 12 hos patienter, der fik tofacitinib.

Forbedring i søvn blev vurderet ved måned 3 i alle studierne ved hjælp af skemaerne *Sleep Problems Index I* og *II* fra studiet *Medical Outcomes Study Sleep (MOS-Sleep)*. Patienter, som fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, opnåede betydeligt større forbedringer fra *baseline* i begge skemaer sammenlignet med placebogruppen i ORAL Sync, ORAL Standard og ORAL Scan. I ORAL Standard og ORAL Scan blev de gennemsnitlige forbedringer i begge skemaer opretholdt til måned 12 hos patienter, der blev behandlet med tofacitinib.

#### Varighed af klinisk respons

Varigheden af effekt blev vurderet ved hjælp af ACR20-, ACR50- og ACR70-responstraterne i studier med en varighed på op til to år. Ændringer i gennemsnitlig HAQ-DI og DAS28-4(ESR) blev opretholdt frem til afslutning af studierne i begge tofacitinib-grupper.

Data fra et randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid arthritis, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, giver også evidens for vedvarende effekt ved tofacitinib-behandling i op til 5 år og i afsluttede åbne langtids-opfølgningsstudier op til 8 år.

#### Kontrollerede langtidssikkerhedsdata

Studie ORAL Surveillance (A3921133) var et stort (N=4362), randomiseret, aktivt kontrolleret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid arthritis, som var mindst 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor (kardiovaskulære risikofaktorer defineres som: Nuværende ryger, diagnose med hypertension, diabetes mellitus, slægtsanamnese med præmatur koronar hjertesygdom, anamnese med koronararteriesygdom, herunder anamnese med revaskularisering, koronar bypass operation, myokardieinfarkt, hjertestop, ustabil

angina, akut koronarsyndrom og tilstedeværelsen af ekstraartikulær sygdom associeret med RA, fx knuder, Sjögrens syndrom, anæmi ved kronisk sygdom, lungemanifestationer). Flertallet (mere end 90 %) af de tofacitinibpatienter, som var aktuelle eller tidligere rygere, havde været rygere i mere end 10 år med en medianværdi på henholdsvis 35,0 og 39,0 år som rygere. Patienterne skulle have en stabil dosis methotrexat ved starten af studiet, dosisjustering var tilladt under studiet.

Patienter blev randomiseret til ikke-blindet tofacitinib 10 mg to gange dagligt, tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller en TNF-hæmmer (TNF-hæmmeren var enten etanercept 50 mg én gang om ugen eller adalimumab 40 mg hver fjortende dag) i et forhold på 1:1:1. De co-primære effektmål var adjudikerede maligniteter (ikke NMSC) og adjudikerede større uønskede kardiovaskulære hændelser; den samlede incidens og statistiske vurdering af effektmålene var blindet. Dette studie var et hændelsesdrevet studie, der også krævede mindst 1500 patienter, der følges i 3 år. Studiebehandlingen med tofacitinib 10 mg to gange dagligt blev stoppet og skiftet til 5 mg to gange dagligt på grund af et dosisafhængigt tegn på venøse tromboemboliske hændelser (VTE). For patienter i den gruppe, der blev behandlet med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, blev de data, der blev indsamlet før og efter dosisskiftet, analyseret i den oprindeligt randomiserede behandlingsgruppe.

Studiet opfyldte ikke non-inferioritetskriteriet for den primære sammenligning af de kombinerede tofacitinib-doser til TNF-hæmmer, da den øvre grænse for 95 % CI for *hazard ratio* oversteg det præspecificerede non-inferioritetskriterium på 1,8 for ikke-vurderet alvorlige kardiovaskulære hændelser og maligniteter og adjudikerede maligne lidelser, bortset fra NMSC.

Resultaterne for adjudikeret MACE, adjudikerede maligniteter bortset fra NMSC og udvalgte andre hændelser er angivet nedenfor.

Alvorlige kardiovaskulære hændelser og maligniteter (inklusive myokardieinfarkt) og venøs tromboemboli (VTE)

Der er set en stigning i ikke-dødeligt myokardieinfarkt hos patienter i behandling med tofacitinib sammenholdt med TNF-hæmmere. En dosisafhængig stigning i antallet af VTE-hændelser sås hos patienter, der blev behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmer (se pkt. 4.4 og 4.8).

**Tablet 13: Incidensrate og *hazard ratio* for alvorlige kardiovaskulære hændelser, myokardieinfarkt og venøs tromboemboli**

	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt	Tofacitinib 10 mg to gange dagligt <sup>a</sup>	Al tofacitinib <sup>b</sup>	TNF-hæmmer (TNFi)
<b>MACE<sup>c</sup></b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
<b>Fatal MI<sup>c</sup></b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95 % CI) vs TNFi	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
<b>Ikke-fatal MI<sup>c</sup></b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
HR (95 % CI) vs TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
<b>VTE<sup>d</sup></b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,33 (0,19, 0,53)	0,70 (0,49, 0,99)	0,51 (0,38, 0,67)	0,20 (0,10, 0,37)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,66 (0,76, 3,63)	3,52 (1,74, 7,12)	2,56 (1,30, 5,05)	
<b>PE<sup>d</sup></b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,17 (0,08, 0,33)	0,50 (0,32, 0,74)	0,33 (0,23, 0,46)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95 % CI) vs TNFi	2,93 (0,79, 10,83)	8,26 (2,49, 27,43)	5,53 (1,70, 18,02)	



	<b>Tofacitinib 5 mg to gange dagligt</b>	<b>Tofacitinib 10 mg to gange dagligt<sup>a</sup></b>	<b>Al tofacitinib<sup>b</sup></b>	<b>TNF-hæmmer (TNFi)</b>
<b>DVT<sup>d</sup></b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,21 (0,11, 0,38)	0,31 (0,17, 0,51)	0,26 (0,17, 0,38)	0,14 (0,06, 0,29)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,54 (0,60, 3,97)	2,21 (0,90, 5,43)	1,87 (0,81, 4,30)	

<sup>a</sup> Den gruppe, der blev behandlet med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, omfatter data fra patienter, der blev skiftet fra tofacitinib 10 mg to gange dagligt til tofacitinib 5 mg to gange dagligt som følge af en modifikation af studiet.

<sup>b</sup> Kombineret tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

<sup>c</sup> Baseret på hændelser under behandlingen eller inden for 60 dage efter seponering af behandlingen.

<sup>d</sup> Baseret på hændelser under behandlingen eller inden for 28 dage efter seponering af behandlingen.

Forkortelser: MACE = alvorlige kardiovaskulære hændelser, MI = myokardieinfarkt, VTE = venøs tromboemboli, PE = lungeemboli, DVT = dyb venetrombose, TNF = tumornekrosefaktor, IR = incidensrate, HR = *hazard ratio*, CI = konfidensinterval, PY = patientår, Inf = uendelig

Følgende prædiktive faktorer for udvikling af myokardieinfarkt (dødelig udgang og ikke-dødelig udgang) blev identificeret ved hjælp af en Multivariat Cox-model med retrospektiv udvælgelse: alder  $\geq$  65 år, mandlig, nuværende eller tidligere ryger, anamnese med diabetes og anamnese med koronararteriesygdom (som omfatter myokardieinfarkt, koronar hjertesygdom, stabil angina pectoris eller koronararterieprocedurer) (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Maligniteter

Der er observeret en stigning i maligniteter, bortset fra NMSC, navnlig lungekræft, lymfom og en stigning i NMSC hos patienter i behandling med tofacitinib sammenholdt med TNF-hæmmere.

**Tabel 14: Incidensrate og *hazard ratio* for maligniteter<sup>a</sup>**

	<b>Tofacitinib 5 mg To gange dagligt</b>	<b>Tofacitinib 10 mg to gange dagligt<sup>b</sup></b>	<b>Al tofacitinib<sup>c</sup></b>	<b>TNF-hæmmer (TNFi)</b>
<b>Maligniteter, bortset fra NMSC</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
<b>Lungekræft</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
<b>Lymfom</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
HR (95 % CI) vs TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
<b>NMSC</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,61 (0,41, 0,86)	0,69 (0,47, 0,96)	0,64 (0,50, 0,82)	0,32 (0,18, 0,52)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,90 (1,04, 3,47)	2,16 (1,19, 3,92)	2,02 (1,17, 3,50)	

<sup>a</sup> For maligniteter bortset fra NMSC, lungekræft og lymfom, baseret på hændelser i forbindelse med behandling eller efter seponering af behandlingen indtil afslutningen af studiet. For NMSC, baseret på hændelser i forbindelse med behandling eller inden for 28 dage efter seponering af behandlingen

<sup>b</sup> Den gruppe, der fik tofacitinib 10 mg to gange dagligt, omfatter data fra patienter, der blev skiftet fra tofacitinib 10 mg to gange dagligt til tofacitinib 5 mg to gange dagligt som følge af en modifikation af studiet.

<sup>c</sup> Kombineret tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

Forkortelser: NMSC = non-melanom hudkræft, TNF = tumornekrosefaktor, IR = incidensrate, HR = *hazard ratio*, CI = konfidensinterval, PY = patientår

Følgende prædiktive faktorer for udvikling af maligniteter, bortset fra NMSC, blev identificeret ved hjælp af en Multivariat Cox-model med retrospektiv udvælgelse: alder  $\geq 65$  år og nuværende eller tidligere rygning (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Dødelighed

Øget dødelighed blev observeret hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere. Dødelighed var hovedsageligt på grund af kardiovaskulære hændelser, infektioner og maligniteter.

**Tabel 15: Incidensrate og hazard ratio for mortalitet<sup>a</sup>**

	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt	Tofacitinib 10 mg to gange dagligt <sup>b</sup>	AI tofacitinib <sup>c</sup>	TNF-hæmmer (TNFi)
<b>Mortalitet (uanset årsag)</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
<b>Dødelige infektioner</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
<b>Dødelige CV-hændelser</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
<b>Dødelige maligniteter</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95 % CI) vs TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

<sup>a</sup> Baseret på hændelser under behandlingen eller inden for 28 dage efter seponering af behandlingen.

<sup>b</sup> Den gruppe, der fik tofacitinib 10 mg to gange dagligt, omfatter data fra patienter, der blev skiftet fra tofacitinib 10 mg to gange dagligt til tofacitinib 5 mg to gange dagligt som følge af en modifikation af studiet.

<sup>c</sup> Kombineret tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

Forkortelser: TNF = tumornekrosefaktor, IR = incidensrate, HR = hazard ratio, CI = konfidensinterval, PY = patientår, CV = kardiovaskulær, Inf = uendelig

### *Psoriasisartrit*

Tofacitinib filmovertrukne tableters virkning og sikkerhed blev vurderet i 2 randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier hos voksne patienter med aktiv PsA ( $\geq 3$  hævede og  $\geq 3$  ømme led). Det var påkrævet, at patienterne havde aktiv plaque psoriasis ved screeningsbesøget. De primære effektmål i begge studier var ACR20-responsrate og ændring fra *baseline* i HAQ DI ved måned 3.

I PsA I-studiet (OPAL BROADEN) vurderedes 422 patienter, som tidligere havde haft utilstrækkelig respons (på grund af manglende effekt eller intolerans) på en csDMARD (MTX for 92,7% af patienterne). 32,7% af patienterne i dette studie havde tidligere haft utilstrækkelig respons på  $>1$  csDMARD eller 1 csDMARD og et targeteret syntetisk DMARD (tsDMARD). Tidligere behandling med en TNF-hæmmer var ikke tilladt i OPAL BROADEN. Det var påkrævet, at alle patienter fik 1 samtidig administreret csDMARD. 83,9 % af patienterne fik samtidig administreret MTX, 9,5 % af patienterne fik samtidig administreret sulfasalazin, og 5,7 % af patienterne fik samtidig administreret leflunomid. Medianvarighed af PsA var 3,8 år. Ved *baseline* havde 79,9 % og 56,2 % af patienterne hhv. enthesitis og dactylitis. De patienter, som blev randomiseret til tofacitinib, fik 5 mg 2 gange dagligt eller tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt i 12 måneder. De patienter, som blev randomiseret til placebo, blev på en blindet måde overført til enten tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt eller tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt ved måned 3 og blev behandlet indtil måned 12. De patienter, som blev randomiseret til adalimumab (aktiv kontrolarm), fik 40 mg subkutan hver anden uge i 12 måneder.

I PsA II-studiet (OPAL BEYOND) vurderedes 394 patienter, som var blevet seponeret fra en TNF-hæmmer på grund af manglende virkning eller intolerans. 36,0 % havde tidligere haft utilstrækkelig respons på  $> 1$  biologisk DMARD. Det var påkrævet, at alle patienter fik 1 samtidig administreret csDMARD. 71,6 % af patienterne fik samtidig administreret MTX, 15,7 % af patienterne fik samtidig administreret sulfasalazin og 8,6 % af patienterne fik samtidig administreret leflunomid.

Medianvarighed af PsA var 7,5 år. Ved *baseline* havde 80,7 % og 49,2 % af patienterne hhv. enthesitis og dactylitis. De patienter, som blev randomiseret til tofacitinib, fik 5 mg 2 gange dagligt eller tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt i 6 måneder. De patienter, som blev randomiseret til placebo, blev på en blindet måde overført ved måned 3 til enten tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt eller tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt ved måned 3 og blev behandlet indtil måned 6.

#### Tegn og symptomer

Behandling med tofacitinib resulterede i signifikante forbedringer af visse PsA-tegn og symptomer, vurderet i henhold til ACR20 kriterierne sammenlignet med placebo ved måned 3. Effektsresultaterne for de vigtige effektmål er vist i Tabel 16.

**Tabel 16: Andel (%) af patienter med PsA, som opnåede klinisk respons og gennemsnitlig ændring fra *baseline* i studierne OPAL BROADEN og OPAL BEYOND**

Behandlings gruppe	Konventionel syntetisk DMARD Patienter med utilstrækkeligt respons <sup>a</sup> (TNFi-naive)			TNFi Patienter med utilstrækkeligt respons <sup>b</sup>	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND <sup>c</sup>	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt	Adalimumab 40 mg s.c. en gang hver anden uge	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Måned 3	33 %	50 % <sup>d,*</sup>	52 % <sup>*</sup>	24 %	50 % <sup>d,***</sup>
Måned 6	IR	59 %	64 %	IR	60 %
Måned 12	IR	68 %	60 %	-	-
ACR50					
Måned 3	10 %	28 % <sup>e,**</sup>	33 % <sup>***</sup>	15 %	30 % <sup>e,*</sup>
Måned 6	IR	38 %	42 %	IR	38 %
Måned 12	IR	45 %	41 %	-	-
ACR70					
Måned 3	5 %	17 % <sup>e,*</sup>	19 % <sup>*</sup>	10 %	17 %
Måned 6	IR	18 %	30 %	IR	21 %
Måned 12	IR	23 %	29 %	-	-
ΔLEI <sup>f</sup>					
Måned 3	-0,4	-0,8	-1,1 <sup>*</sup>	-0,5	-1,3 <sup>*</sup>
Måned 6	IR	-1,3	-1,3	IR	-1,5
Måned 12	IR	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS <sup>f</sup>					
Måned 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 <sup>*</sup>
Måned 6	IR	-5,2	-5,4	IR	-6,0
Måned 12	IR	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 <sup>g</sup>					
Måned 3	15 %	43 % <sup>d,***</sup>	39 % <sup>**</sup>	14 %	21 %
Måned 6	IR	46 %	55 %	IR	34 %
Måned 12	IR	56 %	56 %	-	-

\* Nominel p ≤ 0,05; \*\* Nominel p ≤ 0,001; \*\*\* Nominel p < 0,0001 for aktiv behandling *versus* placebo i måned 3. Forkortelser: BSA = legemsoverfladeareal, ΔLEI = ændring fra *baseline* i Leeds Enthesitis Index, ΔDSS = ændring fra *baseline* i *Dactylitis Severity Score*, ACR20/50/70 = *American College of Rheumatology* ≥ 20 %, 50 %, 70 % forbedring, csDMARD = konventionelt syntetisk sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, N = antal randomiserede og behandlede patienter, IR = ikke relevant, da data fra placebobehandling ikke er tilgængelige ud over måned 3 på grund af placebo overført til tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt, s.c. = subkutant, TNFi = tumornekrosefaktorinhibitor; PASI = *Psoriasis Area and Severity indeks*, PASI75 = ≥ 75 % forbedring i PASI.

<sup>a</sup> Utilstrækkelig respons på mindst 1 csDMARD på grund af manglende effekt og/eller intolerans.

<sup>b</sup> Utilstrækkelig respons på mindst 1 TNFi på grund af manglende effekt og/eller intolerans.

<sup>c</sup> OPAL BEYOND havde en varighed på 6 måneder.

<sup>d</sup> Opnået statistisk signifikans globalt ved p ≤ 0,05 iht. den forud specificerede trinvis testprocedure.

<sup>e</sup> Opnået statistisk signifikans inden for ACR-serien (ACR50 og ACR70) ved  $p \leq 0,05$  iht. den forud specificerede trinvis testprocedure.

<sup>f</sup> For patienter med en *baseline* score > 0.

<sup>g</sup> For patienter med en *baseline* BSA på  $\geq 3$  % og PASI > 0.

Både TNF-hæmmer-naive-patienter og patienter med utilstrækkeligt respons på TNF-hæmmer, som blev behandlet med tofacitinib 5 mg to gange dagligt, havde signifikant højere ACR20-responsrater sammenlignet med placebo ved måned 3. En undersøgelse af alder, køn, race, sygdomsaktivitet ved *baseline* og PsA-undertype viste ingen forskel i respons på tofacitinib. Antallet af patienter med arthritis mutilans eller aksial involvering var for lille til at kunne foretage en meningsfuld vurdering. Der blev observeret statistisk signifikante ACR20-responsrater med tofacitinib 5 mg to gange dagligt i begge studier så tidligt som i uge 2 (første vurdering efter *baseline*) sammenlignet med placebo.

I OPAL BROADEN-studiet opnåede 26,2 %, 25,5 % og 6,7 % af de patienter, som fik hhv. tofacitinib 5 mg to gange dagligt, adalimumab og placebo, *Minimal Disease Activity* (MDA)-respons (behandlingsforskel mellem tofacitinib 5 mg to gange dagligt og placebo var 19,5 % [95 % CI: 9,9; 29,1]) ved måned 3. I OPAL BEYOND havde 22,9 % og 14,5 % af de patienter, som fik hhv. tofacitinib 5 mg to gange dagligt og placebo, MDA-respons. Dog havde patienter, som fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt, ikke et nominelt statistisk signifikant respons (behandlingsforskel fra placebo 8,4 % [95 % CI: -1,0; 17,8]) ved måned 3).

#### Radiografisk respons

I OPAL BROADEN-studiet blev progression af strukturel ledske vurderet radiografisk ved hjælp af *van der Heijde modified Total Sharp Score* (mTSS), og procentdelen af patienter med radiografisk progression (mTSS-stigning fra *baseline* på mere end 0,5) blev vurderet ved måned 12. Ved måned 12 havde 96 % og 98 % af de patienter, som fik hhv. tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt og adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge, ingen radiografisk progression (mTSS-stigning fra *baseline* på mindre end eller lig med 0,5).

#### Fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet

Forbedring i fysisk funktion blev vurderet ved hjælp af HAQ-DI. Patienter, som fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt, havde en større forbedring ( $p \leq 0,05$ ) fra *baseline* i fysisk funktion sammenlignet med placebo ved måned 3 (se Tabel 17).

**Tabel 17: Ændring fra *baseline* i HAQ-DI i PsA-studierne OPAL BROADEN og OPAL BEYOND**

Behandlings-gruppe	Mindste kvadraters gennemsnitlige ændring fra <i>baseline</i> i HAQ-DI				
	Konventionel syntetisk DMARD Patienter med utilstrækkeligt respons <sup>a</sup> (TNFi-naive)			TNFi Patienter med utilstrækkeligt respons <sup>b</sup>	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt	Adalimumab 40 mg s.c. en gang hver anden uge	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt
N	104	107	106	131	129
Måned 3	-0,18	-0,35 <sup>c,*</sup>	-0,38*	-0,14	-0,39 <sup>c,***</sup>
Måned 6	IR	-0,45	-0,43	IR	-0,44
Måned 12	IR	-0,54	-0,45	IR	IR

\* Nominel  $p \leq 0,05$ ; \*\*\* Nominel  $p < 0,0001$  for aktiv behandling *versus* placebo ved måned 3.

Forkortelser: DMARD = sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, IR = ikke relevant, N = samlet antal patienter i den statistiske analyse, s.c. = subkutant, TNFi = tumornekrosefaktorinhibitor.

<sup>a</sup> Utilstrækkeligt respons på mindst én konventionelt syntetisk DMARD (csDMARD) på grund af manglende effekt og/eller intolerans.

<sup>b</sup> Utilstrækkeligt respons på mindst én TNF-hæmmer (TNFi) på grund af manglende effekt og/eller intolerans.

<sup>c</sup> Opnåede statistisk signifikans globalt ved  $p \leq 0,05$  iht. den forud specificerede trinvis testprocedure.

HAQ-DI-responsraten (respons defineres som et fald fra *baseline* på  $\geq 0,35$ ) ved måned 3 i studierne OPAL BROADEN og OPAL BEYOND var på hhv. 53 % og 50 % hos patienter, som fik tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt, hhv. 31 % og 28 % hos patienter, som fik placebo, og 53 % hos patienter, som fik adalimumab 40 mg subkutant en gang hver anden uge (kun OPAL BROADEN).

Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet ved hjælp af SF-36v2-skemaet, og fatigue blev vurderet ved hjælp af FACIT-F-skemaet. Patienter, der fik tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt, opnåede en større forbedring i fysisk funktion fra *baseline* sammenlignet med placebo i SF-36v2, i den sammenlagte SF-36v2-score og i FACIT-F-score ved måned 3 i OPAL BROADEN og OPAL BEYOND (nominel  $p \leq 0,05$ ). Forbedringerne fra *baseline* i SF-36v2 og FACIT-F var opretholdt ved måned 6 (OPAL BROADEN og OPAL BEYOND) og måned 12 (OPAL BROADEN).

Patienter, som fik tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt, havde en større forbedring af artritmerter (målt på en 0-100 visuel analog skala) fra *baseline* i uge 2 (første vurdering efter *baseline*) til måned 3 sammenlignet med placebo i studierne OPAL BROADEN og OPAL BEYOND (nominel  $p \leq 0,05$ ).

#### *Ankyloserende spondylitis*

Det kliniske udviklingsprogram til vurdering af virkningen og sikkerheden af tofacitinib omfattede et bekræftende, placebokontrolleret studie (AS-I-studiet). AS-I-studiet var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, 48-ugers, klinisk behandlingsstudie med 269 voksne patienter, der udviste utilstrækkeligt respons (utilstrækkeligt klinisk respons eller intolerance) over for mindst to NSAID'er. Patienterne blev randomiseret og behandlet med 5 mg tofacitinib to gange dagligt eller placebo i 16 uger med blindet behandling, hvorefter alle blev flyttet til 5 mg tofacitinib to gange dagligt i yderligere 32 uger. Patienterne havde aktiv sygdom i henhold til definitioner i både *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) og score for rygsmerter (BASDAI-spørgsmål 2), der var mere end eller lig med 4 på trods af behandling med non-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAID), kortikosteroid eller DMARD.

Ca. 7 % og 21 % af patienterne fik samtidigt henholdsvis methotrexat eller sulfasalazin fra *baseline* til uge 16. Patienterne fik lov at få en stabil, lav dosis orale kortikosteroider (modtaget af 8,6 %) og/eller NSAID'er (modtaget af 81,8 %) fra *baseline* til uge 48. 22 % af patienterne viste utilstrækkeligt respons på 1 eller 2 TNF-hæmmere. Det primære endepunkt var at vurdere den andel af patienter, der opnåede et ASAS20-respons ved uge 16.

#### *Klinisk respons*

Patienter behandlet med 5 mg tofacitinib to gange dagligt opnåede større forbedringer i deres ASAS20- og ASAS40-respons sammenlignet med placebo ved uge 16 (tabel 18). Responserne blev opretholdt fra uge 16 til og med uge 48 hos patienter, der fik 5 mg tofacitinib to gange dagligt.

**Tabel 18: ASAS20- og ASAS40-respons ved uge 16, AS-I-studiet**

	Placebo (N=136)	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt (N=133)	Forskel fra placebo (95 % CI)
ASAS20-respons*, %	29	56	27 (16, 38)**
ASAS40-respons*, %	13	41	28 (18, 38)**

\* Type I fejlkontrolleret.

\*\*  $p < 0,0001$ .

Virksomheden af tofacitinib blev påvist hos bDMARD-naive og TNF-utilstrækkelige respondenter (IR)/bDMARD-erfarne (non-IR) patienter (tabel 19).

**Tabel 19. ASAS20- og ASAS40-respons (%) på basis af behandlingshistorik ved uge 16, AS-I-studiet**

Forudgående behandlings-historik	Effektendepunkt					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt N	Forskel fra placebo (95 % CI)	Placebo N	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt N	Forskel fra placebo (95 % CI)
bDMARD-naive	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
Brug af TNFi-IR eller bDMARD (non-IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = En forbedring i forhold til *baseline* på  $\geq 20\%$  og  $\geq 1$  enhedsforøgelse inden for mindst 3 domæner på en skala fra 0 til 10 og ingen forværring på  $\geq 20\%$  og  $\geq 1$  enhed inden for det resterende domæne; ASAS40 = En forbedring i forhold til *baseline* på  $\geq 40\%$  og  $\geq 2$  enheder inden for mindst 3 domæner på en skala fra 0 til 10 og overhovedet ingen forværring inden for det resterende domæne; bDMARD = biologisk sygdomsmodificerende antireumatikum; CI = konfidensinterval; non-IR = ikke-utilstrækkeligt respons; TNFi-IR = utilstrækkeligt respons på tumornekrosefaktorhæmmer.

Forbedringerne i komponenterne for ASAS-responset og andre mål for sygdomsaktivitet var højere for 5 mg tofacitinib to gange dagligt sammenlignet med placebo ved uge 16, som vist i tabel 20.

Forbedringerne blev opretholdt fra uge 16 til og med uge 48 hos patienter, der fik 5 mg tofacitinib to gange dagligt.

**Tabel 20: ASAS-komponenter og andre mål for sygdomsaktivitet ved uge 16, AS-I-studiet**

	Placebo (N=136)		Tofacitinib 5 mg to gange dagligt (N=133)		Forskel fra placebo (95 % CI)
	<i>Baseline</i> (gennemsnit)	Uge 16 (LSM- ændring fra <i>baseline</i> )	<i>Baseline</i> (gennemsnit)	Uge 16 (LSM- ændring fra <i>baseline</i> )	
ASAS-komponenter					
– Patient Global Assessment of Disease Activity (0-10) <sup>a,*</sup>	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07, -1,05)**
– Rygsmerter i alt (0-10) <sup>a,*</sup>	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10, -1,14)**
– BASFI (0-10) <sup>b,*</sup>	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66, -0,80)**
– Inflammation (0-10) <sup>c,*</sup>	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18, -1,25)**
BASDAI-score <sup>d</sup>	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88, -1,00)**
BASMI <sup>c,*</sup>	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67, -0,37)**
hsCRP <sup>f,*</sup> (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20, -0,72)**
ASDAScrp <sup>g,*</sup>	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16, -0,79)**

---

\* Type I fejlkontrolleret.

\*\*  $p < 0,0001$ .

<sup>a</sup> Målt på en numerisk skala, hvor 0 = ikke aktiv eller ingen smerter, 10 = meget aktiv eller meget svære smerter.

<sup>b</sup> *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* målt på en numerisk skala, hvor 0 = nemt og 10 = umuligt.

<sup>c</sup> Inflammation er gennemsnittet af to patientindberettede selvurderinger af stivhed i BASDAI.

<sup>d</sup> Samlet score på *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*.

<sup>e</sup> *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*.

<sup>f</sup> Højsensitivt C-reaktivt protein.

<sup>g</sup> Aktivitetsscore for ankyloserende spondylitis med C-reaktivt protein.

LSM = mindste kvadraters gennemsnit (least squares mean)

### Andre helbredsrelaterede resultater

Patienter behandlet med 5 mg tofacitinib to gange dagligt opnåede større forbedringer i forhold til *baseline* ifølge *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (ASQoL) (-4,0 vs. -2,0) og *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue* (FACIT-F)-totalscore (6,5 vs. 3,1) sammenlignet med placebobehandlede patienter ved uge 16 ( $p < 0,001$ ). Patienter behandlet med 5 mg tofacitinib to gange dagligt opnåede konsekvent større forbedringer i forhold til *baseline* i *Short Form Health Survey* version 2 (SF-36v2) for domænet fysisk komponentoversigt (PCS) sammenlignet med placebobehandlede patienter ved uge 16.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med tofacitinib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med juvenil idiopatisk artrit og med ulcerativ colitis (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter oral administration af tofacitinib 11 mg depottabletter opnås de maksimale plasmakoncentrationer efter 4 timer og halveringstiden er ca. 6 timer. *Steady state*-koncentrationer opnås inden for 48 timer med ubetydelig akkumulering efter administration én gang dagligt. *Steady state* AUC og  $C_{\max}$  af tofacitinib for tofacitinib 11 mg depottablet én gang dagligt svarer til dem for tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter administreret to gange dagligt.

### Absorption og fordeling

Administration af tofacitinib 11 mg depottabletter samtidigt med et fedtholdigt måltid medførte ingen ændringer i AUC, hvorimod  $C_{\max}$  blev øget med 27 %.

Efter intravenøs administration er fordelingsvolumenet 87 l. Cirka 40 % af cirkulerende tofacitinib bindes til plasmaproteiner. Tofacitinib bindes hovedsageligt til albumin og synes ikke at binde til surt  $\alpha_1$ -glykoprotein. Tofacitinib fordeles ligeligt mellem røde blodlegemer og plasma.

### Biotransformation og elimination

Clearance-mekanismer for tofacitinib er cirka 70 % hepatiske metabolisme og 30 % renal udskillelse af uomdannet lægemiddel. Tofacitinib metaboliseres primært af CYP3A4 og i mindre grad af CYP2C19. I et humant studie med radioaktivt mærket tofacitinib tegnede uomdannet aktivt stof sig for mere end 65 % af den samlede cirkulerende radioaktivitet, og de resterende 35 % blev tilskrevet 8 metabolitter, som hver især tegnede sig for mindre end 8 % af den samlede radioaktivitet. Alle metabolitter er blevet observeret i dyrearter og forventes at have en potens, der er 10 gange mindre end tofacitinibs JAK1/3-hæmning. Der er ikke registreret evidens for stereokonvertering i humane prøver. Tofacitinibs farmakologiske aktivitet tilskrives modernmolekylet. Tofacitinib er et substrat for MDR1 *in vitro*, men ikke for brystkræft resistent protein (BCRP), OATP1B1/1B3 eller OCT1/2.

## Farmakokinetik hos patienter

Aktiviteten af CYP-enzymet er nedsat hos RA-patienter pga. kronisk inflammation. Hos RA-patienter varierer tofacitinibs orale clearance ikke med tiden, hvilket peger på, at behandling med tofacitinib ikke normaliserer aktiviteten af CYP-enzymet.

En farmakokinetisk populationsanalyse hos RA-patienter peger på, at den systemiske eksponering (AUC) for tofacitinib ved yderpunkterne for kropsvægt (40 kg, 140 kg) stort set er den samme (inden for 5 %) som for en patient på 70 kg. Det blev estimeret, at AUC er mindre end 5 % større hos ældre patienter på 80 år i forhold til gennemsnitsalderen på 55 år. Det blev estimeret, at AUC for kvinder er 7 % mindre end for mænd. De tilgængelige data viser også, at der ikke er nogen større forskel i AUC for tofacitinib mellem hvide, sorte og asiatiske patienter. Der blev observeret et omtrent lineært forhold mellem kropsvægt og fordelingsvolumen, hvilket resulterer i højere maksimumskoncentrationer ( $C_{max}$ ) og lavere minimumskoncentrationer ( $C_{min}$ ) hos slankere patienter. Denne forskel anses dog ikke for at være klinisk relevant. Den inter-individuelle variation (variationskoefficient i %) i AUC for tofacitinib anslås at være cirka 27 %.

## Nedsat nyrefunktion

Forsøgspersoner med let (kreatininclearance 50-80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30-49 ml/min) og svært (kreatininclearance < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion havde et AUC, der var henholdsvis 37 %, 43 % og 123 % større sammenlignet med raske forsøgspersoner med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2). Hos forsøgspersoner med nyresygdom i slutstadium (ESRD) var bidraget fra dialyse til den totale clearance af tofacitinib relativt lille. Efter en enkelt dosis på 10 mg var det gennemsnitlige AUC hos forsøgspersoner med ESRD, baseret på koncentrationer målt på ikke-dialysedage, cirka 40 % (90 % konfidensinterval: 1,5-95 %) større end hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. I kliniske studier blev tofacitinib ikke evalueret hos patienter med kreatininclearance (estimeret ved Cockcroft-Gault-ligningen) under 40 ml/min ved *baseline* (se pkt. 4.2).

Resultaterne fra farmakokinetisk populationsanalyse hos patienter med aktiv PsA eller AS var i overensstemmelse med de resultater, der sås hos patienter med RA.

## Nedsat leverfunktion

Forsøgspersoner med let (Child-Pugh A) og moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion havde et AUC, der var henholdsvis 3 % og 65 % større end hos personer med normal leverfunktion. I kliniske studier blev tofacitinib ikke evalueret hos forsøgspersoner med svært nedsat (Child Pugh C) leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4) eller hos patienter, der var testet positive for hepatitis B eller C.

## Interaktioner

Tofacitinib er ikke en hæmmer eller inducer af CYP'erne (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) og ikke en hæmmer af UGT'erne (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, og UGT2B7). Tofacitinib er ikke en hæmmer af MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 eller MRP ved klinisk relevante koncentrationer.

## Sammenligning af farmakokinetikken for depotformuleringer og filmovertrukne tabletformuleringer

Tofacitinib 11 mg depottabletter én gang dagligt har demonstreret farmakokinetisk ækvivalens (AUC og  $C_{max}$ ) med tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I non-kliniske studier blev der observeret virkninger på immunforsvaret og det hæmatopoietiske system, som blev henført til tofacitinibs farmakologiske egenskaber (JAK-hæmning). Sekundære virkninger af immunsuppression såsom bakterielle og virale infektioner samt lymfom blev observeret



ved klinisk relevante doser. Lymfom blev observeret hos 3 ud af 8 voksne aber ved et niveau på 6 eller 3 gange den kliniske eksponering for tofacitinib (AUC for ubundet tofacitinib hos mennesker ved en dosis på 5 mg eller 10 mg 2 gange dagligt) og hos 0 ud af 14 unge aber ved en dosis på 5 eller 2,5 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt. Eksponeringsniveauet hos aber ved ingen observeret negativ virkning (NOAEL) for lymfomer var cirka 1 eller 0,5 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt. Andre fund ved doser, der overstiger human eksponering, inkluderede virkninger på lever og mave-tarmsystem.

Tofacitinib er ikke mutagent eller genotoksisk baseret på resultaterne af en række *in vitro*- og *in vivo*-undersøgelser for genmutationer og kromosomafvigelser.

Tofacitinibs karcinogene potentiale blev vurderet i et 6 måneders karcinogenicitetsstudie med transgene rasH2-mus og et 2-årigt karcinogenicitetsstudie med rotter. Tofacitinib var ikke karcinogent hos mus ved eksponeringer på op til 38 eller 19 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt. Der blev observeret benigne testikulære interstitielle (Leydig) celletumorer hos rotter. Benigne Leydig-celletumorer hos rotter er ikke associeret med en risiko for Leydig-celletumorer hos mennesker. Der blev observeret hibernoma (malignitet i brunt fedtvæv) hos hunrotter, der blev eksponeret for  $\geq 83$  eller 41 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt. Der blev observeret benigne tymomer hos hunrotter ved 187 eller 94 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt.

Det blev vist, at tofacitinib er teratogent hos rotter og kaniner og har en effekt på hunrotters fertilitet (nedsat drægtighedsrate, nedsat antal corpora lutea, implantationssteder og levedygtige fostre samt en stigning i tidlig resorption), fødsel og peri-/postnatal udvikling. Tofacitinib havde ikke nogen effekt på hanrotters fertilitet, sædmotilitet eller sædkoncentration. Tofacitinib blev udskilt i mælken hos diegivende rotter ved koncentrationer, der var cirka 2 gange højere end serumkoncentrationerne 1-8 timer efter dosering. I studier gennemført med unge rotter og aber var der ingen tofacitinib-relaterede virkninger på knogleudviklingen hos hanner eller hunner ved eksponeringer, der svarer til dem, der opnås ved de godkendte doser hos mennesker.

Der blev ikke observeret nogen tofacitinib-relaterede fund i studier af unge dyr, som indikerer en højere følsomhed hos pædiatriske populationer sammenlignet med voksne. I studiet til undersøgelse af unge rotters fertilitet var der ingen tegn på udviklingstoksicitet, ingen indvirkning på seksuel modning, og der blev ikke konstateret tegn på reproduktionstoksicitet (parring og fertilitet) efter seksuel modenhed. I forsøg med 1 måned gamle, unge rotter og 39 uger gamle, unge aber blev der observeret tofacitinib-relaterede virkninger på immunparametre og hæmatologiske parametre i overensstemmelse med JAK1/3- og JAK2-hæmning. Disse virkninger var reversible og i overensstemmelse med dem, der også blev observeret hos voksne dyr ved lignende eksponeringer.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpstoffer

#### Tabletkerne

sorbitol (E420)  
hydroxyethylcellulose  
copovidon  
magnesiumstearat

### Tabletovertrækket

celluloseacetat  
hydroxypropylcellulose (E463)  
hypromellose (E464)  
titandioxid (E171)  
triacetin  
rød jernoxid (E172)

### Trykkeblæk

shellak (E904)  
ammoniumhydroxid (E527)  
propylenglycol (E1520)  
sort jernoxid (E172)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-beholdere med 2 silicagel som tørremiddel og børnesikker lukning i polypropylen indeholdende 30 eller 90 depottabletter.

Blisterkort af aluminiumsfolie/aluminiumsfolie med PVC-bagside med 7 depottabletter. Hver pakning indeholder 28 eller 91 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. marts 2017  
Dato for seneste fornyelse: 4. marts 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

XELJANZ 1 mg/ml, oral opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml oral opløsning indeholder tofacitinibcitrat, svarende til 1 mg tofacitinib.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

1 ml oral opløsning indeholder 2,39 mg propylenglycol.

1 ml oral opløsning indeholder 0,9 mg natriumbenzoat

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

Klar, farveløs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Tofacitinib er indiceret til behandling af aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (reumafaktor positiv [RF+] eller negativ [RF-] polyartrit og udvidet oligoartrit), samt juvenil psoriasisartrit (PsA) hos patienter, der er 2 år og ældre, og som ikke har haft tilstrækkeligt respons på tidligere behandling med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs).

Tofacitinib kan gives i kombination med methotrexat (MTX) eller som monoterapi i tilfælde af intolerance over for MTX, eller hvor fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes og superviseres af speciallæger med erfaring inden for diagnosticering og behandling af sygdomstilstande, som tofacitinib er indiceret til.

#### Dosering

Tofacitinib kan anvendes som monoterapi eller i kombination med MTX.

Den anbefalede dosis til patienter, der er 2 år og ældre er baseret på følgende vægtkategorier:

**Tabel 1: Tofacitinib-dosis til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og juvenil PsA, der er to år og ældre**

Kropsvægt (kg)	Dosisregime
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml oral opløsning) to gange dagligt
20 - < 40	4 mg (4 ml oral opløsning) to gange dagligt
≥ 40	5 mg (5 ml oral opløsning eller 5 mg filmovertrukken tablet) to gange dagligt

Patienter  $\geq 40$  kg, der behandles med tofacitinib 5 ml oral opløsning to gange dagligt, kan skiftes til tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt. Patienter  $< 40$  kg kan ikke skiftes fra tofacitinib oral opløsning.

#### *Dosisjustering*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis, når det bruges i kombination med MTX.

#### Behandlingsafbrydelse og seponering

Tilgængelige data tyder på, at der observeres kliniske forbedringer inden for 18 uger efter initiering af behandling med tofacitinib. Fortsat behandling skal overvejes nøje hos en patient, der ikke udviser nogen klinisk forbedring inden for dette tidsrum.

Hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, skal behandlingen med tofacitinib afbrydes, indtil infektionen er bragt under kontrol.

Det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen for at håndtere dosisrelaterede afvigelser i laboratorietal, inklusive lymfopeni, neutropeni og anæmi. Som beskrevet i Tabel 2, 3 og 4 nedenfor er anbefalingerne for midlertidig behandlingsafbrydelse eller permanent seponering baseret på, hvor alvorlige afvigelserne i laboratorietal er (se pkt. 4.4).

Det anbefales ikke at initiere behandling hos pædiatriske patienter med et absolut lymfocytaltal (ALC) under  $0,75 \times 10^9$  celler/l.

**Tabel 2: Lavt absolut lymfocytaltal**

<b>Lavt absolut lymfocytaltal (ALC) (se pkt. 4.4)</b>	
<b>Laboratorieværdi (<math>\times 10^9</math> celler/l)</b>	<b>Anbefaling</b>
ALC $\geq 0,75$	Dosis fastholdes.
ALC 0,50-0,75	Ved vedvarende fald (2 sekventielle målinger i dette interval ved rutinemåling) skal behandlingen reduceres eller afbrydes, indtil ALC er over 0,75.  For patienter, der får tofacitinib 5 mg to gange dagligt, skal doseringen afbrydes.  Når ALC er over 0,75, genoptages behandlingen som det er klinisk relevant.
ALC $< 0,50$	Hvis laboratorieværdien bekræftes ved kontroltest inden for 7 dage, seponeres behandlingen.

Det anbefales ikke at initiere behandling hos pædiatriske patienter med et absolut neutrofilantal (ANC) under  $1,2 \times 10^9$  celler/l.

**Tabel 3: Lavt absolut neutrofilital**

<b>Lavt absolut neutrofilital (ANC) (se pkt. 4.4)</b>	
<b>Laboratorieværdi (x10<sup>9</sup> celler/l)</b>	<b>Anbefaling</b>
ANC > 1,0	Dosis fastholdes.
ANC 0,50-1,0	Ved vedvarende fald (2 sekventielle målinger i dette interval ved rutinemåling) skal behandlingen reduceres eller afbrydes, indtil ANC er over 1,0.  For patienter, der får tofacitinib 5 mg to gange dagligt, skal doseringen afbrydes.  Når ANC er over 1,0, genoptages behandlingen som det er klinisk relevant.
ANC < 0,50	Hvis laboratorieværdien bekræftes ved kontroltest inden for 7 dage, seponeres behandlingen.

Det anbefales ikke at initiere behandling hos pædiatriske patienter med hæmoglobin under 6,21 mmol/l.

**Tabel 4: Lav hæmoglobinværdi**

<b>Lav hæmoglobinværdi (se pkt. 4.4)</b>	
<b>Laboratorieværdi (mmol/l)</b>	<b>Anbefaling</b>
Fald $\leq$ 1,24 mmol/l og værdi $\geq$ 5,58 mmol/l	Dosis fastholdes.
Fald > 1,24 mmol/l eller værdi < 4,96 mmol/l (bekræftet ved kontroltest)	Behandlingen skal afbrydes, indtil hæmoglobinværdien er normaliseret.

### Interaktioner

Tofacitinibs samlede daglige dosis skal reduceres til 5 mg filmovertrukne tabletter en gang dagligt eller vægtbaseret ækvivalent en gang dagligt hos patienter, der får 5 mg filmovertrukne tabletter eller vægtbaseret ækvivalent 2 gange dagligt hos patienter, der får kraftige hæmmere af cytochrom P450 (CYP) 3A4 (fx ketoconazol) og hos patienter, der får ét eller flere samtidige lægemidler, der både resulterer i moderat hæmning af CYP3A4 samt kraftig hæmning af CYP3A4 (fx fluconazol) (se pkt. 4.5)

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Sikkerhed og virkning af tofacitinib som oral opløsning hos ældre er endnu ikke klarlagt.

## Nedsat leverfunktion

**Tabel 5: Dosisjustering ved nedsat leverfunktion**

Nedsat leverfunktion – kategori	Klassificering	Dosisjustering ved nedsat leverfunktion for oral opløsning
Mild	Child Pugh A	Ingen dosisjustering påkrævet.
Moderat	Child Pugh B	Dosis skal reduceres til 5 mg eller vægtbaseret ækvivalent én gang dagligt, når den indicerede dosis ved tilstedeværelsen af normal leverfunktion er 5 mg eller vægtbaseret ækvivalent to gange dagligt.(se pkt. 5.2).
Svær	Child Pugh C	Tofacitinib bør ikke anvendes hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

## Nedsat nyrefunktion

**Tabel 6: Dosisjustering ved nedsat nyrefunktion**

Nedsat nyrefunktion – kategori	Kreatininclearance	Dosisjustering ved nedsat nyrefunktion for oral opløsning
Mild	50-80 ml/min	Ingen dosisjustering påkrævet.
Moderat	30-49 ml/min	Ingen dosisjustering påkrævet.
Svær (inkl. patienter i hæmodialyse)	< 30 ml/min	Dosis skal reduceres til 5 mg eller vægtbaseret ækvivalent én gang dagligt, når den indicerede dosis ved tilstedeværelsen af normal nyrefunktion er 5 mg eller vægtbaseret ækvivalent to gange dagligt.  Patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion skal forblive på en reduceret dosis, selv efter hæmodialyse (se pkt. 5.2).

## Pædiatrisk population (børn under 2 år)

Tofacitinibs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Der er ingen tilgængelige data.

## Administration

Oral anvendelse.

Tofacitinib oral opløsning skal indgives med den medfølgende flaskeadapter og doseringsprøjte.

Tofacitinib gives oralt med eller uden mad.

## 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktiv tuberkulose (TB), alvorlige infektioner såsom sepsis, opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).
- Svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tofacitinib må kun anvendes, hvis der ikke er adgang til egnede behandlingsalternativer, til patienter:

- i alderen 65 år og derover
- med aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer i anamnesen (som fx patienter, som er eller har været langtidsrygere)
- med maligne risikofaktorer (som fx aktuel malignitet eller malignitet i anamnesen)

##### Kombination med andre behandlinger

Tofacitinib er ikke blevet undersøgt og bør ikke anvendes i kombination med biologiske lægemidler såsom TNF-antagonister, interleukin (IL)-1R-antagonister, IL-6R-antagonister, anti-CD20-monoklonale antistoffer, IL-17 antagonister, IL-12/IL-23 antagonister, anti-integriner, selektive co-stimuleringsmodulatorer og potente immunsuppressiva såsom azathioprin, 6-mercaptopurin, ciclosporin og tacrolimus på grund af muligheden for øget immunsuppressionen og øget risiko for infektion.

Bivirkningsfrekvensen var højere for kombinationen tofacitinib plus MTX end for tofacitinib som monoterapi i kliniske RA-studier.

Anvendelsen af tofacitinib i kombination med fosfodiesterase-4-hæmmere er ikke blevet undersøgt i kliniske studier med tofacitinib.

##### Venøs tromboemboli (VTE)

Alvorlige VTE-hændelser, herunder lungeemboli (PE), hvoraf nogle var dødelige, og dyb venetrombose (DVT), er observeret hos patienter, der tager tofacitinib. I et randomiseret sikkerhedsstudie efter markedsføringstilladelse hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre, og som havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev der observeret en dosisafhængig øget risiko for VTE med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere (se pkt. 4.8 og 5.1).

I en post-hoc-forskningsanalyse i dette studie blev der set hyppigere forekomster af efterfølgende VTE'er hos patienter med kendte VTE-risikofaktorer, der var i behandling med tofacitinib og efter 12 måneders behandling havde et D-dimer-niveau på  $\geq 2 \times \text{ULN}$  versus patienter med et D-dimer-niveau på  $< 2 \times \text{ULN}$ ; dette var ikke evident hos patienter behandlet med TNF-hæmmere. Fortolkning er begrænset af det lave antal af VTE-hændelser og de begrænsede, tilgængelige D-dimer-tests (kun vurderet ved *baseline*, måned 12 og ved studiets ophør). Hos patienter, der ikke havde VTE i løbet af studiet, var de gennemsnitlige D-dimer-niveauer signifikant reducerede ved måned 12 i relation til ved *baseline* på tværs af alle behandlingsarmene. Der blev dog set D-dimer-niveauer på  $\geq 2 \times \text{ULN}$  ved måned 12 hos ca. 30 % af patienterne, uden at der var efterfølgende VTE-hændelser, hvilket indikerer begrænset specificitet af D-dimer-testning i dette studie.

Hos patienter med risikofaktorer for MACE eller malignitet (se også pkt. 4.4 "Væsentlige kardiovaskulære hændelser (herunder myokardieinfarkt)" og "Maligniteter og lymfoproliferative forstyrrelser") må tofacitinib kun anvendes, hvis der ikke er adgang til egnede behandlingsalternativer.

Hos patienter med andre VTE-risikofaktorer end risikofaktorer for MACE eller malignitet skal tofacitinib anvendes med forsigtighed. Andre VTE-risikofaktorer end risikofaktorer for MACE eller malignitet omfatter tidligere VTE, patienter, som undergår større operationer, immobilisering, brug af kombinerede hormonelle antikontraceptiva eller hormonerstatningsbehandling, arvelige koagulationsforstyrrelser. Patienter skal genvurderes regelmæssigt under behandling med tofacitinib, for at vurdere ændringer i VTE-risiko.

Hos patienter med reumatoid artrit med kendte VTE-risikofaktorer skal det overvejes at teste D-dimer-niveauer efter ca. 12 måneders behandling. Hvis testresultaterne for D-dimer er  $\geq 2 \times \text{ULN}$ , skal det fastslås, om fordelene opvejer risiciene, før der tages beslutning om fortsat behandling med tofacitinib.



Vurder straks patienter med tegn og symptomer på VTE, og seponer tofacitinib hos patienter med mistanke om VTE, uanset dosis eller indikation.

### Retinal venetrombose

Der er rapporteret retinal venetrombose (RVT) hos patienter behandlet med tofacitinib (se pkt. 4.8). Patienterne skal rådes til omgående at søge lægehjælp, hvis de oplever symptomer, der kan tyde på RVT.

### Alvorlige infektioner

Der er rapporteret alvorlige og til tider dødelige infektioner forårsaget af bakterielle og mykobakterielle patogener, invasive svampepatogener, virale patogener eller andre opportunistiske patogener hos patienter, der får tofacitinib (se pkt. 4.8). Risikoen for opportunistiske infektioner er højere i Asien (se pkt. 4.8). Patienter med reumatoid arthritis, der tager kortikosteroider, kan være prædisponerede for infektioner.

Tofacitinib bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner, inklusive lokale infektioner.

Risici og fordele ved behandlingen skal overvejes, inden behandling med tofacitinib påbegyndes hos patienter:

- med recidiverende infektioner
- som har en alvorlig eller opportunistisk infektion i anamnesen
- som har været bosat eller rejst i områder med endemiske mykoser
- som har underliggende tilstande, der kan prædisponere for infektion

Patienterne skal overvåges nøje for udvikling af symptomer på infektion under og efter behandling med tofacitinib. Behandlingen skal afbrydes, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, en opportunistisk infektion eller sepsis. En patient, der udvikler en ny infektion under behandling med tofacitinib, skal med det samme gennemgå en komplet diagnostisk udredning, der er passende for en immunkompromitteret patient. Relevant antimikrobiel behandling skal påbegyndes, og patienten skal overvåges nøje.

Da incidensen af infektioner generelt er højere hos ældre mennesker og hos diabetikere, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre mennesker og diabetikere (se pkt. 4.8). Tofacitinib bør kun anvendes hos patienter i alderen 65 år og derover, hvis ingen anden egnet behandling er tilgængelig (se pkt. 5.1).

Der kan være en større risiko for infektion ved stigende grad af lymfopeni, og lymfocytallene skal tages i betragtning ved vurdering af en patients infektionsrisiko. Kriterierne for behandlingsafbrydelse og monitorering for lymfopeni diskuteres i pkt. 4.2.

### Tuberkulose

Risici og fordele ved behandling bør overvejes før initiering af tofacitinib-behandling hos patienter, som:

- har været eksponeret for TB
- har boet eller rejst i områder med endemisk TB.

Patienterne skal evalueres og testes for latent eller aktiv infektion før administration af tofacitinib og i henhold til gældende retningslinjer under behandlingen.

Patienter med latent TB, som testes positive, skal behandles standardmæssigt med antimykobakteriel terapi, før tofacitinib administreres.

Tuberkulosebehandling skal også overvejes inden administration af tofacitinib hos patienter, som testes negative for TB, men som har en anamnese med latent eller aktiv TB, og hvor et passende

behandlingsforløb ikke kan bekræftes, samt hos patienter, der testes negative, men som har risikofaktorer for TB-infektion. Det anbefales at inddrage en ekspert i behandling af TB i beslutningen om, hvorvidt det vil være hensigtsmæssigt at påbegynde tuberkulosebehandling hos en given patient. Patienter skal overvåges nøje for udvikling af symptomer på TB, herunder også patienter som blev testet negative for latent TB-infektion, før behandlingen begyndte.

### Viral reaktivering

Der har været observeret viral reaktivering og tilfælde med reaktivering af herpes-virus (fx herpes zoster) hos patienter, der fik tofacitinib (se pkt. 4.8).

Blandt patienter, der blev behandlet med tofacitinib, synes risikoen for herpes zoster at være højere hos:

- japanske eller koreanske patienter.
- patienter med en ALC under  $1,0 \times 10^9$  celler/l (se pkt. 4.2).
- patienter med langvarig RA, som tidligere er blevet behandlet med to eller flere biologiske sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs).

Tofacitinibs indvirkning på reaktivering af kronisk viral hepatitis kendes ikke. Patienter, der ved screening var positive for hepatitis B eller C, blev ekskluderet fra kliniske studier. Før behandling med tofacitinib påbegyndes, skal screening for viral hepatitis udføres i overensstemmelse med kliniske retningslinjer.

Der er rapporteret om mindst ét bekræftet tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos RA-patienter, der fik tofacitinib efter markedsføringen. PML kan have dødelig udgang og skal tages med i betragtning ved differentialdiagnosticering hos immunsupprimerede patienter med ny debut eller forværring af neurologiske symptomer.

### Væsentlige kardiovaskulære hændelser (herunder myokardieinfarkt)

Der er observeret væsentlige kardiovaskulære hændelser (MACE) hos patienter, der tager tofacitinib.

I et randomiseret sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre, og som havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev der observeret en øget forekomst af myokardieinfarkt hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere (se pkt. 4.8 og 5.1). Tofacitinib bør kun overvejes hos patienter i alderen 65 år og derover, patienter der er langtidsrygere eller har været langtidsrygere, og patienter med aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer, hvis ingen anden egnet behandling er tilgængelig (se pkt. 5.1).

### Maligniteter og lymfoproliferative forstyrrelser

Tofacitinib kan påvirke værtsens forsvar mod maligniteter.

I et randomiseret sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre, og som havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås en øget forekomst af maligniteter, navnlig NMSC, lungekræft og lymfom, med tofacitinib sammenholdt med TNF-hæmmere (se pkt. 4.8 og 5.1).

I andre kliniske studier og efter markedsføring er der også set tilfælde af NMSC, lungekræft og lymfom hos patienter i behandling med tofacitinib.

Andre maligniteter, der blev observeret hos patienter i behandling med tofacitinib i kliniske studier og efter markedsføring, inkluderer, men er ikke begrænset, til brystkræft, melanom, prostatakræft og pancreaskræft.

Hos patienter i alderen 65 år og derover, patienter, der er langtidsrygere eller har været langtidsrygere, og patienter med andre maligne risikofaktorer (fx nuværende malignitet eller malignitet i anamnesen bortset fra vellykket behandling af non-melanom hudkræft) bør tofacitinib kun anvendes, hvis der ikke er nogen anden egnet behandling tilgængelig (se pkt. 5.1). Periodisk undersøgelse af huden anbefales for alle patienter, især dem der har øget risiko for hudkræft (se Tabel 7 i pkt. 4.8).

### Interstitiel lungesygdom

Forsigtighed anbefales også hos patienter med kronisk lungesygdom i anamnesen, da de kan være mere disponerede for infektioner. Der er rapporteret tilfælde af interstitiel lungesygdom (nogle med dødelig udgang) hos patienter, der er behandlet med tofacitinib i kliniske RA-studier og efter markedsføring, selv om det ikke er kendt, hvilken rolle Januskinase- (JAK-) inhibering har i disse tilfælde. Det er kendt, at asiatiske RA-patienter har øget risiko for interstitiel lungesygdom, og der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter.

### Gastrointestinale perforationer

Der er rapporteret gastrointestinale perforationer i kliniske studier, selv om det ikke vides, hvilken rolle JAK-hæmning spiller ved disse hændelser. Tofacitinib skal bruges med forsigtighed hos patienter, som kan have en højere risiko for gastrointestinale perforationer (fx patienter med en anamnese med diverticulitis, patienter i samtidig behandling med kortikosteroider og/eller non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler). Patienter med nyttilkomne abdominale symptomer skal straks evalueres mhp. tidlig identifikation af gastrointestinale perforationer.

### Frakturer

Der er observeret frakturer hos patienter behandlet med tofacitinib.

Tofacitinib skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendte risikofaktorer for frakturer som fx ældre patienter, kvindelige patienter og patienter, der anvender kortikosteroider, uanset indikation og dosering.

### Leverenzymmer

Behandling med tofacitinib var forbundet med en øget forekomst af forhøjede leverenzymmer hos nogle patienter (se pkt. 4.8 Leverenzymtests). Der skal udvises forsigtighed, når initiering af tofacitinib overvejes hos patienter med forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) eller aspartat-aminotransferase (ASAT), specielt hvis behandlingen initieres i kombination med potentielt levertoksiske lægemidler såsom MTX. Når behandling er begyndt, anbefales rutinemæssig monitorering af leverprøver og øjeblikkelig udredning af årsagerne til enhver forhøjelse af leverenzymmer, så potentiel lægemiddelfremkaldt leverpåvirkning kan identificeres. Hvis der er mistanke om lægemiddelfremkaldt leverpåvirkning, skal behandlingen med tofacitinib afbrydes, indtil denne diagnose er udelukket.

### Overfølsomhed

Der er efter markedsføring rapporteret om tilfælde af overfølsomhed forbundet med administration af tofacitinib. Allergiske reaktioner omfattede angioødem og urticaria; der er observeret alvorlige tilfælde. Hvis der forekommer alvorlige allergiske eller anafylaktiske reaktioner, bør tofacitinib seponeres øjeblikkeligt.

### Laboratorieparametre

#### Lymfocytter

Behandling med tofacitinib var forbundet med en øget incidens af lymfocytopeni sammenlignet med placebo. Lymfocytal under  $0,75 \times 10^9$  celler/l var forbundet med en øget incidens af alvorlige infektioner. Det anbefales ikke at initiere eller fortsætte behandling med tofacitinib hos patienter med

et bekræftet lymfocytaltal under  $0,75 \times 10^9$  celler/l. Lymfocytaltallet skal monitoreres ved *baseline* og derefter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalede dosisjusteringer iht. lymfocytaltal.

#### Neutrofiler

Behandling med tofacitinib var forbundet med en øget incidens af neutropeni (under  $2,0 \times 10^9$  celler/l) sammenlignet med placebo. Det anbefales ikke at initiere behandling med tofacitinib hos voksne patienter med ANC under  $1,0 \times 10^9$  celler/l og hos pædiatriske patienter med ANC under  $1,2 \times 10^9$  celler/l. ANC skal monitoreres ved *baseline*, efter 4-8 ugers behandling og derefter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalede dosisjusteringer iht. ANC.

#### Hæmoglobin

Behandling med tofacitinib har været associeret med et fald i hæmoglobinniveau.

Det anbefales ikke at påbegynde behandling med tofacitinib hos voksne patienter, hvis hæmoglobin er under 5,58 mmol/l og hos pædiatriske patienter, hvis hæmoglobin er under 6,21 mmol/l. Hæmoglobin skal monitoreres ved *baseline*, efter 4 til 8 ugers behandling og derefter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalede dosisjusteringer iht. hæmoglobinniveau.

#### Lipidovervågning

Behandling med tofacitinib var forbundet med forhøjede lipidparametre, såsom total-kolesterol, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol. De maksimale effekter blev generelt observeret inden for 6 uger. Lipidparametre skal vurderes 8 uger efter behandlingsstart med tofacitinib. Patienterne skal behandles i overensstemmelse med de kliniske retningslinjer for hyperlipidæmi. Forhøjet total- og LDL-kolesterol i forbindelse tofacitinib-behandling kan reduceres til *baseline*-niveau med statinbehandling.

#### Hypoglykæmi hos patienter i behandling for diabetes

Der har været rapporter om hypoglykæmi efter initiering af tofacitinib hos patienter, der fik lægemidler mod diabetes. Det kan være nødvendigt at justere dosis af det antidiabetiske præparat i tilfælde af, at der opstår hypoglykæmi.

#### Vaccinationer

Før initiering af tofacitinib anbefales det, at alle patienter, især pJIA- og jPsA-patienter, er ajour med alle vaccinationer i overensstemmelse med gældende retningslinjer. Vaccination med levende vacciner anbefales ikke under tofacitinib-behandling. Beslutning om vaccination med levende vacciner før behandling med tofacitinib skal ske under hensyntagen til patientens eksisterende immunsuppression.

Profylaktisk zoster-vaccination bør overvejes i henhold til gældende retningslinjer for vaccination. Det bør særligt overvejes hos patienter, som har haft RA i længere tid, og som tidligere er blevet behandlet med to eller flere biologiske DMARDs. Hvis levende zoster-vaccine administreres, bør det kun gives til patienter med kendt anamnese med skoldkopper eller til patienter, der er seropositive over for varicella zoster-virus (VZV). Hvis skoldkopper i anamnesen ikke med sikkerhed kan bekræftes, anbefales det at teste for antistoffer mod VZV.

Vaccination med levende vacciner bør ske mindst 2 uger, men helst 4 uger før behandling med tofacitinib initieres eller i overensstemmelse med gældende retningslinjer for vaccination med immunmodulerende lægemidler. Der foreligger ingen data om sekundær transmission af infektion via levende vacciner til patienter, der får tofacitinib.

#### Indhold af hjælpestoffer

##### *Propylenglycol*

Dette lægemiddel indeholder 2,39 mg propylenglycol pr. ml.

Eksempler på udsættelse for propylenglycol ud fra en daglig dosis (se pkt. 4.2) er følgende:

- En dosis på 3,2 mg to gange dagligt af XELJANZ 1 mg/ml oral opløsning givet til et barn, der vejer 10 kg til < 20 kg, resulterer i en udsættelse for propylenglycol på 1,53 mg/kg/dag.

- En dosis på 4 mg to gange dagligt af XELJANZ 1 mg/ml oral opløsning givet til et barn, der vejer 20 kg til <40 kg, resulterer i en udsættelse for propylenglycol på 0,96 mg/kg/dag.
- En dosis på 5 mg to gange dagligt af XELJANZ 1 mg/ml oral opløsning givet til et barn, der vejer  $\geq 40$  kg, resulterer i udsættelse for propylenglycol på 0,60 mg/kg/dag.

#### *Natriumbenzoat*

Dette lægemiddel indeholder 0,9 mg natriumbenzoat pr. ml.

#### *Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. dette lægemiddel er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

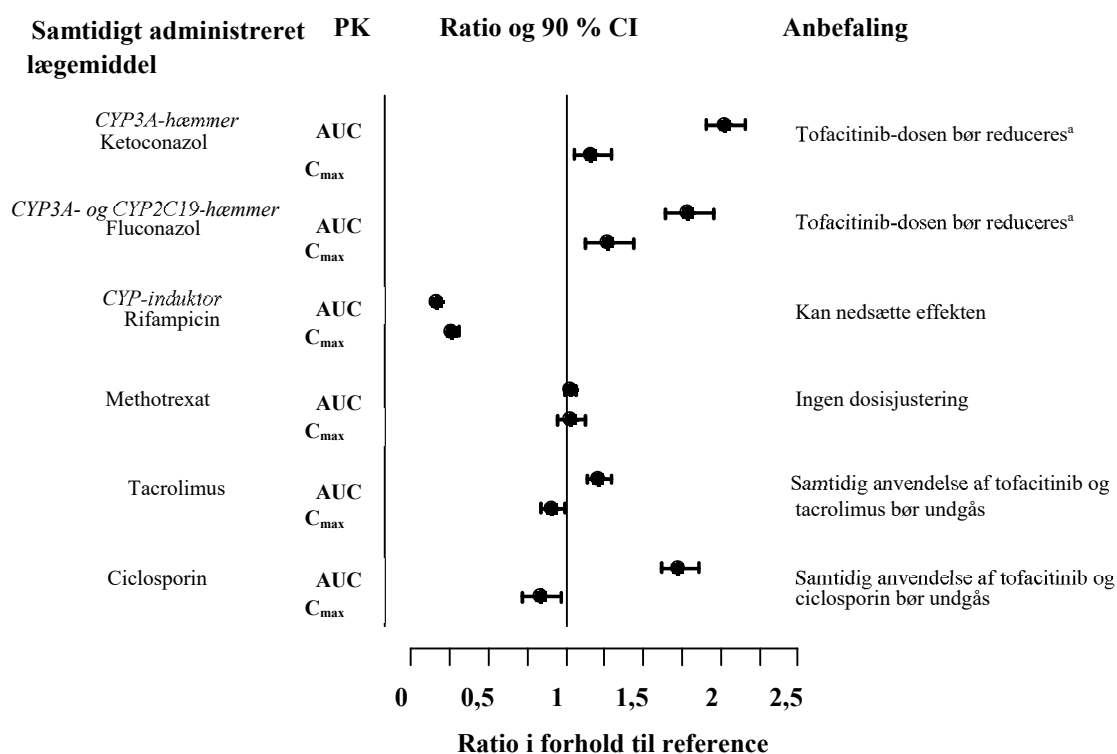
#### Andre lægemidlers indvirkning på tofacitinibs farmakokinetik (PK)

Da tofacitinib omsættes af CYP3A4, er interaktion med lægemidler, der hæmmer eller inducerer CYP3A4, sandsynlig. Eksponeringen for tofacitinib øges, når det gives samtidigt med potente CYP3A4-hæmmere (fx ketoconazol), eller når administration af et eller flere samtidige lægemidler resulterer i både moderat hæmning af CYP3A4 og potent hæmning af CYP2C19 (fx fluconazol) (se pkt. 4.2).

Eksponeringen for tofacitinib nedsættes, når det administreres samtidigt med potente CYP-induktorer (fx rifampicin). Det er ikke sandsynligt, at hæmmere af CYP2C19 alene eller af P-glykoprotein vil ændre tofacitinibs farmakokinetik signifikant.

Samtidig administration af ketoconazol (potent CYP3A4-hæmmer), fluconazol (moderat CYP3A4- og potent CYP2C19-hæmmer), tacrolimus (svag CYP3A4-hæmmer) og ciclosporin (moderat CYP3A4-hæmmer) øgede tofacitinibs AUC, mens rifampicin (potent CYP-induktor) nedsatte tofacitinibs AUC. Samtidig administration af tofacitinib og potente CYP-induktorer (fx rifampicin) kan medføre manglende eller nedsat klinisk respons (se figur 1). Samtidig administration af potente CYP3A4-induktorer og tofacitinib anbefales ikke. Samtidig administration af ketoconazol og fluconazol øgede tofacitinibs  $C_{max}$ , mens tacrolimus, ciclosporin og rifampicin nedsatte tofacitinibs  $C_{max}$ . Samtidig administration af MTX 15-25 mg en gang om ugen påvirkede ikke tofacitinibs farmakokinetik hos RA-patienter (se Figur 1).

**Figur 1. Andre lægemidlers potentielle indvirkning på tofacitinibs farmakokinetik**



Bemærk: Referencegruppe er administration af tofacitinib alene.

<sup>a</sup> Tofacitinibs dosis skal reduceres til to 5 mg filmovertrukne tabletter én gang dagligt eller oral opløsning, vægtbaseret ækvivalent, hos patienter, der får 5 mg eller vægtbaseret ækvivalent to gange dagligt. (se pkt. 4.2).

### Tofacitinibs potentielle indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Samtidig administration af tofacitinib havde ikke nogen indvirkning på farmakokinetikken af orale kontræceptiva indeholdende levonorgestrel og ethinylestradiol hos frivillige raske kvinder.

Hos RA-patienter nedsatte samtidig administration af tofacitinib og MTX 15-25 mg ugentlig AUC og C<sub>max</sub> af MTX med henholdsvis 10 % og 13 %. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af MTX pga. nedsat eksponering for MTX.

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun blevet udført for voksne

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Fertilitet

Der er ikke udført formelle studier af den mulige effekt på human fertilitet. Tofacitinib påvirkede hunrotters, men ikke hanrotters fertilitet (se pkt. 5.3).

### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier med anvendelse af tofacitinib hos gravide kvinder. Det er vist, at tofacitinib er teratogent hos rotter og kaniner, og at det påvirker fødslen og den peri-/postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Af sikkerhedsmæssige årsager er tofacitinib kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

## Kvinder i den fertile alder/prævention hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at bruge effektiv prævention under behandling med tofacitinib og i mindst 4 uger efter den sidste dosis.

## Amning

Ifølge publicerede data udskilles tofacitinib i modermælk. På baggrund af publiceret litteratur og data efter markedsføring er tofacitinibs virkning på det ammede spædbarn ukendt, og er begrænset til et lille antal tilfælde med ingen kausalt relaterede bivirkninger. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Af sikkerhedsmæssige årsager er tofacitinib kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Tofacitinib påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Opsummering af sikkerhedsprofilen

#### Reumatoid artrit

De hyppigste alvorlige bivirkninger var alvorlige infektioner (se pkt. 4.4). I langtidssikkerhedspopulationen var de hyppigste alvorlige infektioner rapporteret med tofacitinib pneumoni (1,7 %), herpes zoster (0,6 %), urinvejsinfektion (0,4 %), cellulitis (0,4 %), diverticulitis (0,3 %) og appendicitis (0,2 %). Blandt opportunistiske infektioner blev TB og andre mykobakterielle infektioner, kryptokokinfektion, histoplasmose, øsofageal candidiasis, multidermatomal herpes zoster, *cytomegalovirus*-infektion, BK-virus-infektioner og listeriose rapporteret for tofacitinib. Visse patienter viste dissemineret snarere end lokaliseret sygdom. Andre alvorlige infektioner, som ikke blev rapporteret i kliniske studier, kan også forekomme (fx kokcidioidomykose).

De hyppigst rapporterede bivirkninger i løbet af de første 3 måneder af de dobbeltblinde placebo- eller MTX-kontrollerede kliniske studier var hovedpine (3,9 %), øvre luftvejsinfektioner (3,8 %), virale øvre luftvejsinfektioner (3,3 %), diarré (2,9 %), kvalme (2,7 %) og hypertension (2,2 %).

Andelen af patienter, der seponerede behandlingen pga. bivirkninger i løbet af de første 3 måneder af det dobbeltblinde placebo- eller MTX-kontrollerede studier, var 3,8 % for patienter, der tog tofacitinib. De hyppigste infektioner, der medførte seponering i løbet af de første 3 måneder i kontrollerede kliniske forsøg, var herpes zoster (0,19 %) og pneumoni (0,15 %).

### Skema over bivirkninger

Bivirkninger anført herunder er fra kliniske studier hos voksne patienter med RA, PsA og UC og er klassificeret i henhold til systemorganklasse og hyppighed defineret som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende sværhedsgrad.

**Tabel 7: Bivirkninger**

Systemorgan klasse	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværen- de data
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni Influenza Herpes zoster Urinvejsinfek- tion Sinuitis Bronkitis Nasofaryngitis Faryngitis	Tuberkulose Diverticulitis Pyelonephritis Cellulitis Herpes simplex Viral gastro- enteritis Virusinfektion	Sepsis Urosepsis Dissemineret TB Bakteriæmi <i>Pneumocysti</i> <i>s jirovecii</i> - pneumoni Pneumokok- pneumoni Bakteriel pneumoni Atypisk mykobakteri- el infektion Cytomegalo- virus- infektion Bakteriel artrit	Tuberkulose i centralnerve- systemet, Kryptokok- meningitis Nekroti- serende fasciitis Encephalitis Stafylokok- bakteriæmi <i>Mycobac-</i> <i>terium avium</i> - kompleks infektion Atypisk mykobakteriel infektion	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Lungekræft Non-melanom hudkræft	Lymfom		
Blod og lymfesystem	Lymfopeni Anæmi	Leukopeni Neutropeni			
Immunsystem et					Overfølsomhed* Angioødem* Urticaria
Metabolisme og ernæring		Dyslipidæmi Hyperli- pidæmi Dehydrering			
Psykiske forstyrrelser		Insomni			
Nervesysteme t	Hovedpine	Paræstesi			
Hjerte		Myokardieinf arkt			
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Venøs trombo- emboli**			
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Dyspnø Tilstoppede bihuler			



<b>Systemorgan klasse</b>	<b>Almindelig ≥ 1/100 til &lt; 1/10</b>	<b>Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til &lt; 1/100</b>	<b>Sjælden ≥ 1/10.000 til &lt; 1/1.000</b>	<b>Meget sjælden &lt; 1/10.000</b>	<b>Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværen- de data</b>
Mave-tarm-kanalen	Abdominal-smerter Opkastning Diarré Kvalme Gastritis Dyspepsi				
Lever og galdeveje		Hepatisk steatose Forhøjede leverenzzymer Forhøjede aminotransferaser Forhøjet gamma-glutamyl-transferase	Unormale leverfunktionstest		
Hud og subkutane væv	Udslæt Akne	Erytem Pruritus			
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Hævede led Tendonitis	Muskuloskeletale smerter		
Almene symptomer og reaktioner på administration sstedet	Perifert ødem	Pyreksi Træthed			
Undersøgelser	Forhøjet kreatinkinase i blodet	Forhøjet blodkreatinin Forhøjet blodkolesterol Forhøjet lavdensitetlipoprotein Vægtstigning			
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Forstrakt ledbånd Muskel-forstrækning			

\*Spontant rapporterede data.

\*\*Venøs tromboemboli omfatter PE, DVT og retinal venetrombose

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Venøs tromboemboli

#### *Reumatoid artrit*

I et stort (N=4.362), randomiseret sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev VTE observeret med en øget og dosisafhængig incidens hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere (se pkt. 5.1). Størstedelen af disse hændelser var alvorlige og nogle medførte dødsfald. Incidensraterne (95 % CI) for PE for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere henholdsvis 0,17 (0,08-0,33), 0,50 (0,32-0,74) og 0,06 (0,01-0,17) patienter med hændelser pr. 100 patientår. Sammenlignet med TNF-hæmmere var *hazard ratio* for PE henholdsvis 2,93 (0,79-10,83) og 8,26 (2,49; 27,43) for tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt (se pkt. 5.1). Hos tofacitinib-behandlede patienter, hos hvem der sås PE, havde flertallet (97 %) VTE-risikofaktorer.

### Infektioner generelt

#### *Reumatoid artrit*

I kontrollerede kliniske fase 3-studier med tofacitinib-monoterapi var infektionsraten over 0-3 måneder 16,2 % (100 patienter) i gruppen med 5 mg 2 gange dagligt (i alt 616 patienter), 17,9 % (115 patienter) i gruppen med 10 mg 2 gange dagligt (i alt 642 patienter) og 18,9 % (23 patienter) i placebogruppen (i alt 122 patienter). I kontrollerede fase 3-studier med tofacitinib og baggrunds-DMARDs var infektionsraten over 0-3 måneder 21,3 % (207 patienter) i gruppen med 5 mg 2 gange dagligt (i alt 973 patienter), 21,8 % (211 patienter) i gruppen med 10 mg 2 gange dagligt (i alt 969 patienter) og 18,4 % (103 patienter) i placebogruppen (i alt 559 patienter).

De hyppigst rapporterede infektioner var øvre luftvejsinfektioner og nasofaryngitis (henholdsvis 3,7 % og 3,2 %).

Den generelle incidens af infektioner med tofacitinib i langtidssikkerhedspopulationen ved alle niveauer af eksponering (i alt 4.867 patienter) var 46,1 patienter med hændelser pr. 100 patientår (henholdsvis 43,8 og 47,2 patienter med hændelser for 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt). Hos patienter (i alt 1.750) på monoterapi var forekomsten henholdsvis 48,9 og 41,9 patienter med hændelser pr. 100 patientår for 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt. Hos patienter (i alt 3.117), der fik baggrunds-DMARDs, var incidensen henholdsvis 41,0 og 50,3 patienter med hændelser pr. 100 patientår for 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt.

### Alvorlige infektioner

#### *Reumatoid artrit*

I de kontrollerede kliniske studier på 6 måneder og 24 måneder var forekomsten af alvorlige infektioner i monoterapigruppen med 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt 1,7 patienter med hændelser pr. 100 patientår. I monoterapigruppen med 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt var forekomsten 1,6 patienter med hændelser pr. 100 patientår, 0 patienter med hændelser pr. 100 patientår for placebogruppen, og 1,9 patienter med hændelser pr. 100 patientår for MTX-gruppen.

I studier af 6, 12 eller 24 måneders varighed var forekomsten af alvorlige infektioner hos grupperne med 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt plus DMARD og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt plus DMARD henholdsvis 3,6 og 3,4 patienter med hændelser pr. 100 patientår sammenlignet med 1,7 patienter med hændelser pr. 100 patientår i gruppen, der fik placebo plus DMARD.

I langtidssikkerhedspopulationen ved alle eksponeringsniveauer var den generelle forekomst af alvorlige infektioner 2,4 og 3,0 patienter med hændelser pr. 100 patientår hos grupperne, der fik henholdsvis 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. De hyppigste alvorlige infektioner inkluderede pneumoni, herpes zoster, urinvejsinfektion, cellulitis, gastroenteritis og diverticulitis. Der er blevet rapporteret om tilfælde med opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid arthritis, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås der en dosisafhængig stigning i alvorlige infektioner med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere (se pkt. 4.4).

Incidensraterne (95 % CI) for alvorlige infektioner for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere var henholdsvis 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) og 2,44 (2,02; 2,92) patienter med hændelser pr. 100 patientår. Sammenlignet med TNF-hæmmere var *hazard ratio* (HR) for alvorlige infektioner henholdsvis 1,17 (0,92; 1,50) og 1,48 (1,17; 1,87) for tofacitinib 10 mg to gange dagligt og tofacitinib 5 mg to gange dagligt.

### Viral reaktivering

Patienter behandlet med tofacitinib, som er japanske eller koreanske, eller patienter, som har haft RA længe, og som tidligere har fået to eller flere biologiske DMARDs eller patienter med ALC under  $1,0 \times 10^9$  celler/l, eller patienter, der blev behandlet med 10 mg to gange dagligt, kan have øget risiko for herpes zoster (se pkt. 4.4).

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid arthritis, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås der et øget antal herpes zoster-hændelser hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere. Incidensraterne (95 % CI) for herpes zoster for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere var henholdsvis 3,75 (3,22, 4,34), 3,94 (3,38, 4,57) og 1,18 (0,90, 1,52) patienter med hændelser pr. 100 patientår.

### Laboratorietests

#### *Lymfocytter*

I de kontrollerede kliniske RA-studier sås i de puljede grupper af patienter, der fik 5 eller 10 mg 2 gange dagligt, et bekræftet fald i ALC til under  $0,50 \times 10^9$  celler/l hos 0,3 % af patienterne og et bekræftet fald i ALC til mellem  $0,50$  og  $0,75 \times 10^9$  celler/l hos 1,9 % af patienterne.

I RA-langtidssikkerhedspopulationen sås i de puljede grupper af patienter, der fik 5 eller 10 mg 2 gange dagligt, et bekræftet fald i ALC til under  $0,50 \times 10^9$  celler/l hos 1,3 % af patienterne og et bekræftet fald i ALC til mellem  $0,50$  og  $0,75 \times 10^9$  celler/l hos 8,4 % af patienterne.

Bekræftet ALC til under  $0,75 \times 10^9$  celler/l var forbundet med en øget incidens af alvorlige infektioner (se pkt. 4.4).

#### *Neutrofiler*

I de kontrollerede kliniske RA-studier sås i de puljede grupper af patienter, der fik 5 eller 10 mg 2 gange dagligt, et bekræftet fald i ANC til under  $1,0 \times 10^9$  celler/l hos 0,08 % af patienterne. Der var ingen bekræftede fald i ANC til under  $0,50 \times 10^9$  celler/l i nogen af behandlingsgrupperne. Der var ingen klar relation mellem neutropeni og forekomst af alvorlige infektioner.

I RA langtidssikkerhedspopulationen forblev mønstret og forekomsten af bekræftede fald i ANC konsistent med, hvad der blev set i de kontrollerede kliniske studier (se pkt. 4.4).

#### *Leverenzymtest*

Bekræftede stigninger i leverenzymet til mere end 3 gange øvre normalgrænse ( $3 \times \text{ULN}$ ) var ikke en almindelig observation hos RA-patienter. Hos patienter med stigning i leverenzymet resulterede modifikation af behandlingsregimet, såsom nedsat dosis af samtidig DMARD, afbrydelse af tofacitinib-behandlingen eller nedsættelse af tofacitinib-dosis, i fald eller normalisering af leverenzymet.

I den kontrollerede del af et RA fase 3-monoterapi studie (0-3 måneder) (studie I, se pkt. 5.1) blev der observeret stigning i ALAT > 3 x ULN hos 1,65 %, 0,41 % og 0 % af de patienter, der fik henholdsvis placebo, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. I dette studie blev der observeret stigning i ASAT > 3 x ULN hos 1,65 %, 0,41 % og 0 % af de patienter, der fik henholdsvis placebo, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I et RA fase 3-monoterapi studie (0-24 måneder) (studie VI, se pkt. 5.1) blev der observeret stigning i ALAT > 3 x ULN hos 7,1 %, 3,0 % og 3,0 % af de patienter, der fik henholdsvis MTX, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. I dette studie blev der observeret stigning i ASAT > 3 x ULN hos 3,3 %, 1,6 % og 1,5 % af de patienter, der fik henholdsvis MTX, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I den kontrollerede del af et RA fase 3-studie, hvor patienterne fik baggrunds-DMARDs (0-3 måneder) (studie II-V, se pkt. 5.1), blev der observeret stigninger i ALAT > 3 x ULN hos 0,9 %, 1,24 % og 1,14 % af de patienter, der fik henholdsvis placebo, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. I disse studier blev der observeret stigning i ASAT > 3 x ULN hos 0,72 %, 0,5 % og 0,31 % af de patienter, der fik henholdsvis placebo, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I de langvarige RA-forlængelsesstudier blev stigning i ALAT eller ASAT > 3 x ULN observeret hos 1,1 % og 1,4 % af de patienter, der fik henholdsvis tofacitinib 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt som monoterapi. ASAT-stigninger > 3 x ULN blev observeret hos <1,0 % både ved 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I de langvarige RA-forlængelsesstudier med baggrunds-DMARDs blev ALAT-stigning > 3 x ULN observeret hos henholdsvis 1,8 % og 1,6 % af de patienter, der fik henholdsvis tofacitinib 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt. ASAT-stigning > 3 x ULN blev observeret hos <1,0 % både ved grupperne der fik 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid arthritis, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås der ALAT-stigning  $\geq$  3 gange ULN hos henholdsvis 6,01 %, 6,54 % og 3,77 % af de patienter, der fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere. ASAT-stigning  $\geq$  3 gange ULN sås hos henholdsvis 3,21 %, 4,57 % og 2,38 % af de patienter, der fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere.

### Lipider

I de kontrollerede, dobbeltblinde kliniske RA-studier blev stigninger i lipidparametre (total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider) først vurderet 1 måned efter initiering af tofacitinib. Der blev observeret stigninger på dette tidspunkt, og de forblev herefter stabile.

Ændringer i lipidparametre i forhold til *baseline* frem til slutningen (6-24 måneder) af de kontrollerede kliniske RA-studier opsummeres nedenfor:

- Gennemsnitligt steg LDL-kolesterol med 15 % i armen, der fik 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt, og med 20 % i armen, der fik 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, ved måned 12 og med 16 % i armen, der fik 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt, og med 19 % i armen, der fik 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, ved måned 24.
- Gennemsnitligt steg HDL-kolesterol med 17 % i armen, der fik 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt, og med 18 % i armen, der fik 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, ved måned 12 og med 19 % i armen, der fik 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt, og med 20 % i armen, der fik 10 mg 2 gange dagligt, ved måned 24.

Lipidniveauerne vendte tilbage til *baseline*-værdier efter seponering af tofacitinib.

Gennemsnitsratioer for LDL-kolesterol/HDL-kolesterol og apolipoprotein B (ApoB)/ApoA1 var stort set uændrede hos patienter, der blev behandlet med tofacitinib.

I et kontrolleret klinisk RA-studie returnerede det forhøjede LDL-kolesterol og ApoB til niveauet før behandling som respons på statinbehandling.

I RA langtidssikkerhedspopulationen forblev stigninger i lipidparametre konsistente med, hvad der blev set i de kontrollerede kliniske studier.

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, sås der ændringer i lipidparametrene fra *baseline* frem til 24 måneder som opsummeret nedenfor:

- Middelværdien af LDL kolesterol steg med henholdsvis 13,80 %, 17,04 % og 5,50 % hos patienter, der fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmer, ved måned 12. Ved måned 24 var stigningen henholdsvis 12,71 %, 18,14 % og 3,64 %.
- Middelværdien af HDL kolesterol steg med henholdsvis 11,71 %, 13,63 % og 2,82 % hos patienter, der fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmer, ved måned 12. Ved måned 24 var stigningen henholdsvis 11,58 %, 13,54 % og 1,42 %.

#### *Myokardieinfarkt*

##### Reumatoid artrit

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år eller ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, var incidensraterne (95 % CI) for ikke-dødeligt myokardieinfarkt for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere henholdsvis 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) og 0,16 (0,07, 0,31) patienter med hændelser pr. 100 patientår. Der er rapporteret få tilfælde af dødelig myokardieinfarkt hos patienter i behandling med tofacitinib sammenholdt med TNF-hæmmere (se pkt. 4.4 og 5.1). Undersøgelsen krævede, at mindst 1.500 patienter skulle følges i 3 år.

#### *Maligniteter bortset fra NMSC*

##### Reumatoid artrit

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, var incidensraterne (95 % CI) for lungekræft for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere henholdsvis 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) og 0,13 (0,05, 0,26) patienter med hændelser pr. 100 patientår (se pkt. 4.4 og 5.1). Undersøgelsen krævede, at mindst 1.500 patienter skulle følges i 3 år.

Incidensraterne (95 % CI) for lymfom for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere var henholdsvis 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) og 0,02 (0,00, 0,10) patienter med hændelser pr. 100 patientår (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### Pædiatrisk population

##### Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og juvenil PsA

Bivirkninger hos JIA- patienter i det kliniske udviklingsprogram var i overensstemmelse med hensyn til type og frekvens med de, der blev set hos voksne RA-patienter bortset fra nogle infektioner (influenza, pharyngitis, sinuitis, viral infektion) og gastrointestinale eller almene sygdomme (mavesmerter, kvalme, opkastning, pyreksi, hovedpine, hoste), som var mere almindelige i den pædiatriske population med JIA. MTX var den hyppigste samtidige csDMARD, der blev anvendt (på dag 1 tog 156 af 157 patienter på csDMARDs MTX). Der er utilstrækkelige data med hensyn til sikkerhedsprofilen for brug af tofacitinib samtidig med andre csDMARDs.

### *Infektioner*

I den dobbeltblinde del af pivotal fase 3-studiet (JIA-I-studiet) var infektion den mest almindelige rapporterede bivirkning (44,3 %). Infektionerne var generelt af let til moderat sværhedsgrad.

I den integrerede sikkerhedspopulation havde 7 patienter alvorlige infektioner under behandling med tofacitinib indenfor rapporteringsperioden (op til 28 dage efter den sidste dosis forsøgslægemiddel), hvilket repræsenterer en incidens på 1,92 patienter med hændelser pr. 100 patientår: pneumoni, epidural empyem (med sinusitis og subperiostal absces), pilonidalcyste, appendicitis, escherichia pyelonefritis, absces på ekstremitet og urinvejsinfektion.

I den integrerede sikkerhedspopulation havde 3 patienter ikke-alvorlige hændelser med herpes zoster i rapporteringsperioden, hvilket repræsenterer en incidens på 0,82 patienter med hændelser pr. 100 patientår. En (1) yderligere patient havde en alvorlig infektion med herpes zoster uden for rapporteringsperioden.

### *Leverhændelser*

Patienter i JIA pivotal-studiet skulle have ASAT- og ALAT-niveauer under 1,5 gange den øvre grænse for normal for at opfylde kriterierne for at deltage. I den integrerede sikkerhedspopulation var der 2 patienter med stigning i ALAT på  $\geq 3 \times$  ULN ved 2 på hinanden følgende besøg. Ingen af hændelserne opfyldte kriterierne for Hy's lov. Begge patienter fik baggrundsbehandling med MTX, og hver hændelse forsvandt efter seponering af MTX og permanent seponering af tofacitinib.

### *Laboratorietests*

Ændringer i laboratorietests hos JIA-patienter i det kliniske udviklingsprogram var i overensstemmelse med dem, der blev set hos voksne RA-patienter. Patienter i JIA- pivotalstudiet skulle have en trombocytælling på  $\geq 100 \times 10^9$  celler/l for at opfylde kriterierne for inkludering, hvilket er årsagen til, at der ikke findes nogen information for JIA-patienter med en trombocytælling på  $< 100 \times 10^9$  celler/l, før behandlingen med tofacitinib påbegyndes.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten overvåges for symptomer på bivirkninger. Der er ikke nogen specifik antidot mod en overdosis af tofacitinib. Behandlingen skal være symptomatisk og støttende.

Farmakokinetiske data hos raske frivillige til og med en enkelt dosis på 100 mg antyder, at mere end 95 % af den administrerede dosis kan forventes at blive elimineret inden for 24 timer.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, Janus-associerede kinasehæmmere (JAK-hæmmere), ATC-kode: L04AF01

## Virkningsmekanisme

Tofacitinib er en potent, selektiv JAK-hæmmer. I enzymatiske assays hæmmer tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TyK2. Derimod har tofacitinib en højere grad af selektivitet over for andre kinaser i det humane genom. I humane celler hæmmer tofacitinib fortrinsvist signalering gennem heterodimere cytokinreceptorer, som er forbundet med JAK3 og/eller JAK1, med funktionel selektivitet for cytokinreceptorer, som signalerer via JAK2-par. Hæmning af JAK1 og JAK3 med tofacitinib dæmper signalering af interleukiner (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og type I- og type II-interferoner, hvilket vil medføre modulering af immun- og inflammationsresponsen.

## Farmakodynamisk virkning

Hos RA-patienter var behandling med tofacitinib i op til 6 måneder forbundet med dosisafhængig reduktion af cirkulerende CD16/56+ naturlige dræberceller (NK) med anslået maksimal reduktion ca. 8-10 uger efter behandlingsstart. Disse ændringer forsvandt generelt inden for 2-6 uger efter seponering. Behandling med tofacitinib var forbundet med en dosisafhængig stigning i antallet af B-celler. Ændringer i antal cirkulerende T-lymfocytter og undergrupper af T-lymfocytter (CD3+, CD4+ og CD8+) var små og inkonsistente.

Efter langtidsbehandling (den mediane behandlingsvarighed med tofacitinib var cirka 5 år) viste CD4+- og CD8+-tallene mediane reduktioner på henholdsvis 28 % og 27 % i forhold til *baseline*. I modsætning til det observerede fald efter korttidsbehandling viste CD16/56+-NK-celletallet en median stigning på 73 % fra *baseline*. CD19+-B-celletallet viste ikke nogen yderligere stigning efter langtidsbehandling med tofacitinib. Alle disse ændringer i undergrupper af lymfocytter vendte tilbage mod *baseline*-værdier efter midlertidig behandlingsafbrydelse. Der var ingen evidens for en sammenhæng mellem alvorlige eller opportunistiske infektioner eller herpes zoster og lymfocyt-undergruppe-tal (se pkt. 4.2 for monitorering af absolut lymfocytantal).

Ændringerne i niveauerne af totalserum IgG, IgM og IgA i løbet af 6 måneders behandling med tofacitinib hos RA-patienter var små og ikke dosisafhængige og svarende til dem, der blev set med placebo, hvilket indikerer fravær af systemisk humoral suppression.

Efter behandlingsstart med tofacitinib hos RA-patienter blev der observeret et hurtigt fald i serum-C-reaktivt protein (CRP), som blev opretholdt under behandlingen. De ændringer i CRP, der blev observeret ved behandling med tofacitinib, reverserede ikke helt inden for 2 uger efter seponering, hvilket antyder, at den farmakodynamiske aktivitet varer længere end svarende til halveringstiden.

## Vaccinestudier

I kontrollerede kliniske studier med RA-patienter, der startede med tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt eller placebo, var antallet af respondenter på influenzavaccine ens i de 2 grupper: tofacitinib (57 %) og placebo (62 %). For pneumokokpolysaccharidvaccine var antallet af respondenter følgende: 32 % for tofacitinib plus MTX, 62 % for tofacitinib-monoterapi, 62 % for MTX-monoterapi og 77 % for placebo. Den kliniske relevans af dette kendes ikke, men der blev opnået lignende resultater i et særskilt vaccinestudie med influenza- og pneumokokpolysaccharidvacciner hos patienter, der fik langtidsbehandling med 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

Der er gennemført et kontrolleret studie hos RA-patienter, som fik baggrunds-MTX, og som blev immuniseret med en levende svækket herpes-virusvaccine 2 til 3 uger før, de begyndte 12 ugers behandling med 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt eller placebo. Der blev observeret evidens for humoralt og cellemedieret respons på VZV både i tofacitinib-gruppen og i placebogruppen efter 6 uger. Disse responser var lig det, der blev observeret hos raske frivillige på 50 år og derover. En patient uden varicella-infektion i anamnesen og ingen antistoffer mod varicella ved *baseline* oplevede disseminering af den varicella-stamme, der var i vaccinen, 16 dage efter vaccinationen. tofacitinib-behandlingen blev seponeret, og patienten kom sig igen efter behandling med standarddoser af

antivirale lægemidler. Denne patient havde derefter et robust om end forsinket humoralt og cellulært respons på vaccinen (se pkt. 4.4).

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### *Klinisk respons*

Tofacitinib fase 3-programmet for JIA bestod af et afsluttet fase 3-studie (JIA-I-studiet [A3921104]) og et igangværende langsigtet forlængelsesstudie (LTE) (A3921145). De efterfølgende JIA-undergrupper blev inkluderet i disse studier: patienter med enten RF+ eller RF- polyartrit, udvidet oligoartrit, eller systemisk JIA med aktiv artrit og ingen aktuelle systemiske symptomer (betegnet pJIA-datasæt) og to separate undergrupper af patienter med juvenil PsA og enthesitisrelateret artrit (ERA). pJIA-effektspopulationen inkluderer dog kun de undergrupper, der har enten RF+ eller RF- polyartrit eller udvidet oligoartrit. Der er set inkonklusive resultater i undergruppen af patienter med systemisk JIA med aktiv artrit og ingen aktuelle systemiske symptomer. Patienter med juvenil PsA er inkluderet som en separate undergruppe. ERA-patienter er ikke inkluderet i effektivitetsanalysen

Alle egnede patienter i JIA-I-studiet modtog tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt eller tofacitinib oral opløsning, vægtbaseret ækvivalent, to gange dagligt i 18 uger (indkøringsfase). Patienter, der opnåede mindst ét JIA ACR30-respons ved afslutningen af den åbne fase, blev randomiseret (1:1) til enten aktiv tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter eller tofacitinib oral opløsning, eller placebo i den 26-ugers dobbeltblinde, placebokontrollerede fase. Patienter, der ikke opnåede et JIA ACR30-respons ved afslutningen af den åbne indkøringsfase eller oplevede en enkelt episode af sygdomsopblussen, på et hvilket som helst tidspunkt, udgik af forsøget. I alt 225 patienter blev inkluderet i den åbne-indkøringsfase. Af disse var 173 (76,9 %) patienter egnede til randomisering ind i den dobbeltblinde fase til at få enten aktiv tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter eller tofacitinib oral opløsning, vægtbaseret ækvivalent, to gange dagligt (n=88) eller placebo (n=85). Der var 58 (65,9 %) patienter i tofacitinib-gruppen og 58 (68,2 %) patienter i placebo-gruppen, der tog MTX under den dobbeltblinde fase, hvilket var tilladt, men ikke påkrævet i henhold til protokollen.

133 patienter med pJIA [RF+ eller RF- polyartrit og udvidet oligoartrit] og 15 patienter med juvenil PsA blev randomiseret ind i den dobbeltblinde fase af undersøgelsen og inkluderet i de effektivitetsanalyser, der er præsenteret nedenfor.

#### *Tegn og symptomer*

En betydeligt mindre andel af de patienter med pJIA i JIA-I-studiet, som blev behandlet med tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt eller med tofacitinib oral opløsning, vægtbaseret ækvivalent, to gange dagligt, havde opblussen i uge 44 sammenlignet med patienter behandlet med placebo. En betydeligt større andel af patienter med pJIA behandlet med tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter eller tofacitinib oral opløsning opnåede JIA-respons ACR30, -50 og -70 sammenlignet med patienter behandlet med placebo i uge 44 (Tabel 8).

Forekomsten af sygdomsopblussen og JIA ACR30/50/70-resultater var gunstige for tofacitinib 5 mg to gange dagligt i forhold til placebo på tværs af RF+ polyartrit, RF- polyartrit, udvidet oligoartrit og jPsA JIA-undertyperne, og var i overensstemmelse med dem for den samlede studiepopulation.

Forekomsten af sygdomsopblussen og JIA ACR30/50/70-resultater var gunstige for tofacitinib 5 mg to gange dagligt i forhold til placebo for pJIA-patienter, der modtog tofacitinib 5 mg to gange dagligt med samtidig brug af MTX på dag 1 [n=101 (76 %)] og dem, der var på tofacitinib monoterapi [n=32 (24 %)]. Derudover var forekomsten af sygdomsopblussen og JIA ACR30/50/70-resultaterne også gunstige over for tofacitinib 5 mg to gange dagligt sammenlignet med placebo for pJIA-patienter, med tidligere bDMARD-erfaring [n=39 (29 %)], og dem, der var bDMARD-naive [n=94 (71 %)].

I JIA-I-studiet, i uge 2 i den åbne indkøringsfase, var JIA ACR30-responset hos patienter med pJIA 45,03 %.



**Tabel 8: Effektmål for primær og sekundær effektivitet hos patienter med pJIA i uge 44\* i JIA-I-studiet (alle p-værdier < 0,05).**

<b>Primært effektmål (Type 1 fejl kontrolleret)</b>	<b>Behandlingsgruppe</b>	<b>Hyppighed for forekomst</b>	<b>Forskel (%) fra placebo (95 % CI)</b>
Forekomst af sygdomsopblussen	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt (N=67)	28 %	-24,7 (-40,8, -8,5)
	Placebo (N=66)	53 %	
<b>Sekundære effektmål (Type 1 fejl kontrolleret)</b>	<b>Behandlingsgruppe</b>	<b>Responsrate</b>	<b>Forskel (%) fra placebo (95 % CI)</b>
JIA ACR30	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt (N=67)	72 %	24,7 (8,50, 40,8)
	Placebo (N=66)	47 %	
JIA ACR50	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt (N=67)	67 %	20,2 (3,72, 36,7)
	Placebo (N=66)	47 %	
JIA ACR70	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt (N=67)	55 %	17,4 (0,65, 34,0)
	Placebo (N=66)	38 %	
<b>Sekundært effektmål (Type 1-fejl kontrolleret)</b>	<b>Behandlingsgruppe</b>	<b>LS middel (SEM)</b>	<b>Forskel fra placebo (95 % CI)</b>
Ændring fra dobbeltblindet <i>baseline</i> i CHAQ Disability Index	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt (N= 67; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22, -0,01)
	Placebo (N= 66; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = *American College of Rheumatology*, CHAQ = spørgeskema til vurdering af sundhed i barndommen, CI = konfidensinterval, JIA = juvenil idiopatisk artrit, LS = mindste kvadraters metode, n = antal patienter med observationer ved besøget, N = samlet antal patienter, SEM = standardfejl for middelværdi

\* Den 26-ugers dobbeltblinde fase er fra 18 til og med uge 44 på og efter randomiseringsdagen.

De Type-I fejlkontrollerede effektmål testes i denne rækkefølge: sygdomsopblussen, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ Disability Index.

I den dobbeltblinde fase viste hver af komponenterne i JIA ACR-responset en større forbedring i forhold til den åbne *baseline* (dag 1) ved uge 24 og uge 44 for patienter med pJIA behandlet med tofacitinib oral opløsning doseret 5 mg to gange dagligt, eller vægtbaseret ækvivalent to gange dagligt, sammenlignet med dem, der fik placebo i JIA-I-studiet.

#### *Fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet*

Ændringer i den fysiske funktion i JIA-I-studiet blev målt med CHAQ Disability Index. Den gennemsnitlige ændring fra den dobbeltblinde *baseline* i CHAQ Disability Index hos patienter med pJIA var betydeligt lavere for gruppen, der fik tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt eller tofacitinib oral opløsning, vægtbaseret ækvivalent, to gange dagligt sammenlignet med placebogruppen i uge 44 (Tabel 8). Den gennemsnitlige ændring af resultaterne fra den dobbeltblinde *baseline* i CHAQ Disability Index var gunstige for tofacitinib 5 mg to gange dagligt sammenlignet med placebo på tværs af JIA-undertyperne RF+ polyartrit, RF- polyartrit, udvidet oligoartrit og jPsA og var i overensstemmelse med dem for den samlede studiepopulation.

## Kontrollerede langtidssikkerhedsdata ved RA

Studiet ORAL Surveillance (A3921133) var et stort (N=4362), randomiseret, aktivt kontrolleret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor (kardiovaskulære risikofaktorer defineres som: nuværende ryger, diagnose med hypertension, diabetes mellitus, slægtsanamnese med præmatur koronar hjertesygdom, anamnese med koronararteriesygdom, herunder anamnese med revaskularisering, koronar bypassoperation, myokardieinfarkt, hjertestop, ustabil angina, akut koronarsyndrom og tilstedeværelsen af ekstraartikulær sygdom associeret med RA, fx knuder, Sjögrens syndrom, anæmi ved kronisk sygdom, lungemanifestationer). Flertallet (mere end 90 %) af de tofacitinibpatienter, som var aktuelle eller tidligere rygere, havde været rygere i mere end 10 år med en medianværdi på henholdsvis 35,0 og 39,0 år som rygere. Patienterne skulle være på en stabil dosis methotrexat ved starten af studiet; dosisjustering var tilladt under studiet.

Patienter blev randomiseret til ikke-blindet tofacitinib 10 mg to gange dagligt, tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller en TNF-hæmmer (TNF-hæmmeren var enten etanercept 50 mg én gang om ugen eller adalimumab 40 mg hver fjortende dag) i et forhold på 1:1:1. De co-primære effektmål var adjudikerede maligniteter (ikke NMSC) og adjudikerede større uønskede kardiovaskulære hændelser; den samlede incidens og statistiske vurdering af effektmålene var blindet. Dette studie var et hændelsesdrevet studie, der også krævede mindst 1500 patienter, der blev fulgt i 3 år. Studiebehandlingen med tofacitinib 10 mg to gange dagligt blev stoppet og skiftet til 5 mg to gange dagligt på grund af et dosisafhængigt tegn på venøse tromboemboliske hændelser (VTE). For patienter i den gruppe, der blev behandlet med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, blev de data, der blev indsamlet før og efter dosisskiftet, analyseret i den oprindeligt randomiserede behandlingsgruppe.

Studiet opfyldte ikke non-inferioritetskriteriet for den primære sammenligning af de kombinerede tofacitinib-doser med TNF-hæmmere, da den øvre grænse for 95 % CI for hazard ratio oversteg det præspecificerede non-inferioritetskriterium på 1,8 for adjudikerede alvorlige kardiovaskulære hændelser og adjudikerede maligne lidelser, bortset fra NMSC.

Resultaterne for adjudikeret MACE, adjudikerede maligniteter bortset fra NMSC og udvalgte andre hændelser er angivet nedenfor.

### Alvorlige kardiovaskulære hændelser (inklusive myokardieinfarkt) og venøs tromboemboli (VTE)

Der er set en stigning i ikke-dødeligt myokardieinfarkt hos patienter i behandling med tofacitinib sammenholdt med TNF-hæmmere. En dosisafhængig stigning i antallet af VTE-hændelser sås hos patienter, der blev behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmer (se pkt. 4.4 og 4.8).

**Tabel 9: Incidensrate og hazard ratio for alvorlige kardiovaskulære hændelser, myokardieinfarkt og venøs tromboemboli**

	Tofacitinib 5 mg to gange dagligt	Tofacitinib 10 mg to gange dagligt <sup>a</sup>	Al tofacitinib <sup>b</sup>	TNF-hæmmer (TNFi)
<b>MACE<sup>c</sup></b>				
IR (95% CI) pr. 100 PY	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
<b>Fatal MI<sup>c</sup></b>				
IR (95% CI) pr. 100 PY	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs. TNFi	0,00 (0,00; Inf.)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
<b>Ikke-fatal MI<sup>c</sup></b>				
IR (95% CI) pr. 100 PY	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)

	<b>Tofacitinib 5 mg to gange dagligt</b>	<b>Tofacitinib 10 mg to gange dagligt<sup>a</sup></b>	<b>Al tofacitinib<sup>b</sup></b>	<b>TNF-hæmmer (TNFi)</b>
HR (95% CI) vs. TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
<b>VTE<sup>d</sup></b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,33 (0,19, 0,53)	0,70 (0,49, 0,99)	0,51 (0,38, 0,67)	0,20 (0,10, 0,37)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,66 (0,76, 3,63)	3,52 (1,74, 7,12)	2,56 (1,30, 5,05)	
<b>PE<sup>d</sup></b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,17 (0,08, 0,33)	0,50 (0,32, 0,74)	0,33 (0,23, 0,46)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95 % CI) vs TNFi	2,93 (0,79, 10,83)	8,26 (2,49, 27,43)	5,53 (1,70, 18,02)	
<b>DVT<sup>d</sup></b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,21 (0,11, 0,38)	0,31 (0,17, 0,51)	0,26 (0,17, 0,38)	0,14 (0,06, 0,29)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

<sup>a</sup> Den gruppe, der blev behandlet med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, omfatter data fra patienter, der blev skiftet fra tofacitinib 10 mg to gange dagligt til tofacitinib 5 mg to gange dagligt som følge af en modifikation af studiet.

<sup>b</sup> Kombineret tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

<sup>c</sup> Baseret på hændelser under behandlingen eller inden for 60 dage efter seponering af behandlingen.

<sup>d</sup> Baseret på hændelser under behandlingen eller inden for 28 dage efter seponering af behandlingen.

Forkortelser: MACE = alvorlige kardiovaskulære hændelser, MI = myokardieinfarkt, VTE = venøs tromboemboli, PE = lungeemboli, DVT = dyb venetrombose, TNF = tumornekrosefaktor, IR = incidensrate, HR = hazard ratio, CI = konfidensinterval, PY = patientår, Inf = uendelig

Følgende prædiktive faktorer for udvikling af myokardieinfarkt (dødelig udgang og ikke-dødelig udgang) blev identificeret ved hjælp af en multivariat Cox-model med retrospektiv udvælgelse: alder  $\geq 65$  år, mandlig, nuværende eller tidligere ryger, anamnese med diabetes og anamnese med koronararteriesygdom (som omfatter myokardieinfarkt, koronar hjertesygdom, stabil angina pectoris eller koronararterieprocedurer) (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Maligniteter

Der er observeret en stigning i maligniteter, bortset fra NMSC, navnlig lungekræft, lymfom og en stigning i NMSC hos patienter i behandling med tofacitinib sammenholdt med TNF-hæmmere.

**Tabel 10: Incidensrate og hazard ratio for maligniteter<sup>a</sup>**

	<b>Tofacitinib 5 mg to gange dagligt</b>	<b>Tofacitinib 10 mg to gange dagligt<sup>b</sup></b>	<b>Al tofacitinib<sup>c</sup></b>	<b>TNF-hæmmer (TNFi)</b>
<b>Maligniteter bortset fra NMSC</b>				
IR (95% CI) pr. 100 PY	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
<b>Lungekræft</b>				
IR (95% CI) pr. 100 PY	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (95% CI) vs. TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
<b>Lymfom</b>				
IR (95% CI) pr. 100 PY	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (95% CI) vs. TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

	<b>Tofacitinib 5 mg to gange dagligt</b>	<b>Tofacitinib 10 mg to gange dagligt<sup>b</sup></b>	<b>Al tofacitinib<sup>c</sup></b>	<b>TNF-hæmmer (TNFi)</b>
<b>NMSC</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,61 (0,41, 0,86)	0,69 (0,47, 0,96)	0,64 (0,50, 0,82)	0,32 (0,18, 0,52)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,90 (1,04, 3,47)	2,16 (1,19, 3,92)	2,02 (1,17, 3,50)	

<sup>a</sup> For maligniteter bortset fra NMSC, lungekræft og lymfom, baseret på hændelser i forbindelse med behandling eller efter seponering af behandlingen indtil afslutningen af studiet. For NMSC, baseret på hændelser i forbindelse med behandling eller inden for 28 dage efter seponering af behandlingen.

<sup>b</sup> Den gruppe, der fik tofacitinib 10 mg to gange dagligt, omfatter data fra patienter, der blev skiftet fra tofacitinib 10 mg to gange dagligt til tofacitinib 5 mg to gange dagligt som følge af en modifikation af studiet.

<sup>c</sup> Kombineret tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

Forkortelser: NMSC = non-melanom hudkræft, TNF = tumornekrosefaktor, IR = incidensrate, HR = hazard ratio, CI = konfidensinterval, PY = patientår

Følgende prædiktive faktorer for udvikling af maligniteter, bortset fra NMSC, blev identificeret ved hjælp af en multivariat Cox-model med retrospektiv udvælgelse: alder  $\geq 65$  år og nuværende eller tidligere rygning (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Dødelighed

Øget dødelighed blev observeret hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere. Dødelighed var hovedsageligt på grund af kardiovaskulære hændelser, infektioner og maligniteter.

**Tabel 11: Incidensrate og hazard ratio for mortalitet<sup>a</sup>**

	<b>Tofacitinib 5 mg to gange dagligt</b>	<b>Tofacitinib 10 mg to gange dagligt<sup>b</sup></b>	<b>Al tofacitinib<sup>c</sup></b>	<b>TNF-hæmmer (TNFi)</b>
<b>Mortalitet (uanset årsag)</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
<b>Dødelige infektioner</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
<b>Dødelige CV-hændelser</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95 % CI) vs TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
<b>Dødelige maligniteter</b>				
IR (95 % CI) pr. 100 PY	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95 % CI) vs TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

<sup>a</sup> Baseret på hændelser under behandlingen eller inden for 28 dage efter seponering af behandlingen.

<sup>b</sup> Den gruppe, der fik tofacitinib 10 mg to gange dagligt, omfatter data fra patienter, der blev skiftet fra tofacitinib 10 mg to gange dagligt til tofacitinib 5 mg to gange dagligt som følge af en modifikation af studiet.

<sup>c</sup> Kombineret tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

Forkortelser: TNF = tumornekrosefaktor, IR = incidensrate, HR = hazard ratio, CI = konfidensinterval, PY = patientår, CV = kardiovaskulær, Inf = uendelig

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tofacitinibs PK-profil er kendetegnet ved hurtig absorption (maksimum plasmakoncentration inden for 0,5-1 time), hurtig eliminering (halveringstid  $\sim 3$  timer) og dosisproportional stigning i systemisk eksponering. *Steady state*-koncentrationer opnås i løbet af 24-48 timer med ubetydelig akkumulering efter administration 2 gange dagligt.

### Absorption og fordeling

Tofacitinib absorberes godt og har en oral biotilgængelighed på 74 %. Administration af tofacitinib i forbindelse med et måltid med højt fedtindhold resulterede ikke i ændring i AUC, men  $C_{max}$  blev reduceret med 32 %. I kliniske studier blev tofacitinib administreret uden hensyntagen til måltider.

Efter intravenøs administration er fordelingsvolumenet 87 l. Cirka 40 % af cirkulerende tofacitinib bindes til plasmaproteiner. Tofacitinib bindes hovedsageligt til albumin og synes ikke at binde til surt  $\alpha_1$ -glykoprotein. Tofacitinib fordeles ligeligt mellem røde blodlegemer og plasma.

### Biotransformation og elimination

Clearance-mekanismer for tofacitinib er cirka 70 % hepatisk metabolisme og 30 % renal udskillelse af uomdannet lægemiddel. Tofacitinib metaboliseres primært af CYP3A4 og i mindre grad af CYP2C19. I et humant studie med radioaktivt mærket tofacitinib tegnede uomdannet aktivt stof sig for mere end 65 % af den samlede cirkulerende radioaktivitet, og de resterende 35 % blev tilskrevet 8 metabolitter, som hver især tegnede sig for mindre end 8 % af den samlede radioaktivitet. Alle metabolitter er blevet observeret i dyrearter og forventes at have en potens, der er 10 gange mindre end tofacitinibs JAK1/3-hæmning. Der er ikke registreret evidens for stereokonvertering i humane prøver. Tofacitinibs farmakologiske aktivitet tilskrives modernmolekylet. Tofacitinib er et substrat for MDR1 *in vitro*, men ikke for brystkræft resistent protein (BCRP), OATP1B1/1B3 eller OCT1/2.

### Nedsat nyrefunktion

Forsøgspersoner med let (kreatininclearance 50-80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30-49 ml/min) og svært (kreatininclearance < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion havde et AUC, der var henholdsvis 37 %, 43 % og 123 % større sammenlignet med raske forsøgspersoner med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2). Hos forsøgspersoner med nyresygdom i slutstadium (ESRD) var bidraget fra dialyse til den totale clearance af tofacitinib relativt lille. Efter en enkelt dosis på 10 mg var det gennemsnitlige AUC hos forsøgspersoner med ESRD, baseret på koncentrationer målt på ikke-dialysedage, cirka 40 % (90 % konfidensinterval: 1,5-95 %) større end hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. I kliniske studier blev tofacitinib ikke evalueret hos patienter med kreatininclearance (estimeret ved Cockcroft-Gault-ligningen) under 40 ml/min ved *baseline* (se pkt. 4.2).

### Nedsat leverfunktion

Forsøgspersoner med let (Child-Pugh A) og moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion havde et AUC, der var henholdsvis 3 % og 65 % større end hos personer med normal leverfunktion. I kliniske studier blev tofacitinib ikke evalueret hos forsøgspersoner med svært nedsat (Child Pugh C) leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4) eller hos patienter, der var testet positive for hepatitis B eller C.

### Interaktioner

Tofacitinib er ikke en hæmmer eller inducer af CYPerne (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) og ikke en hæmmer af UGTerne (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7). Tofacitinib er ikke en hæmmer af MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 eller MRP ved klinisk relevante koncentrationer.

#### *Farmakokinetik hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit*

PK-analyse for populationen baseret på resultater fra både tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt, og tofacitinib oral opløsning, vægtbaseret ækvivalent, to gange dagligt, viste, at tofacitinib-clearance og -distributionsvolumen begge faldt med faldende kropsvægt hos JIA-patienter. De tilgængelige data viste, at der ikke var nogen klinisk relevante forskelle i tofacitinib-eksponering (AUC) baseret på alder, race, køn, patienttype eller alvorsgrad af sygdom ved *baseline*. Den inter-individuelle variation (% variationskoefficient) i (AUC) blev anslået til at være ca. 24 %.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I non-kliniske studier blev der observeret virkninger på immunforsvaret og det hæmatopoietiske system, som blev henført til tofacitinibs farmakologiske egenskaber (JAK-hæmning). Sekundære virkninger af immunsuppression såsom bakterielle og virale infektioner samt lymfom blev observeret ved klinisk relevante doser. Lymfom blev observeret hos 3 ud af 8 voksne aber ved et niveau på 6 eller

3 gange den kliniske eksponering for tofacitinib (AUC for ubundet tofacitinib hos mennesker ved en dosis på 5 mg eller 10 mg 2 gange dagligt) og hos 0 ud af 14 unge aber ved en dosis på 5 eller 2,5 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt. Eksponeringsniveauet hos aber ved ingen observeret negativ virkning (NOAEL) for lymfomer var cirka 1 eller 0,5 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt. Andre fund ved doser, der overstiger human eksponering, inkluderede virkninger på lever og mave-tarmsystem.

Tofacitinib er ikke mutagent eller genotoksisk baseret på resultaterne af en række *in vitro*- og *in vivo*-undersøgelser for genmutationer og kromosomafvigelser.

Tofacitinibs karcinogene potentiale blev vurderet i et 6 måneders karcinogenicitetsstudie med transgene rasH2-mus og et 2-årigt karcinogenicitetsstudie med rotter. Tofacitinib var ikke karcinogent hos mus ved eksponeringer på op til 38 eller 19 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt. Der blev observeret benigne testikulære interstitielle (Leydig) celletumorer hos rotter. Benigne Leydig-celletumorer hos rotter er ikke associeret med en risiko for Leydig-celletumorer hos mennesker. Der blev observeret hibernoma (malignitet i brunt fedtvæv) hos hunrotter, der blev eksponeret for  $\geq 83$  eller 41 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt. Der blev observeret benigne tymomer hos hunrotter ved 187 eller 94 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt.

Det blev vist, at tofacitinib er teratogent hos rotter og kaniner og har en effekt på hunrotters fertilitet (nedsat drægtighedsrate, nedsat antal corpora lutea, implantationssteder og levedygtige fostre samt en stigning i tidlig resorption), fødsel og peri-/postnatal udvikling. Tofacitinib havde ikke nogen effekt på hanrotters fertilitet, sædmotilitet eller sædkoncentration. Tofacitinib blev udskilt i mælken hos diegivende rotter ved koncentrationer, der var cirka 2 gange højere end serumkoncentrationerne 1-8 timer efter dosering. I studier gennemført med unge rotter og aber var der ingen tofacitinib-relaterede virkninger på knogleudviklingen hos hanner eller hunner ved eksponeringer, der svarer til dem, der opnås ved de godkendte doser hos mennesker.

Der blev ikke observeret nogen tofacitinib-relaterede fund i studier af unge dyr, som indikerer en højere følsomhed hos pædiatriske populationer sammenlignet med voksne. I studiet til undersøgelse af unge rotters fertilitet var der ingen tegn på udviklingstoksicitet, ingen indvirkning på seksuel modning, og der blev ikke konstateret tegn på reproduktionstoksicitet (parring og fertilitet) efter seksuel modenhed. I studier med 1 måned gamle, juvenile rotter og 39 uger gamle, juvenile aber blev der observeret tofacitinib-relaterede virkninger på immunparametre og hæmatologiske parametre i overensstemmelse med JAK1/3- og JAK2 -hæmning. Disse virkninger var reversible og i overensstemmelse med dem, der også blev observeret hos voksne dyr ved lignende eksponeringer.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Druesmag (indeholder propylenglycol (E1520), glycerin (E422) og naturlige smagsstoffer)

Saltsyre

Mælkesyre (E270)

Destilleret vand

Natriumbenzoat (E211)

Sukralose (E955)

Xylitol (E967)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Opbevaringstid efter første åbning

Skal bortskaffes 60 dage efter første åbning.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale flaske og pakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter første åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid-farvede 250 ml flasker af HDPE, der indeholder 240 ml af oral opløsning med en børnesikret hætte af polypropylen med et omslag af PP, forseglet med en varmeinduktionsforsegling af aluminiumsfolie og en 5 ml doseringssprøjte med gradueringer på 3,2 ml, 4 ml og 5 ml.

Flaskens lukkesystem inkluderer også en polyetylen (LDPE), lavdensitets flaskeadapter (PIBA).

Pakningsstørrelse: hver pakning indeholder en flaske, en flaskeadapter og en doseringssprøjte.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1178/015

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. marts 2017

Dato for seneste fornyelse: 4. marts 2022

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**



## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Tyskland

Pfizer Service Company BV  
Hermeslaan 11  
1932 Zaventem  
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringstiltag**

Før lancering af XELJANZ i de enkelte EU-lande skal MAH aftale indhold og form af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikation med medier, distribution af materialet og andre aspekter af programmet med den nationale lægemiddelmyndighed. MAH skal sikre, at læger i hvert land, hvor XELJANZ er markedsført, som har til hensigt at ordinere XELJANZ, har fået en uddannelsespakke,

Hovedformålet med programmet er at øge kendskabet til risici ved præparatet, specielt med hensyn til alvorlige infektioner, venøs tromboemboli (dyb venetrombose [DVT] og lungeemboli [PE]), kardiovaskulære risici (undtagen myokardieinfarkt [MI], MI, herpes zoster, tuberkulose (TB) og andre opportunistiske infektioner, malignitet, (herunder lymfom og lungekræft), gastrointestinal perforation, interstitiel lungesygdom og afvigelser i laboratorieværdier.

MAH skal i alle EU-lande sikre, at alle sundhedsprofessionelle og patienter/pårørende, som kan forventes at ordinere eller tage XELJANZ, har adgang til/får udleveret følgende pakke:

- Uddannelsesmateriale til læger
- Informationsmateriale til patienter
  
- **Uddannelsesmateriale til læger** skal omfatte:
  - Produktresumé
  - Vejledning til sundhedsprofessionelle
  - Tjekliste til ordinerende læge
  - Patientinformationskort
  - En reference til et websted med uddannelsesmateriale og patientinformationskort
  
- **Vejledningen til sundhedsprofessionelle** skal omfatte følgende nøgleinformationer:
  - Relevant information om sikkerhedsproblemer, som er omtalt i yderligere risikominimeringstiltag (aRMM) (fx alvorlighed, sværhedsgrad, frekvens, tid til indtræden, reversibilitet af den pågældende bivirkning)
  - Detaljer vedrørende den population, som har højere risiko for de sikkerhedsproblemer, der er omtalt i aRMM (fx kontraindikationer, risikofaktorer, øget risiko for interaktioner med visse lægemidler)
  - Detaljer vedrørende populationer, som har forhøjet risiko for VTE, kardiovaskulær risiko, herunder MI, og malignitet (herunder lymfom og lungekræft)
  - Detaljer vedrørende brug af XELJANZ hos patienter i alderen 65 år og derover, herunder informationer om de specifikke risici i denne population (fx alvorlige infektioner, myokardieinfarkt, malignitet, mortalitet uanset årsag), og detaljer om risikominimering af tofacitinib hos patienter i alderen 65 år og derover i klinisk praksis, fx anbefaling af, at tofacitinib kun bør anvendes til patienter i alderen 65 år og derover, hvis der ikke er andre egnede behandlingsmuligheder til rådighed.
  - Detaljer om, hvordan sikkerhedsproblemerne i aRMM kan minimeres ved passende monitorering og håndtering (fx hvem der kan blive behandlet med lægemidlet, hvad man bør gøre, hvad man ikke bør gøre, og hvem der har størst sandsynlighed for at blive påvirket ved forskellige scenarier, for eksempel hvornår ordinerings/indtagelse bør begrænses eller ophøre, hvordan lægemidlet skal tages, hvornår dosis bør øges/reduceres på baggrund af laboratorietal og symptomer)
  - Detaljer om, hvordan man minimerer risiko for VTE, kardiovaskulær risiko, herunder MI og malignitet (herunder lymfom, lungekræft og NMSC) i klinisk praksis, fx:
    - VTE: tofacitinib skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendte risikofaktorer for VTE.
    - MACE og MI: Hos patienter i alderen 65 år og derover, patienter, der er langtidsrygere eller har været langtidsrygere, samt patienter med aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer, må tofacitinib kun anvendes, hvis der ikke er andre egnede behandlingsmuligheder til rådighed.
    - Maligniteter: Hos patienter i alderen 65 år og derover, patienter, der er langtidsrygere eller har været langtidsrygere, samt patienter med andre kardiovaskulære risikofaktorer (f.eks. aktuel malignitet eller andre maligniteter i anamnesen ud over velbehandlet non-melanom hudkræft), må tofacitinib kun anvendes, hvis der ikke er andre egnede behandlingsmuligheder til rådighed.
    - Dosering ved UC-vedligeholdelsesbehandling: Tofacitinib 10 mg to gange dagligt anbefales ikke til vedligeholdelsesbehandling af patienter med UC, som har kendte risikofaktorer for VTE, MACE og malignitet, medmindre der ikke er nogen anden egnet behandling tilgængelig

- Nøgleinformation, som skal gives ved rådgivning af patienten
  - Instruktioner i, hvordan bivirkninger håndteres
  - Information om BSRBR-, ARTIS-, RABBIT-, BIODABASER-, UC-registrene og registrene for polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA) og juvenil psoriasisartrit og vigtigheden af at bidrage til disse
  - Vaccinationsforløb skal gennemføres før behandlingen, da det frarådes at give levende vacciner samtidig med tofacitinib
- **Tjeklisten til ordinerende læger** skal indeholde følgende nøgleinformation:
    - Lister med tests, som skal udføres i forbindelse med den initiale screening og vedligeholdelse af patienten
    - Hvilke vaccinationer, der skal gennemføres før behandling
    - Særlig henvisning til, at patienten er informeret og forstår, at tofacitinib er kontraindiceret under graviditet og amning, og at kvinder i den fødedygtige alder bør anvende effektiv prævention under behandling med tofacitinib og mindst 4 uger efter sidste dosis.
    - Benefit/risk-forholdet ved tofacitinib skal drøftes med patienten, og patientinformationskortet skal udleveres til og drøftes med patienten.
    - Relevante samtidige sygdomme, hvor der tilrådes forsigtighed ved administration af XELJANZ, og tilstande, hvor Xeljanz ikke bør administreres
    - Vejledning om, hvordan risikoen for kardiovaskulære hændelser, MI og malignitet (herunder lymfom, lungekræft og NMSC) fx:
      - MACE og MI: Hos patienter i alderen 65 år og derover, patienter, der er langtidsrygere eller har været langtidsrygere, samt patienter med aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer, må tofacitinib kun anvendes, hvis der ikke er andre egnede behandlingsmuligheder til rådighed.
      - Maligniteter: Hos patienter i alderen 65 år og derover, patienter, der er langtidsrygere eller har været langtidsrygere, samt patienter med andre kardiovaskulære risikofaktorer (fx aktuel malignitet eller andre maligniteter i anamnesen ud over velbehandlet non-melanom hudkræft), må tofacitinib kun anvendes, hvis der ikke er andre egnede behandlingsmuligheder til rådighed.
      - Vejledning om, at hos patienter i alderen 65 år og derover må tofacitinib kun anvendes, hvis der ikke er andre egnede behandlingsmuligheder til rådighed
    - Liste over lægemidler, som ikke bør anvendes sammen med XELJANZ-behandling
    - Nødvendigheden af at diskutere risici ved XELJANZ-behandling med patienterne, særligt med hensyn til mortalitet uanset årsag, infektioner, venøs tromboemboli (dyb venetrombose [DVT] og lungeemboli [PE]), kardiovaskulære risici (undtagen MI), MI, herpes zoster, tuberkulose (TB) og andre opportunistiske infektioner, malignitet (herunder lymfom og lungekræft), gastrointestinal perforation, interstitiel lungesygdom og afvigelser i laboratorietal.
    - Nødvendigheden af at overvåge for ethvert tegn og symptom og monitorere for afvigelser i laboratorietal for at kunne opdage ovenstående risici tidligt
- **Patientinformationskortet** skal indeholde følgende nøgleinformation:
    - En advarsel til sundhedsprofessionelle, som på ethvert tidspunkt behandler patienten, herunder også i nødsituationer, om, at patienten får XELJANZ
    - At behandling med XELJANZ kan øge risikoen for infektioner, maligniteter (herunder lungekræft, lymfom) og non-melanom hudkræft
    - At patienten skal informere sundhedsprofessionelle, hvis de planlægger at blive vaccineret eller at blive gravid
    - Tegn og symptomer på følgende sikkerhedsproblemer, og/eller hvornår der skal søges læge: Infektioner, venøs tromboemboli (dyb venetrombose [DVT] og lungeemboli [PE]), myokardieinfarkt (MI), re-aktivering af herpes zoster, maligniteter (herunder lungekræft, lymfom), non-melanom hudkræft, forhøjede aminotransferaser og risikoen for lægemiddelinduceret leverskade, gastrointestinal perforation, interstitiel lungesygdom, øget immunsuppression, når XELJANZ bruges sammen med biologiske lægemidler eller immunsuppressiva, herunder B-lymfocytedepletterende lægemidler. Øget risiko for

bivirkninger, når XELJANZ gives i kombination med MTX, indvirkning på graviditet og foster, brug ved amning, indvirkning på vaccinationer og brug af levende/svækkede vacciner.

- Kontaktinfo for lægen.
- **Webstedets arkiv** skal indeholde:
  - Uddannelsesmateriale i digitalt format
  - Patientinformationskortet i digitalt format
- **Patientinformationspakken** skal indeholde:
  - Indlægsseddel
  - Patientinformationskort
  - Brugsanvisning

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON TIL 5 MG BLISTERKORT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XELJANZ 5 mg filmovertrukne tabletter  
tofacitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 5 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Øvrige indholdsstoffer inkluderer lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmovertrukne tabletter  
112 filmovertrukne tabletter  
182 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1178/003 56 filmovertrukne tabletter  
EU/1/17/1178/004 182 filmovertrukne tabletter  
EU/1/17/1178/014 112 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

XELJANZ 5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERKORT TIL 5 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XELJANZ 5 mg tabletter  
tofacitinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som MA logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

man., tir., ons., tor., fre., lør., søn.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL 5 MG BEHOLDERENS INDRE EMBALLAGE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XELJANZ 5 mg filmovertrukne tabletter  
tofacitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 5 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Øvrige indholdsstoffer inkluderer lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter  
180 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Undlad at synke tørremidlet.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1178/001 60 filmovertrukne tabletter  
EU/1/17/1178/002 180 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

XELJANZ 5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON TIL 10 MG BLISTERKORT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XELJANZ 10 mg filmovertrukne tabletter  
tofacitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 10 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Øvrige indholdsstoffer inkluderer lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmovertrukne tabletter  
112 filmovertrukne tabletter  
182 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1178/007 56 filmovertrukne tabletter  
EU/1/17/1178/008 112 filmovertrukne tabletter  
EU/1/17/1178/009 182 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

XELJANZ 10 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER KORT TIL 10 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XELJANZ 10 mg tabletter  
tofacitinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som MA logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

man., tir., ons., tor., fre., lør., søn.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL 10 MG BEHOLDERENS INDRE EMBALLAGE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XELJANZ 10 mg filmovertrukne tabletter  
tofacitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 10 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Øvrige indholdsstoffer inkluderer lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter  
180 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Undlad at synke tørremidlet.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1178/005 60 filmovertrukne tabletter  
EU/1/17/1178/006 180 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

XELJANZ 10 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON TIL 11 MG BLISTERPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XELJANZ 11 mg depottabletter  
tofacitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver depottablet indeholder 11 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Øvrige indholdsstoffer inkluderer sorbitol (E420). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 depottabletter  
91 depottabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral brug.  
Må ikke knuses, deles eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Én gang dagligt

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1178/012 28 depottabletter  
EU/1/17/1178/013 91 depottabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

XELJANZ 11 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER TIL 11 MG TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XELJANZ 11 mg depottabletter  
tofacitinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som MA logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Man., tir., ons., tor., fre., lør., søn.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL 11 MG BEHOLDERENS INDRE EMBALLAGE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XELJANZ 11 mg depottabletter  
tofacitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 11 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Øvrige indholdsstoffer inkluderer sorbitol (E420). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 depottabletter  
90 depottabletter  
Silicagel som tørremiddel

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral brug.  
Må ikke knuses, deles eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Én gang dagligt  
Undlad at synke tørremidlet.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale indpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1178/010 30 depottabletter  
EU/1/17/1178/011 90 depottabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

XELJANZ 11 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON TIL FLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XELJANZ 1 mg/ml oral opløsning  
tofacitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml oral opløsning indeholder 1 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder propylenglycol (E1520), natriumbenzoat (E211). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

240 ml oral opløsning  
En flaske oral opløsning, en flaskeadapter og en doseringssprøjte

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Skal bortskaffes 60 dage efter første åbning  
Åbnet den:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale flaske og pakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1178/015

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

XELJANZ 1 mg/ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL FLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

XELJANZ 1 mg/ml oral opløsning  
tofacitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml oral opløsning indeholder 1 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder propylenglycol (E1520), natriumbenzoat (E211). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

240 ml oral opløsning  
En flaske med oral opløsning, en flaskeadapter og en doseringsprøjte

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Skal bortskaffes 60 dage efter første åbning  
Åbnet den:



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale flaske og pakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1178/015

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

**Indlægsseddel: Information til patienten**  
**XELJANZ 5 mg fillovertrukne tabletter**  
**XELJANZ 10 mg fillovertrukne tabletter**  
tofacitinib

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Udover denne indlægsseddel vil lægen også give dig et patientkort, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på, før du tager XELJANZ, og så længe du er i behandling med XELJANZ. Du skal altid have dette patientkort på dig.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage XELJANZ
3. Sådan skal du tage XELJANZ
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

XELJANZ er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof tofacitinib.

XELJANZ bruges til behandling af følgende betændelsesygdomme:

- Leddegigt
- Psoriasisgigt
- Tyktarmsbetændelse
- Bechterews sygdom (ankyloserende spondylitis)
- Børneleddegigt - polyartikulær børneleddegigt og psoriasisrelateret børneleddegigt

#### **Leddegigt**

XELJANZ bruges til at behandle voksne patienter med moderat til svær, aktiv leddegigt, en langvarig sygdom som hovedsagelig giver smerter og hævede led.

XELJANZ bruges sammen med methotrexat, når den forudgående behandling af leddegigt ikke har været tilstrækkelig eller ikke tåles.

XELJANZ kan også tages alene i de tilfælde, hvor behandling med methotrexat ikke tåles eller ikke tilrådes.

Det er blevet vist, at XELJANZ nedsætter smerte og hævelse i leddene og forbedrer evnen til at udføre daglige aktiviteter, når det tages alene eller sammen med methotrexat.

#### **Psoriasisgigt**

XELJANZ bruges til at behandle voksne patienter med en sygdom, som kaldes psoriasisgigt. Denne sygdom er en betændelsesygdom i leddene, som ofte er ledsaget af psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisgigt, vil du først få et andet lægemiddel til at behandle din psoriasisgigt. Hvis du ikke reagerer

tilstrækkeligt eller ikke kan tåle lægemidlet, vil du muligvis få XELJANZ for at nedsætte tegn og symptomer på aktiv psoriasisgigt og forbedre evnen til at udføre daglige aktiviteter.

XELJANZ bruges sammen med methotrexat til at behandle voksne patienter med aktiv psoriasisgigt.

### **Bechterews sygdom (ankyloserende spondylitis)**

XELJANZ anvendes til at behandle en sygdom ved navn Bechterews sygdom (ankyloserende spondylitis). Denne tilstand er en inflammatorisk sygdom i rygsøjlen.

Hvis du har ankyloserende spondylitis, vil du måske først få et andet lægemiddel. Hvis du ikke reagerer tilstrækkeligt på det lægemiddel, vil du få XELJANZ. XELJANZ kan nedsætte rygsmerte og forbedre fysiske funktioner. Disse virkninger kan gøre dine hverdagsaktiviteter nemmere og forbedre din livskvalitet.

### **Tyktarmsbetændelse (colitis ulcerosa)**

Blødende tyktarmsbetændelse er en betændelsessygdom i tyktarmen. XELJANZ anvendes hos voksne patienter til at reducere tegn og symptomer på blødende tyktarmsbetændelse, hvis du ikke har reageret godt nok på eller ikke har kunnet tåle tidligere behandling af tyktarmsbetændelse.

•

### **Børneleddegigt - polyartikulær børneleddegigt og psoriasisrelateret børneleddegigt**

XELJANZ bruges til at behandle en aktiv polyartikulær børneleddegigt, der er en langvarig sygdom som hovedsagelig giver smerter og hævede led hos patienter, der er 2 år og ældre.

XELJANZ bruges til at behandle psoriasisrelateret børneleddegigt, en sygdom, der er en betændelsessygdom i leddene, som ofte er ledsaget af psoriasis, hos patienter, der er 2 år og ældre.

XELJANZ kan bruges sammen med methotrexat, når forudgående behandling af polyartikulær børneleddegigt eller psoriasisrelateret børneleddegigt ikke har været tilstrækkelig eller lægemidlet ikke tåles.

XELJANZ kan også tages alene i de tilfælde, hvor behandling med methotrexat ikke tåles eller ikke tilrådes.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage XELJANZ**

### **Tag ikke XELJANZ:**

- hvis du er allergisk over for tofacitinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i XELJANZ (angivet i afsnit 6).
- hvis du har en alvorlig infektion, såsom blodforgiftning eller aktiv tuberkulose.
- hvis du har fået at vide, at du har alvorlige leverproblemer inklusive skrumpelever (cirrose, ardannelse i leveren).
- hvis du er gravid eller ammer.

Hvis du er i tvivl om noget af ovenstående, skal du kontakte lægen.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

#### **Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager XELJANZ:**

- hvis du tror, du har en infektion eller har **symptomer på en infektion** såsom feber, svedtendens, kuldegysninger, muskelsmerter, hoste, åndenød, slimdannelse eller ændring i slim, vægttab, varm eller rød eller smertefuld hud eller sår på kroppen, synkebesvær eller smerter, når du synker, diarré eller mavesmerter, brændende fornemmelse, når du lader vandet, eller lader vandet hyppigere end normalt, udtalt træthed.
- hvis du har en **sygdom, som øger din risiko for at få en infektion** (fx sukkersyge, hiv/AIDS eller et svagt immunforsvar).
- hvis du har en **infektion**, behandles for en infektion, eller hvis du har infektioner, som bliver ved med at komme igen. Fortæl det straks til lægen, hvis du føler dig utilpas. XELJANZ kan

nedsætte kroppens evne til at reagere på infektioner og kan forværre en eksisterende infektion eller øge risikoen for at få en ny infektion.

- hvis du har eller har haft **tuberkulose** eller har været i tæt kontakt med nogen, der har tuberkulose. Din læge vil undersøge, om du har tuberkulose, før du begynder at få XELJANZ og vil måske undersøge dig igen i løbet af behandlingen.
- hvis du har **kronisk lungesygdom**.
- hvis du har **problemer med leveren**.
- hvis du har eller har haft **hepatitis B eller hepatitis C** (virus, som påvirker leveren). Virussen kan blive aktiv, mens du tager XELJANZ. Lægen vil muligvis tage blodprøver og teste dig for hepatitis, før du påbegynder behandling med XELJANZ, og mens du tager XELJANZ.
- hvis du er **65 år eller derover**, hvis du nogensinde har haft **en eller anden form for kræft**, også hvis du **ryger eller har røget**. XELJANZ kan øge din risiko for visse former for kræft. Der er rapporteret om kræft i de hvide blodlegemer, lungekræft og andre former for kræft (såsom brystkræft, hudkræft, prostatakræft og kræft i bugspytkirtlen) hos patienter, der blev behandlet med XELJANZ. Hvis du får kræft, mens du tager XELJANZ, vil din læge overveje, om behandlingen skal stoppes.
- hvis du har en **kendt risiko for knoglebrud**, fx hvis du er 65 år eller derover, du er en kvinde, eller du tager kortikosteroider (fx prednison).
- Der er set tilfælde af **non-melanom hudkræft** (hudkræft, som ikke er modermærkekræft) hos patienter, som tager XELJANZ. Lægen vil muligvis anbefale dig, at du jævnligt får huden undersøgt, mens du tager XELJANZ. Du skal fortælle det til lægen, hvis der opstår nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende læsioner ændrer udseende.
- hvis du har haft **diverticulitis** (en type betændelse i tyktarmen) eller **mavesår eller sår i tarmene** (se afsnit 4).
- hvis du har **problemer med nyrerne**.
- hvis du **planlægger at blive vaccineret**, skal du fortælle det til lægen. Der er visse typer vaccine, du ikke må få, når du tager XELJANZ. Inden du begynder at tage XELJANZ, skal du være ajour med alle anbefalede vaccinationer. Din læge vil afgøre, om du har brug for en vaccine mod herpes zoster.-
- hvis du har **problemer med hjertet, forhøjet blodtryk, forhøjet kolesterol, også hvis du ryger eller har røget**.

Der er rapporteret om patienter behandlet med XELJANZ, der har fået **blodpropper** i lunger eller vener. Din læge vil tage stilling til din risiko for, at du udvikler blodpropper i lungerne eller venerne, og beslutte, om XELJANZ er egnet til dig. Hvis du allerede har haft problemer med blodpropper i lunger og vener eller har en øget risiko for at få dem (fx: Hvis du er svært overvægtig, har kræft, hjerteproblemer, diabetes, har haft et hjerteanfald (inden for de seneste 3 måneder), nylig større operation, hvis du bruger hormonel prævention/hormonerstatningsbehandling, eller hvis du eller et nært familiemedlem har en koagulationsdefekt), hvis du er ældre eller hvis du ryger eller har røget, kan din læge beslutte, at XELJANZ ikke er egnet til dig.

#### Tal straks med din læge:

- hvis du får **pludselig åndenød eller vejrtrækningsbesvær, bryst smerter eller smerter i den øvre ryg, hævelse af ben eller arme, smerter eller ømhed i ben eller rødme eller misfarvning på ben eller arme**, mens du tager XELJANZ, da dette kan være tegn på en blodprop i lungerne eller venerne.
- hvis du oplever **akutte synsforandringer** (sløret syn, delvist eller fuldstændigt synstab), da dette kan være tegn på en blodprop i øjnene.
- hvis du udvikler **tegn og symptomer på et hjerteanfald**, herunder svære bryst smerter eller trykken for brystet (der kan sprede sig til arme, kæbe, hals, ryg), åndenød, koldsved, svimmelhed eller pludselig svimmelhed. Der er rapporteret om patienter behandlet med XELJANZ, der har haft hjerteproblemer, herunder hjerteanfald. Din læge vil tage stilling til din risiko for at udvikle hjerteproblemer og beslutte, om XELJANZ er egnet til dig.
- hvis du eller din partner eller din omsorgsperson bemærker nye eller forværrede neurologiske symptomer, herunder generel muskelsvækkelse, synsforstyrrelser, forandringer i tænkeevne, hukommelse og orientering, som fører til forvirring og personlighedsforandringer, skal du straks

kontakte lægen, da dette kan være symptomer på en meget sjælden, alvorlig infektion i hjernen, der hedder progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

#### Yderligere prøver til at overvåge dit helbred

Din læge vil tage blodprøver, før du begynder at tage XELJANZ, efter 4 til 8 ugers behandling og derefter hver 3. måned for at se, om du har et lavt antal hvide blodlegemer (neutrofiler eller lymfocytter) eller et lavt antal røde blodlegemer (blodmangel, anæmi).

Du bør ikke tage XELJANZ, hvis antallet af hvide blodlegemer (neutrofiler eller lymfocytter) eller røde blodlegemer er for lavt. Hvis det er nødvendigt, kan din læge afbryde behandlingen med XELJANZ i et stykke tid for at nedsætte risikoen for infektioner (lavt antal hvide blodlegemer) eller blodmangel (lavt antal røde blodlegemer).

Lægen kan også udføre andre tests, såsom at tjekke kolesterolindholdet i dit blod eller undersøge, hvor godt din lever fungerer. Lægen bør tjekke dit kolesteroltal 8 uger efter, du er begyndt at tage XELJANZ. Lægen bør undersøge din leverfunktion med jævne mellemrum.

#### **Ældre**

Patienter på 65 år og derover får oftere infektioner, hvoraf visse kan være alvorlige. Fortæl det til lægen, så snart du bemærker tegn eller symptomer på en infektion.

Patienter på 65 år og derover kan have øget risiko for infektioner, hjerteanfald og visse former for kræft. Din læge kan beslutte, at XELJANZ ikke er egnet til dig.

#### **Asiatiske patienter**

Helvedesild forekommer hyppigere hos japanske og koreanske patienter. Fortæl det til lægen, hvis du får smertefulde blærer på huden.

Der kan også være en større risiko for, at du får visse lungeproblemer. Fortæl det til lægen, hvis du får vejrtrækningsproblemer.

#### **Børn og unge**

Sikkerheden og fordelene ved XELJANZ hos børn, der er under 2 år gamle er endnu ikke blevet fastlagt.

#### **Brug af andre lægemidler sammen med XELJANZ**

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Fortæl det til lægen, hvis du har **diabetes** eller **tager lægemidler til behandling af diabetes**. Din læge kan beslutte, at du har brug for lavere doser af lægemidler mod diabetes, mens du tager tofacitinib.

Nogle lægemidler **bør ikke tages sammen med XELJANZ**. Hvis de tages sammen med XELJANZ, kan de forårsage en ændring af niveauet af XELJANZ i kroppen, og det kan være nødvendigt at justere dosis af XELJANZ. Du skal fortælle det til lægen, hvis du bruger lægemidler, der indeholder et eller flere af følgende aktive stoffer:

- antibiotika, såsom rifampicin, der bruges til at behandle bakterie-infektioner
- fluconazol, ketoconazol, der bruges til at behandle svampeinfektioner

Det frarådes, at XELJANZ bruges sammen med lægemidler, der undertrykker immunforsvaret, herunder såkaldte målrettede biologiske behandlinger (antistoffer), som dem, der hæmmer tumor- nekrose-faktorer, interleukin-17, interleukin-12/interleukin-23, anti-integriner og stærke kemiske lægemidler, der undertrykker immunforsvaret, herunder azathioprin, mercaptopurin, ciclosporin og tacrolimus. Hvis du tager XELJANZ sammen med disse lægemidler, kan det øge din risiko for bivirkninger herunder infektioner.

Alvorlige infektioner og knoglebrud kan forekomme oftere hos personer, der også tager kortikosteroider (fx prednison).

### **Graviditet og amning**

Hvis du er kvinde i den fødedygtige alder, skal du bruge sikker svangerskabsforebyggelse, mens du er i behandling med XELJANZ og i mindst 4 uger efter den sidste dosis.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Du må ikke tage XELJANZ, hvis du er gravid. Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid, mens du tager XELJANZ.

Hvis du tager XELJANZ og ammer, skal du holde op med at amme, indtil du har talt med lægen om at standse behandlingen med XELJANZ.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

XELJANZ påvirker ikke eller kun i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **XELJANZ indeholder lactose**

Kontakt lægen, inden du tager dette lægemiddel, hvis din læge har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter.

XELJANZ indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage XELJANZ**

Du har fået dette lægemiddel af en speciallæge, som overvåger din behandling, og som ved, hvordan din sygdom skal behandles.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning, den anbefalede dosis må ikke overskrides. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Leddegigt**

- Den anbefalede dosis er 5 mg 2 gange dagligt.

### **Psoriasisgigt**

- Den anbefalede dosis er 5 mg 2 gange dagligt.

Hvis du lider af leddegigt eller psoriasisgigt, kan din læge skifte dine tabletter mellem XELJANZ 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt og XELJANZ 11 mg depottabletter én gang dagligt. Du kan begynde at tage XELJANZ depottabletter én gang dagligt eller XELJANZ filmovertrukne tabletter to gange dagligt dagen efter den sidste dosis af den anden af disse tabletter. Du må ikke skifte mellem XELJANZ filmovertrukne tabletter og XELJANZ depottabletter, medmindre det sker efter lægens anvisninger.

### **Bechterews sygdom (ankyloserende spondylitis)**

- Den anbefalede dosis er 5 mg to gange dagligt.
- Din læge vil eventuelt beslutte, at du skal holde op med at tage XELJANZ, hvis XELJANZ ikke virker for dig i løbet af 16 uger.

### **Blødende tyktarmsbetændelse**

- Den anbefalede dosis er 10 mg to gange dagligt i 8 uger, efterfulgt af 5 mg to gange dagligt.
- Din læge kan beslutte at forlænge den indledende behandling på 10 mg to gange dagligt med yderligere 8 uger (16 uger i alt) efterfulgt af 5 mg to gange dagligt.

- Din læge kan beslutte at stoppebehandlingen med XELJANZ, hvis XELJANZ ikke virker for dig inden for 16 uger.
- For patienter, der tidligere har taget biologiske lægemidler til behandling af blødende tyktarmsbetændelse (såsom de lægemidler, der blokerer aktiviteten af tumornekrosefaktor i kroppen), og hvis disse lægemidler ikke virkede, kan lægen beslutte øge din dosis XELJANZ til 10 mg to gange dagligt, hvis du ikke reagerer tilstrækkeligt på 5 mg to gange om dagen. Din læge vil tage de mulige risici, herunder risikoen for blodpropper i lungerne eller venerne, samt mulige fordele for dig i betragtning. Din læge vil fortælle dig, hvis dette gælder for dig.
- Hvis din behandling afbrydes, kan din læge beslutte at starte din behandling på ny.

## Brug til børn og unge

### Børneleddegigt - polyartikulær børneleddegigt og psoriasisrelateret børneleddegigt

- Den anbefalede dosis er 5 mg 2 gange dagligt til patienter  $\geq 40$  kg.

Sørg for at tage tabletten på samme tidspunkt hver dag (en tablet om morgenen og en tablet om aftenen).

Tofacitinib 5 mg tabletter kan knuses og indtages med vand.

Lægen kan nedsætte din dosis, hvis du har problemer med leveren eller nyrerne, eller hvis du får ordineret visse andre lægemidler. Lægen kan også afbryde behandlingen midlertidigt eller permanent, hvis blodprøver viser et lavt indhold af hvide eller røde blodlegemer.

XELJANZ skal tages gennem munden. Du kan tage XELJANZ med eller uden mad.

### Hvis du har taget for meget XELJANZ

Hvis du har taget for mange tabletter, skal du **øjeblikkeligt** fortælle det til din læge eller apotekspersonalet.

### Hvis du har glemt at tage XELJANZ

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet. Tag den næste tablet på det sædvanlige tidspunkt og fortsæt som før.

### Hvis du holder op med at tage XELJANZ

Du må ikke holde op med at tage XELJANZ uden først at diskutere det med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle af bivirkningerne kan være alvorlige og kræve lægehjælp.

Bivirkninger hos patienter med polyartikulær børneleddegigt og psoriasisrelateret børneleddegigt var tilsvarende dem, der blev set hos voksne patienter med leddegigt bortset fra nogle infektioner (influenza, betændelse i svælget, bihulebetændelse, virusinfektion) og symptomer i mave-tarmkanalen eller almene sygdomme (mavesmerter, kvalme, opkastning, feber, hovedpine, hoste), som var mere almindelige hos børn med polyartikulær leddegigt.

### Alvorlige bivirkninger

I sjældne tilfælde kan infektioner være livstruende. Der er også rapporteret om lungekræft, kræft i de hvide blodlegemer og hjerteanfald.



Hvis du oplever nogen af følgende alvorlige bivirkninger, skal du straks kontakte en læge.

**Tegn på alvorlige infektioner (hyppighed ”almindelig”) inkluderer**

- feber og kuldegysninger
- hoste
- blærer på huden
- mavesmerter
- vedvarende hovedpine

**Tegn på sår eller huller (perforationer) i mavesækken eller tarmene (ikke almindelige) inkluderer**

- feber
- mavesmerter
- blod i afføringen
- uforklarlige ændringer i afføringsvaner

Huller i mavesækken eller tarmene opstår oftest hos patienter, som også tager non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) eller kortikosteroider (fx prednison).

**Tegn på allergiske reaktioner (hyppighed ”sjælden”) inkluderer**

- trykken for brystet
- hivende vejrtrækning
- alvorlig svimmelhed eller ørhed
- hævelse af læber, tunge og svælg
- nældefeber (kløe eller hududslæt)

**Tegn på blodpropper i lunger eller vener eller øjne (hyppighed ”ikke almindelig”: venøs tromboemboli) inkluderer**

- pludselig åndenød eller vejrtrækningsbesvær
- brystmerter eller smerter øverst i ryggen
- hævelse af ben eller arme
- smerter eller ømhed i benet
- rødme eller misfarvning på ben eller arme
- akutte synsforandringer

**Tegn på hjerteanfald (ikke almindelig) omfatter:**

- alvorlige brystmerter eller trykken for brystet (der kan brede sig til arme, kæbe, hals, ryg)
- åndenød
- koldsved
- svimmelhed eller pludselig svimmelhed

**Andre bivirkninger**, der er blevet observeret med XELJANZ, er anført nedenfor.

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

lungeinfektion (lungebetændelse og bronchitis), helvedesild (herpes zoster), infektioner i næse, hals eller luftrør (forkølelse), influenza, bihulebetændelse, urinvejsinfektion (blærebetændelse), ondt i halsen (svælgkatar), forhøjede muskelenzymer i blodet (tegn på muskelproblemer), mavesmerter (som kan skyldes betændelse i mavens slimhinde), opkastning, diarré, kvalme, fordøjelsesbesvær, lavt antal hvide blodlegemer, lavt antal røde blodlegemer (blodmangel, anæmi), hævede fødder og hænder, hovedpine, forhøjet blodtryk (hypertension), hoste, udslæt, akne.

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

lungekræft, tuberkulose, nyrebetændelse, betændelse i huden, herpes simplex eller forkølelsessår (oral herpes), forhøjet blodkreatinin (tegn på mulige nyreproblemer), forhøjet kolesterol (herunder forhøjet LDL), feber, udmattelse (træthedsfølelse), vægtstigning, væskemangel, forstrækning af muskler, senebetændelse, hævede led, forstrækning af led, føleforstyrrelser, dårlig søvn, tilstoppede bihuler, åndenød eller vejrtrækningsbesvær, hudrødme, kløe, fedtlever, smertefuld betændelse i de små udposninger i tarmen (diverticulitis), virusinfektioner, virusinfektioner, der påvirker mave-tarmkanalen, visse typer hudkræft (ikke-melanom typer).

**Sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

blodforgiftning (sepsis), lymfom (kræft i de hvide blodlegemer), tuberkulose i knogler, andre organer samt andre usædvanlige infektioner, ledbetændelse, forhøjede leverenzymmer i blodet (tegn på leverproblemer), muskel- og ledsmerter.

**Meget sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer): tuberkulose som involverer hjerne og ryggrad, meningitis, infektion i bløddel og bindevæv.

Generelt blev der set færre bivirkninger, når XELJANZ blev brugt alene til leddegigt.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen, tabletbeholderen eller kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte med fugt.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du opdager, at tabletterne udviser tegn på beskadigelse (for eksempel er gået i stykker eller er misfarvede).

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

**XELJANZ indeholder:**

### **XELJANZ 5 mg filmovertrukket tablet**

- Aktivt stof: tofacitinib.
- Hver 5 mg filmovertrukket tablet indeholder 5 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, lactosemonohydrat (se afsnit 2 "XELJANZ indeholder lactose"), croscarmellosenatrium (se afsnit 2 "XELJANZ indeholder natrium"), magnesiumstearat, hypromellose (E464), titandioxid (E171), macrogol og triacetin .

### **XELJANZ 10 mg filmovertrukket tablet**

- Aktivt stof: tofacitinib.
- Hver 10 mg filmovertrukket tablet indeholder 10 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, lactosemonohydrat (se afsnit 2 "Xeljanz indeholder lactose"), croscarmellosenatrium (se afsnit 2 "XELJANZ indeholder natrium"), magnesiumstearat, hypromellose (E464), titanoxid (E171), macrogol, triacetin, Indigotin (indigocarmin) (E132), og Brilliant Blue FCF (E133).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

#### XELJANZ 5 mg filmovertrukne tabletter

XELJANZ 5 mg filmovertrukne tabletter er hvide og runde.

Tabletterne findes som blisterkort med 14 tabletter. Hver pakning indeholdende 56, 112 eller 182 tabletter og i tabletbeholdere indeholdende 60 eller 180 tabletter.

#### XELJANZ 10 mg filmovertrukne tabletter

XELJANZ 10 mg filmovertrukne tabletter er blå og runde.

- Tabletterne findes som blisterkort med 14 tabletter. Hver pakning indeholder 56, 112 eller 182 tabletter og i tabletbeholdere indeholdende 60 eller 180 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

### **Fremstiller**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België / Belgique / Belgien**

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: +36 1 488 37 00

#### **Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf.: +45 44 20 11 00

#### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Deutschland**

Pfizer PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: +371 670 35 775

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

**Indlægsseddel: Information til patienten**  
**XELJANZ 11 mg depottabletter**  
tofacitinib

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Udover denne indlægsseddel vil lægen også give dig et patientkort, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på, før du tager XELJANZ, og så længe du er i behandling med XELJANZ. Du skal altid have dette patientkort på dig.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage XELJANZ
3. Sådan skal du tage XELJANZ
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

## **1 Virkning og anvendelse**

XELJANZ er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof tofacitinib.

XELJANZ bruges til behandling af følgende betændelsessygdomme:

- leddegigt
- psoriasisgigt
- Bechterews sygdom (ankyloserende spondylitis)

### **Leddegigt**

XELJANZ bruges til at behandle voksne patienter med moderat til svær, aktiv leddegigt, en langvarig sygdom som hovedsagelig giver smerter og hævede led.

XELJANZ bruges sammen med methotrexat, når den forudgående behandling af leddegigt ikke har været tilstrækkelig eller ikke tåles. XELJANZ kan også tages alene i de tilfælde, hvor behandling med methotrexat ikke tåles eller ikke tilrådes.

Det er blevet vist, at XELJANZ nedsætter smerte og hævelse i leddene og forbedrer evnen til at udføre daglige aktiviteter, når det tages alene eller sammen med methotrexat.

### **Psoriasisgigt**

XELJANZ bruges til at behandle voksne patienter med en sygdom, som kaldes psoriasisgigt. Denne sygdom er en betændelsessygdom i leddene, som ofte er ledsaget af psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisgigt, vil du først få et andet lægemiddel til at behandle din psoriasisgigt. Hvis du ikke reagerer tilstrækkeligt eller ikke kan tåle lægemidlet, vil du muligvis få XELJANZ for at nedsætte tegn og symptomer på aktiv psoriasisgigt og forbedre evnen til at udføre daglige aktiviteter.

XELJANZ bruges sammen med methotrexat til at behandle voksne patienter med aktiv psoriasisgigt.

## Bechterews sygdom (ankyloserende spondylitis)

XELJANZ anvendes til at behandle en sygdom ved navn Bechterews sygdom (ankyloserende spondylitis). Denne tilstand er en inflammatorisk sygdom i rygsøjlen.

Hvis du har ankyloserende spondylitis, vil du måske først få et andet lægemiddel. Hvis du ikke reagerer tilstrækkeligt på det lægemiddel, vil du få XELJANZ. XELJANZ kan nedsætte rygsmerte og forbedre fysiske funktioner. Disse virkninger kan gøre dine hverdagsaktiviteter nemmere og forbedre din livskvalitet.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage XELJANZ

### Tag ikke XELJANZ:

- hvis du er allergisk over for tofacitinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i XELJANZ (angivet i afsnit 6).
- hvis du har en alvorlig infektion, såsom blodforgiftning eller aktiv tuberkulose.
- hvis du har fået at vide, at du har alvorlige leverproblemer inklusive skrumpeliver (cirrose, ardannelse i leveren).
- hvis du er gravid eller ammer.

Hvis du er i tvivl om noget af ovenstående, skal du kontakte lægen.

### Advarsler og forsigtighedsregler

#### Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager XELJANZ:

- hvis du tror, du har en infektion eller har **symptomer på en infektion** såsom feber, svedtendens, kuldegysninger, muskelsmerter, hoste, åndenød, slimdannelse eller ændring i slim, vægttab, varm eller rød eller smertefuld hud eller sår på kroppen, synkebesvær eller smerter, når du synker, diarré eller mavesmerter, brændende fornemmelse, når du lader vandet, eller lader vandet hyppigere end normalt, udtalt træthed.
- hvis du har en **sygdom, som øger din risiko for at få en infektion** (fx sukkersyge, hiv/AIDS eller et svagt immunforsvar).
- hvis du har en **infektion**, behandles for en infektion, eller hvis du har infektioner, som bliver ved med at komme igen. Fortæl det straks til lægen, hvis du føler dig utilpas. XELJANZ kan nedsætte kroppens evne til at reagere på infektioner og kan forværre en eksisterende infektion eller øge risikoen for at få en ny infektion.
- hvis du har eller har haft **tuberkulose** eller har været i tæt kontakt med nogen, der har tuberkulose. Din læge vil undersøge, om du har tuberkulose, før du begynder at få XELJANZ og vil måske undersøge dig igen i løbet af behandlingen.
- hvis du har **kronisk lungesygdom**.
- hvis du har **problemer med leveren**.
- hvis du har eller har haft **hepatitis B eller hepatitis C** (virus, som påvirker leveren). Virussen kan blive aktiv, mens du tager XELJANZ. Lægen vil muligvis tage blodprøver og teste dig for hepatitis, før du påbegynder behandling med XELJANZ, og mens du tager XELJANZ.
- hvis du er **65 år eller derover**, hvis du nogensinde har haft **en eller anden form for kræft**, og også hvis du **ryger eller har røget**. XELJANZ kan øge din risiko for visse former for kræft. Der er rapporteret om kræft i de hvide blodlegemer, lungekræft og andre former for kræft (såsom brystkræft, hudkræft, prostatakræft og kræft i bugspytkirtlen) hos patienter, der blev behandlet med XELJANZ. Hvis du får kræft, mens du tager XELJANZ, vil din læge overveje, om behandlingen skal stoppes.
- hvis du har en **kendt risiko for knoglebrud**, fx hvis du er 65 år eller derover, du er en kvinde, eller du tager kortikosteroider (fx prednison).
- Der er set tilfælde af **non-melanom hudkræft** (hudkræft, som ikke er modermærkekræft) hos patienter, som tager XELJANZ. Lægen vil muligvis anbefale dig, at du jævnligt får huden undersøgt, mens du tager XELJANZ. Du skal fortælle det til lægen, hvis der opstår nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende læsioner ændrer udseende.
- hvis du har haft **diverticulitis** (en type betændelse i tyktarmen) eller **mavesår eller sår i tarmene** (se afsnit 4).

- hvis du har **problemer med nyrerne**.
- hvis du **planlægger at blive vaccineret**, skal du fortælle det til lægen. Der er visse typer vaccine, du ikke må få, når du tager XELJANZ. Inden du begynder at tage XELJANZ, skal du være ajour med alle anbefalede vaccinationer. Din læge vil afgøre, om du har brug for en vaccine mod herpes zoster.
- hvis du har **problemer med hjertet, forhøjet blodtryk, forhøjet kolesterol, og også hvis du ryger eller har røget**.
- sig det til lægen, hvis du lider af spiserørsforsnævring, da der er indberettet sjældne tilfælde af blokering af spiserøret for patienter, der tager andre lægemidler med tilsvarende depottabletter.
- når du tager XELJANZ 11 mg depottabletter, vil du eventuelt kunne se noget i din afføring, der ligner en tablet. Det er den tomme skal fra depottabletten, der bliver tilbage, når din krop har absorberet lægemidlet. Det er forventeligt, og du skal ikke været bekymret over det.

Der er rapporteret om patienter behandlet med XELJANZ, der har fået **blodpropper** i lunger eller vener. Din læge vil tage stilling til din risiko for, at du udvikler blodpropper i lungerne eller venerne, og beslutte, om XELJANZ er egnet til dig. Hvis du allerede har haft problemer med blodpropper i lunger og vener eller har en øget risiko for at få dem (fx: Hvis du er svært overvægtig, har kræft, hjerteproblemer, diabetes, har haft et hjerteanfald (inden for de seneste 3 måneder), nylig større operation, hvis du bruger hormonel prævention/hormonerstatningsbehandling, eller hvis du eller et nært familiemedlem har en koagulationsdefekt), hvis du er ældre eller hvis du ryger eller har røget, kan din læge beslutte, at XELJANZ ikke er egnet til dig.

#### **Tal straks med din læge:**

- hvis du får **pludselig åndenød eller vejrtrækningsbesvær, brystmerter eller smerter i den øvre ryg, hævelse af ben eller arme, smerter eller ømhed i ben eller rødme eller misfarvning på ben eller arme**, mens du tager XELJANZ, da dette kan være tegn på en blodprop i lungerne eller venerne.
- hvis du oplever **akutte synsforandringer** (sløret syn, delvist eller fuldstændigt synstab), da dette kan være tegn på en blodprop i øjnene.
- hvis du udvikler **tegn og symptomer på et hjerteanfald**, herunder svære brystmerter eller trykken for brystet (der kan sprede sig til arme, kæbe, hals, ryg), åndenød, koldsved, svimmelhed eller pludselig svimmelhed. Der er rapporteret om patienter behandlet med XELJANZ, der har haft hjerteproblemer, herunder hjerteanfald. Din læge vil tage stilling til din risiko for at udvikle hjerteproblemer og beslutte, om XELJANZ er egnet til dig.
- hvis du eller din partner eller din omsorgsperson bemærker nye eller forværrede neurologiske symptomer, herunder generel muskelsvækkelse, synsforstyrrelser, forandringer i tænkeevne, hukommelse og orientering, som fører til forvirring og personlighedsforandringer, skal du straks kontakte lægen, da dette kan være symptomer på en meget sjælden, alvorlig infektion i hjernen, der hedder progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

#### Yderligere prøver til at overvåge dit helbred

Din læge vil tage blodprøver, før du begynder at tage XELJANZ, efter 4 til 8 ugers behandling og derefter hver 3. måned for at se, om du har et lavt antal hvide blodlegemer (neutrofiler eller lymfocytter) eller et lavt antal røde blodlegemer (blodmangel, anæmi).

Du bør ikke tage XELJANZ, hvis antallet af hvide blodlegemer (neutrofiler eller lymfocytter) eller røde blodlegemer er for lavt. Hvis det er nødvendigt, kan din læge afbryde behandlingen med XELJANZ i et stykke tid for at nedsætte risikoen for infektioner (lavt antal hvide blodlegemer) eller blodmangel (lavt antal røde blodlegemer).

Lægen kan også udføre andre tests, såsom at tjekke kolesterolindholdet i dit blod eller undersøge, hvor godt din lever fungerer. Lægen bør tjekke dit kolesteroltal 8 uger efter, du er begyndt at tage XELJANZ. Lægen bør undersøge din leverfunktion med jævne mellemrum.

#### **Ældre**

Patienter på 65 år og derover får oftere infektioner, hvoraf visse kan være alvorlige. Fortæl det til lægen, så snart du bemærker tegn eller symptomer på en infektion.

Patienter på 65 år og derover kan have øget risiko for infektioner, hjerteanfald og visse former for kræft. Din læge kan beslutte, at XELJANZ ikke er egnet til dig.

### **Asiatiske patienter**

Helvedesild forekommer hyppigere hos japanske og koreanske patienter. Fortæl det til lægen, hvis du får smertefulde blærer på huden.

Der kan også være en større risiko for, at du får visse lungeproblemer. Fortæl det til lægen, hvis du får vejrtrækningsproblemer.

### **Børn og unge**

XELJANZ anbefales ikke til børn eller unge under 18 år. Sikkerheden og fordelene ved XELJANZ hos børn er endnu ikke blevet fastlagt.

### **Brug af andre lægemidler sammen med XELJANZ**

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Fortæl det til lægen, hvis du har **diabetes** eller tager **lægemidler til behandling af diabetes**. Din læge kan beslutte, at du har brug for lavere doser af lægemidler mod diabetes, mens du tager tofacitinib.

XELJANZ kan bruges sammen med methotrexat eller sommetider alene ved behandling af leddegigt. Generelt er der færre bivirkninger, når XELJANZ bliver brugt alene til behandling af leddegigt.

Nogle lægemidler **bør ikke tages sammen med XELJANZ**. Hvis de tages sammen med XELJANZ, kan de forårsage en ændring af niveauet af XELJANZ i kroppen, og det kan være nødvendigt at justere dosis af XELJANZ. Du skal fortælle det til lægen, hvis du bruger lægemidler, der indeholder et eller flere af følgende aktive stoffer:

- antibiotika, såsom rifampicin, der bruges til at behandle bakterie-infektioner
- fluconazol og ketoconazol, der bruges til at behandle svampeinfektioner

Det frarådes, at XELJANZ bruges sammen med lægemidler, der undertrykker immunforsvaret, herunder såkaldte målrettede biologiske behandlinger (antistoffer), som dem, der hæmmer tumor- nekrose-faktorer, interleukin-17, interleukin-12/interleukin-23, anti-integriner og stærke kemiske lægemidler, der undertrykker immunforsvaret, herunder azathioprin, mercaptopurin, ciclosporin og tacrolimus. Hvis du tager XELJANZ sammen med disse lægemidler, kan det øge din risiko for bivirkninger herunder infektioner.

Alvorlige infektioner og knoglebrud kan forekomme oftere hos personer, der også tager kortikosteroider (fx prednison).

### **Graviditet og amning**

Hvis du er kvinde i den fødedygtige alder, skal du bruge sikker svangerskabsforebyggelse, mens du er i behandling med XELJANZ og i mindst 4 uger efter den sidste dosis.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Du må ikke tage XELJANZ, hvis du er gravid. Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid, mens du tager XELJANZ.

Hvis du tager XELJANZ og ammer, skal du holde op med at amme, indtil du har talt med lægen om at standse behandlingen med XELJANZ.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

XELJANZ påvirker ikke eller kun i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **XELJANZ 11 mg depottablet indeholder sorbitol**



Dette lægemiddel indeholder cirka 152 mg sorbitol i hver depottablet.

### **3. Sådan skal du tage XELJANZ**

Du har fået dette lægemiddel af en speciallæge, som overvåger din behandling, og som ved, hvordan din sygdom skal behandles.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Den anbefalede dosis må ikke overskrides. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

#### **Leddegigt, psoriasisgigt og Bechterews sygdom (ankyloserende spondylitis)**

Den anbefalede dosis er en 11 mg depottablet én gang dagligt .

Sørg for at tage tableten (én 11 mg depottablet) på samme tidspunkt hver dag, for eksempel morgen eller aften.

XELJANZ 11 mg depottabletter skal synkes hele for at sikre, at den samlede dosis indgives korrekt. Undlad at knuse, dele eller tygge tableten.

Lægen kan nedsætte din dosis, hvis du har problemer med leveren eller nyrerne, eller hvis du får ordineret visse andre lægemidler. Lægen kan også afbryde behandlingen midlertidigt eller permanent, hvis blodprøver viser et lavt indhold af hvide eller røde blodlegemer.

Hvis du lider af leddegigt, psoriasisgigt eller Bechterews sygdom, kan din læge skifte dine tabletter mellem XELJANZ 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt og XELJANZ 11 mg depottabletter én gang dagligt. Du kan begynde at tage XELJANZ depottabletter én gang dagligt eller XELJANZ filmovertrukne tabletter to gange dagligt dagen efter den sidste dosis af den anden af disse tabletter. Du må ikke skifte mellem XELJANZ filmovertrukne tabletter og XELJANZ depottabletter, medmindre det sker efter lægens anvisninger.

XELJANZ skal tages gennem munden. Du kan tage XELJANZ med eller uden mad.

#### **Bechterews sygdom (ankyloserende spondylitis)**

- Din læge kan beslutte at stoppe behandlingen med XELJANZ, hvis XELJANZ ikke virker for dig inden for 16 uger.

#### **Hvis du har taget for meget XELJANZ**

Hvis du har taget for mange depottabletter, skal du **øjeblikkeligt** fortælle det til din læge eller apotekspersonalet.

#### **Hvis du har glemt at tage XELJANZ**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt 11 mg depottablet. Tag den næste depottablet på det sædvanlige tidspunkt og fortsæt som før.

#### **Hvis du holder op med at tage XELJANZ**

Du må ikke holde op med at tage XELJANZ uden først at diskutere det med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle af bivirkningerne kan være alvorlige og kræve lægehjælp.

### **Alvorlige bivirkninger**

I sjældne tilfælde kan infektioner være livstruende. Der er også rapporteret om lungekræft, kræft i de hvide blodlegemer og hjerteanfald.

**Hvis du oplever nogen af følgende alvorlige bivirkninger**, skal du straks kontakte en læge.

### **Tegn på alvorlige infektioner (hyppighed ”almindelig”) inkluderer**

- feber og kuldegysninger
- hoste
- blærer på huden
- mavesmerter
- vedvarende hovedpine

### **Tegn på sår eller huller (perforationer) i mavesækken eller tarmene (ikke almindelige) inkluderer**

- feber
- mavesmerter
- blod i afføringen
- uforklarlige ændringer i afføringsvaner

Huller i mavesækken eller tarmene opstår oftest hos patienter, som også tager non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) eller kortikosteroider (fx prednison).

### **Tegn på allergiske reaktioner (hyppighed ”sjælden”) inkluderer**

- trykken for brystet
- hivende vejrtrækning
- alvorlig svimmelhed eller ørthed
- hævelse af læber, tunge og svælg
- nældefeber (kløe eller hududslæt)

### **Tegn på blodpropper i lunger eller vener eller øjne (hyppighed ”ikke almindelig”: venøs tromboemboli) inkluderer**

- pludselig åndenød eller vejrtrækningsbesvær
- bryst smerter eller smerter øverst i ryggen
- hævelse af ben eller arme
- smerter eller ømhed i benet
- rødme eller misfarvning på ben eller arme
- akutte synsforandringer

**Andre bivirkninger**, der er blevet observeret med XELJANZ, er anført nedenfor.

### **Tegn på hjerteanfald (ikke almindelig) omfatter:**

- alvorlige bryst smerter eller trykken for brystet (der kan brede sig til arme, kæbe, hals, ryg)
- åndenød
- koldsved
- svimmelhed eller pludselig svimmelhed

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

Lungeinfektion (lungebetændelse og bronkitis), helvedesild (herpes zoster), infektioner i næse, hals eller lunger (forkølelse), influenza, bihulebetændelse, urinvejsinfektion (blærebetændelse), ondt i halsen (svælgkatte), forhøjede muskelenzymer i blodet (tegn på muskelproblemer), mavesmerter (som kan skyldes betændelse i mave slimhinde), opkastning, diarré, kvalme, fordøjelsesbesvær, lavt antal

hvide blodlegemer, lavt antal røde blodlegemer (blodmangel, anæmi), hævede fødder og hænder, hovedpine, forhøjet blodtryk (hypertension), hoste, udslæt, akne.

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

Lungekræft, tuberkulose, nyrebetændelse, betændelse i huden, herpes simplex eller forkølelsessår (oral herpes), forhøjet blodkreatinin (tegn på mulige nyreproblemer), forhøjet kolesterol (herunder forhøjet LDL), feber, udmattelse (træthedsfølelse), vægtstigning, væskemangel, forstrækning af muskler, senebetændelse, hævede led, forstrækning af led, føleforstyrrelser, dårlig søvn, tilstoppede bihuler, åndenød eller vejrtrækningsbesvær, hudrødme, kløe, fedtlever, smertefuld betændelse i de små udposninger i tarmen (diverticulitis), virusinfektioner, virusinfektioner, der påvirker mave-tarmkanalen, visse typer hudkræft (ikke-melanom typer).

**Sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

Blodforgiftning (sepsis), lymfom (kræft i de hvide blodlegemer), tuberkulose i knogler, andre organer samt andre usædvanlige infektioner, ledbetændelse, forhøjede leverenzymmer i blodet (tegn på leverproblemer), muskel- og ledsmerter.

**Meget sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer): Tuberkulose som involverer hjerne og ryggrad, meningitis, infektion i bløddele og bindevæv.

Generelt blev der set færre bivirkninger, når XELJANZ blev brugt alene til leddegigt.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen, tabletbeholderen eller kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis du opdager, at tabletterne udviser tegn på beskadigelse (for eksempel er gået i stykker eller er misfarvede).

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**XELJANZ indeholder:**

- Aktivt stof: tofacitinib.
- Hver enkelt 11 mg depottablet indeholder 11 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).
- Øvrige indholdsstoffer: sorbitol (E420) (se afsnit 2 "XELJANZ 11 mg depottabletter indeholder sorbitol"), hydroxyethylcellulose, copovidon, magnesiumstearat, celluloseacetat, hydroxypropylcellulose (E463), hypromellose (E464), titandioxid (E171), triacetin, rød jernoxid

(E172), shellak (E904), ammoniumhydroxid (E527), propylenglycol (E1520) og sort jernoxid (E172).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

XELJANZ 11 mg depottabletter er lyserøde og ovale.

Tabletterne findes som blisterkort med 7 tabletter. Hver pakning indeholder 28 eller 91 tabletter. Tabletterne findes også i tabletbeholdere med silicagel som tørremiddel indeholdende 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

### **Fremstiller**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België /Belgique / Belgien**

**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: +36 1 488 37 00

#### **Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf.: +45 44 20 11 00

#### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

#### **Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

#### **Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel.: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: +371 670 35 775

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

**Indlægsseddel: Information til patienten**  
**XELJANZ 1 mg/ml oral opløsning**  
tofacitinib

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Udover denne indlægsseddel vil lægen også give dig et patientkort, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på, før du tager XELJANZ, og så længe du er i behandling med XELJANZ. Du skal altid have dette patientkort på dig.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

**Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage XELJANZ
3. Sådan skal du tage XELJANZ
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsanvisning til XELJANZ oral opløsning

**1. Virkning og anvendelse**

XELJANZ 1 mg/ml oral opløsning er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof tofacitinib.

XELJANZ 1 mg/ml oral opløsning bruges til at behandle en aktiv polyartikulær børneleddegigt, der er en langvarig sygdom som hovedsagelig giver smerter og hævede led hos patienter, der er 2 år gamle og ældre.

XELJANZ 1 mg/ml oral opløsning bruges til at behandle psoriasisrelateret børneleddegigt, en sygdom, der er en betændelsessygdom i leddene, som ofte ledsages af psoriasis, hos patienter, der er 2 år gamle og ældre.

XELJANZ 1 mg/ml opløsning kan bruges sammen med methotrexat, når forudgående behandling af polyartikulær børneleddegigt eller psoriasisrelateret børneleddegigt ikke har været tilstrækkelig eller ikke tåles. XELJANZ 1 mg/ml oral opløsning kan også tages alene i de tilfælde, hvor behandling med methotrexat ikke tåles eller ikke tilrådes.

**2. Det skal du vide, før du begynder at tage XELJANZ**

**Tag ikke XELJANZ:**

- hvis du er allergisk over for tofacitinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i XELJANZ (angivet i afsnit 6).
- hvis du har en alvorlig infektion, såsom blodforgiftning eller aktiv tuberkulose.
- hvis du har fået at vide, at du har alvorlige leverproblemer inklusive skrumpelever (cirrose, ardannelse i leveren).
- hvis du er gravid eller ammer.

Hvis du er i tvivl om noget af ovenstående, skal du kontakte lægen.

## Advarsler og forsigtighedsregler

### Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager XELJANZ:

- hvis du tror, du har en infektion eller har **symptomer på en infektion** såsom feber, svedtendens, kuldegysninger, muskelsmerter, hoste, åndenød, slimdannelse eller ændring i slim, vægttab, varm eller rød eller smertefuld hud eller sår på kroppen, synkebesvær eller smerter, når du synker, diarré eller mavesmerter, brændende fornemmelse, når du lader vandet, eller lader vandet hyppigere end normalt, udtalt træthed.
- hvis du har en **sygdom, som øger din risiko for at få en infektion** (fx sukkersyge, hiv/AIDS eller et svagt immunforsvar).
- hvis du har en **infektion**, behandles for en infektion, eller hvis du har infektioner, som bliver ved med at komme igen. Fortæl det straks til lægen, hvis du føler dig utilpas. XELJANZ kan nedsætte kroppens evne til at reagere på infektioner og kan forværre en eksisterende infektion eller øge risikoen for at få en ny infektion.
- hvis du har eller har haft **tuberkulose** eller har været i tæt kontakt med nogen, der har tuberkulose. Din læge vil undersøge, om du har tuberkulose, før du begynder at få XELJANZ og vil måske undersøge dig igen i løbet af behandlingen.
- hvis du har **kronisk lungesygdom**.
- hvis du har **problemer med leveren**.
- hvis du har eller har haft **hepatitis B eller hepatitis C** (virus, som påvirker leveren). Virussen kan blive aktiv, mens du tager XELJANZ. Lægen vil muligvis tage blodprøver og teste dig for hepatitis, før du påbegynder behandling med XELJANZ, og mens du tager XELJANZ.
- hvis du nogensinde har haft **en eller anden form for kræft**, og også hvis du **ryger eller har røget**. XELJANZ kan øge din risiko for visse former for kræft. Der er rapporteret om kræft i de hvide blodlegemer, lungekræft og andre former for kræft (såsom brystkræft, hudkræft, prostatakræft og kræft i bugspytkirtlen) hos patienter, der blev behandlet med XELJANZ. Hvis du får kræft, mens du tager XELJANZ, vil din læge overveje, om behandlingen skal stoppes.
- hvis du har en **kendt risiko for knoglebrud**, fx hvis du er 65 år eller derover, du er en kvinde, eller du tager kortikosteroider (fx prednison).
- Der er set tilfælde af **non-melanom hudkræft** (hudkræft, som ikke er modermærkekræft) hos patienter, som tager XELJANZ. Lægen vil muligvis anbefale dig, at du jævnligt får huden undersøgt, mens du tager XELJANZ. Du skal fortælle det til lægen, hvis der opstår nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende læsioner ændrer udseende.
- hvis du har haft **diverticulitis** (en type betændelse i tyktarmen) eller **mavesår eller sår i tarmene** (se afsnit 4).
- hvis du har **problemer med nyrerne**.
- hvis du **planlægger at blive vaccineret**, skal du fortælle det til lægen. Der er visse typer vaccine, du ikke må få, når du tager XELJANZ. Inden du begynder at tage XELJANZ, skal du være ajour med alle anbefalede vaccinationer. Din læge vil afgøre, om du har brug for en vaccine mod herpes zoster.
- hvis du har **problemer med hjertet, forhøjet blodtryk, forhøjet kolesterol og også, hvis du ryger eller har røget**.

Der er rapporteret om patienter behandlet med XELJANZ, der har fået **blodpropper** i lunger eller vener. Din læge vil tage stilling til din risiko for, at du udvikler blodpropper i lungerne eller venerne, og beslutte, om XELJANZ er egnet til dig. Hvis du allerede har haft problemer med blodpropper i lunger og vener eller har en øget risiko for at få dem (fx: Hvis du er svært overvægtig, har kræft, hjerteproblemer, diabetes, har haft et hjerteanfald (inden for de seneste 3 måneder), nylig større operation, hvis du bruger hormonel prævention/hormonerstatningsbehandling, eller hvis du eller et nært familiemedlem har en koagulationsdefekt), hvis du ryger eller har røget, kan din læge beslutte, at XELJANZ ikke er egnet til dig.

### Tal straks med din læge:

- hvis du får **pludselig åndenød eller vejrtrækningsbesvær, brystmerter eller smerter i den øvre ryg, hævelse af ben eller arme, smerter eller ømhed i ben eller rødme eller misfarvning på ben eller arme**, mens du tager XELJANZ, da dette kan være tegn på en blodprop i lungerne eller venerne.

- hvis du oplever **akutte synsforandringer** (sløret syn, delvist eller fuldstændigt synstab), da dette kan være tegn på en blodprop i øjnene.
- hvis du udvikler **tegn og symptomer på et hjerteanfald**, herunder svære brystmerter eller trykken for brystet (der kan sprede sig til arme, kæbe, hals, ryg), åndenød, koldsved, svimmelhed eller pludselig svimmelhed. Der er rapporteret om patienter behandlet med XELJANZ, der har haft hjerteproblemer, herunder hjerteanfald. Din læge vil tage stilling til din risiko for at udvikle hjerteproblemer og beslutte, om XELJANZ er egnet til dig.
- hvis du eller din partner eller din omsorgsperson bemærker nye eller forværrede neurologiske symptomer, herunder generel muskelsvækkelse, synsforstyrrelser, forandringer i tænkeevne, hukommelse og orientering, som fører til forvirring og personlighedsforandringer, skal du straks kontakte lægen, da dette kan være symptomer på en meget sjælden, alvorlig infektion i hjernen, der hedder progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

#### Yderligere prøver til at overvåge dit helbred

Din læge vil tage blodprøver, før du begynder at tage XELJANZ, efter 4 til 8 ugers behandling og derefter hver 3. måned for at se, om du har et lavt antal hvide blodlegemer (neutrofiler eller lymfocytter) eller et lavt antal røde blodlegemer (blodmangel, anæmi).

Du bør ikke tage XELJANZ, hvis antallet af hvide blodlegemer (neutrofiler eller lymfocytter) eller røde blodlegemer er for lavt. Hvis det er nødvendigt, kan din læge afbryde behandlingen med XELJANZ i et stykke tid for at nedsætte risikoen for infektioner (lavt antal hvide blodlegemer) eller blodmangel (lavt antal røde blodlegemer).

Lægen kan også udføre andre tests, såsom at tjekke kolesterolindholdet i dit blod eller undersøge, hvor godt din lever fungerer. Lægen bør tjekke dit kolesteroltal 8 uger efter, du er begyndt at tage XELJANZ. Lægen bør undersøge din leverfunktion med jævne mellemrum.

#### **Ældre**

Sikkerhed og virkning af tofacitinib 1 mg/ml oral opløsning er ikke klarlagt hos ældre.

#### **Asiatiske patienter**

Helvedesild forekommer hyppigere hos japanske og koreanske patienter. Fortæl det til lægen, hvis du får smertefulde blærer på huden.

Der kan også være en større risiko for, at du får visse lungeproblemer. Fortæl det til lægen, hvis du får vejrtrækningsproblemer.

#### **Børn og unge**

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter under 2 år.

Dette lægemiddel indeholder propylenglycol og skal bruges med forsigtighed hos patienter, der er 2 år og ældre og kun, hvis det anbefales af lægen (se "XELJANZ indeholder propylenglycol").

#### **Brug af andre lægemidler sammen med XELJANZ**

Fortæl lægen eller apotekpersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Fortæl det til lægen, hvis du har **diabetes** eller tager **lægemidler til behandling af diabetes**. Din læge kan beslutte, at du har brug for lavere doser af lægemidler mod diabetes, mens du tager tofacitinib.

Nogle lægemidler **bør ikke tages sammen med XELJANZ**. Hvis de tages sammen med XELJANZ, kan de forårsage en ændring af niveauet af XELJANZ i kroppen, og det kan være nødvendigt at justere dosis af XELJANZ. Du skal fortælle det til lægen, hvis du bruger lægemidler, der indeholder et eller flere af følgende aktive stoffer:

- antibiotika, såsom rifampicin, der bruges til at behandle bakterieinfektioner
- fluconazol og ketoconazol, der bruges til at behandle svampeinfektioner



Det frarådes, at XELJANZ bruges sammen med lægemidler, der undertrykker immunforsvaret, herunder såkaldte målrettede biologiske behandlinger (antistoffer), som dem, der hæmmer tumornekrose-faktorer, interleukin-17, interleukin-12/interleukin-23, anti-integriner og stærke kemiske lægemidler, der undertrykker immunforsvaret, herunder azathioprin, mercaptopurin, ciclosporin og tacrolimus. Hvis du tager XELJANZ sammen med disse lægemidler, kan det øge din risiko for bivirkninger herunder infektioner.

Alvorlige infektioner og knoglebrud kan forekomme oftere hos personer, der også tager kortikosteroider (fx prednison).

### **Graviditet og amning**

Hvis du er kvinde i den fødedygtige alder, skal du bruge sikker svangerskabsforebyggelse, mens du er i behandling med XELJANZ og i mindst 4 uger efter den sidste dosis.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Du må ikke tage XELJANZ, hvis du er gravid. Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid, mens du tager XELJANZ.

Hvis du tager XELJANZ og ammer, skal du holde op med at amme, indtil du har talt med lægen om at standse behandlingen med XELJANZ.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

XELJANZ påvirker ikke eller kun i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **XELJANZ indeholder propylenglycol**

Dette lægemiddel indeholder 2,39 mg propylenglycol i hver ml oral opløsning.

### **XELJANZ indeholder natriumbenzoat**

Dette lægemiddel indeholder 0,9 mg natriumbenzoat i hver ml oral opløsning.

### **XELJANZ indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. dette lægemiddel er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage XELJANZ**

Du har fået denne dette lægemiddel af en speciallæge, som overvåger din behandling, og som ved, hvordan din sygdom skal behandles.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Den anbefalede dosis må ikke overskrides. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis til patienter, der er 2 år og ældre er baseret på følgende vægtkategorier (se Tabel 1):

**Tabel 1: XELJANZ-dosis til patienter med polyartikulær børneleddegigt eller psoriasisrelateret børneleddegigt, der er to år og ældre**

<b>Kropsvægt (kg)</b>	<b>Dosering</b>
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml oral opløsning) to gange dagligt
20 - < 40	4 mg (4 ml oral opløsning) to gange dagligt
≥ 40	5 mg (5 ml oral opløsning eller 5 mg filmovertrukken tablet) to gange dagligt

Lægen kan nedsætte din dosis, hvis du har problemer med leveren eller nyrerne, eller hvis du får ordineret visse andre lægemidler. Lægen kan også afbryde behandlingen midlertidigt eller permanent, hvis blodprøver viser et lavt indhold af hvide eller røde blodlegemer.

Hvis du lider af polyartikulær børneleddegigt eller psoriasisrelateret børneleddegigt, kan din læge ændre din behandling fra XELJANZ 5 ml oral opløsning to gange dagligt til XELJANZ 5 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt.

XELJANZ skal tages gennem munden. Du kan tage XELJANZ med eller uden mad.

Sørg for at tage XELJANZ på samme tidspunkt hver dag (en gang om morgenen og en gang om aftenen).

#### **Hvis du har taget for meget XELJANZ**

Hvis du har taget for meget XELJANZ 1 mg/ml oral opløsning, skal du **øjeblikkeligt** fortælle det til din læge eller apotekspersonalet.

#### **Hvis du har glemt at tage XELJANZ**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt og fortsæt som før.

#### **Hvis du holder op med at tage XELJANZ**

Du må ikke holde op med at tage XELJANZ uden først at diskutere det med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle af bivirkningerne kan være alvorlige og kræve lægehjælp.

Bivirkninger hos patienter med polyartikulær børneleddegigt og psoriasisrelateret børneleddegigt svarede til dem, der blev set hos voksne patienter med leddegigt bortset fra nogle infektioner (influenza, betændelse i svælget, bihulebetændelse, virusinfektion) og sygdomme i mave- og tarmsystemet samt almene sygdomme (mavesmerter, kvalme, opkastning, feber, hovedpine, hoste), som var mere almindelige hos børn med polyartikulær leddegigt.

#### **Alvorlige bivirkninger**

I sjældne tilfælde kan infektioner være livstruende. Der er også rapporteret om lungekræft, kræft i de hvide blodlegemer og hjerteanfald.

**Hvis du oplever nogen af følgende alvorlige bivirkninger**, skal du straks kontakte en læge.

#### **Tegn på alvorlige infektioner (hyppighed "almindelig") inkluderer**

- feber og kuldegysninger
- hoste
- blærer på huden
- mavesmerter
- vedvarende hovedpine

#### **Tegn på sår eller huller (perforationer) i mavesækken eller tarmene (ikke almindelige) inkluderer**

- feber
- mavesmerter
- blod i afføringen
- uforklarlige ændringer i afføringsvaner

#### **Tegn på allergiske reaktioner (hyppighed "sjælden") inkluderer**

- trykken for brystet
- hivende vejrtrækning
- alvorlig svimmelhed eller ørhed
- hævelse af læber, tunge og svælg
- nældefeber (kløe eller hududslæt)

**Tegn på blodpropper i lunger eller vener eller øjne (hyppighed ”ikke almindelig”: venøs tromboemboli) inkluderer**

- pludselig åndenød eller vejrtrækningsbesvær
- brystmerter eller smerter øverst i ryggen
- hævelse af ben eller arme
- smerter eller ømhed i benet
- rødme eller misfarvning på ben eller arme
- akutte synsforandringer

**Tegn på hjerteanfald (ikke almindelig) omfatter:**

- alvorlige brystmerter eller trykken for brystet (der kan brede sig til arme, kæbe, hals, ryg)
- åndenød
- koldsved
- svimmelhed eller pludselig svimmelhed

**Andre bivirkninger**, der er blevet observeret med XELJANZ, er anført nedenfor.

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

Lungeinfektion (lungebetændelse og bronchitis), helvedesild (herpes zoster), infektioner i næse, hals eller luftrør (forkølelse), influenza, bihulebetændelse, urinvejsinfektion (blærebetændelse), ondt i halsen (svælgkatarr), forhøjede muskelenzymer i blodet (tegn på muskelproblemer), mavesmerter (som kan skyldes betændelse i mavens slimhinde), opkastning, diarré, kvalme, fordøjelsesbesvær, lavt antal hvide blodlegemer, lavt antal røde blodlegemer (blodmangel, anæmi), hævede fødder og hænder, hovedpine, forhøjet blodtryk (hypertension), hoste, udslæt, akne.

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

Lungekræft, tuberkulose, nyrebetændelse, betændelse i huden, herpes simplex eller forkølelsessår (oral herpes), forhøjet blodkreatinin (tegn på mulige nyreproblemer), forhøjet kolesterol (herunder forhøjet LDL), feber, udmattelse (træthedsfølelse), vægtstigning, væskemangel, forstrækning af muskler, senebetændelse, hævede led, forstrækning af led, føleforstyrrelser, dårlig søvn, tilstoppede bihuler, åndenød eller vejrtrækningsbesvær, hudrødme, kløe, fedtlever, smertefuld betændelse i de små udposninger i tarmen (diverticulitis), virusinfektioner, virusinfektioner, der påvirker mave-tarmkanalen, visse typer hudkræft (ikke-melanom typer).

**Sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

Blodforgiftning (sepsis), lymfom (kræft i de hvide blodceller), tuberkulose i knogler, andre organer samt andre usædvanlige infektioner, ledbetændelse, forhøjede leverenzzymer i blodet (tegn på leverproblemer), muskel- og ledsmerter.

**Meget sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer): Tuberkulose som involvere hjerne og ryggrad, meningitis, infektion i bløddele og bindevæv.

Generelt blev der set færre bivirkninger, når XELJANZ blev brugt alene til leddegigt.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen, flasken eller kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale flaske og pakning for at beskytte mod lys.

Skal bortskaffes 60 dage efter første åbning.

Brug ikke lægemidlet, hvis du opdager, at opløsningen udviser tegn på nedbrydning.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### XELJANZ indeholder:

- Aktivt stof: tofacitinib.
- Hver 1 ml indeholder 1 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).
- Øvrige indholdsstoffer: Druesmag (indeholder propylenglycol (E1520) (se afsnit 2 "XELJANZ indeholder propylenglycol"), glycerin (E422) og naturlige smagsstoffer), saltsyre, mælkesyre (E270), destilleret vand, natriumbenzoat (E211) (se afsnit 2 "XELJANZ indeholder natriumbenzoat" og "XELJANZ indeholder natrium"), sukralose (E955) og xylitol (E967).

### Udseende og pakningsstørrelser

- XELJANZ 1 mg/ml oral opløsning er en klar, farveløs opløsning.
- 1 mg/ml opløsningen leveres i en hvid HDPE 250 ml-flaske, der indeholder 240 ml opløsning. Hver pakning indeholder en HDPE-flaske, en flaskeadapter og en doseringsprøjte med markeringer for 3,2 ml, 4 ml og 5 ml.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

### Fremstiller

Pfizer Service Company BV  
Hermeslaan 11  
1932 Zaventem  
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België /Belgique / Belgien****Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

**Danmark**

Pfizer ApS

Tlf.: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

**Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel.: +36 1 488 37 00

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

**Nederland**

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: +371 670 35 775

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Brugsanvisningen til XELJANZ oral opløsning findes i punkt 7.

### **7. Brugsanvisning til XELJANZ oral opløsning**

**Læs denne brugsanvisning, før du begynder at tage XELJANZ oral opløsning. Der kan være nye oplysninger.**

#### **Vigtig information om afmåling af XELJANZ oral opløsning**

**Brug altid den doseringsprøjte, der følger med din XELJANZ orale opløsning, til at afmåle og tage din ordinerede dosis.** Bed din læge eller apoteker om at vise dig, hvordan du måler din ordinerede dosis, hvis du ikke er sikker.

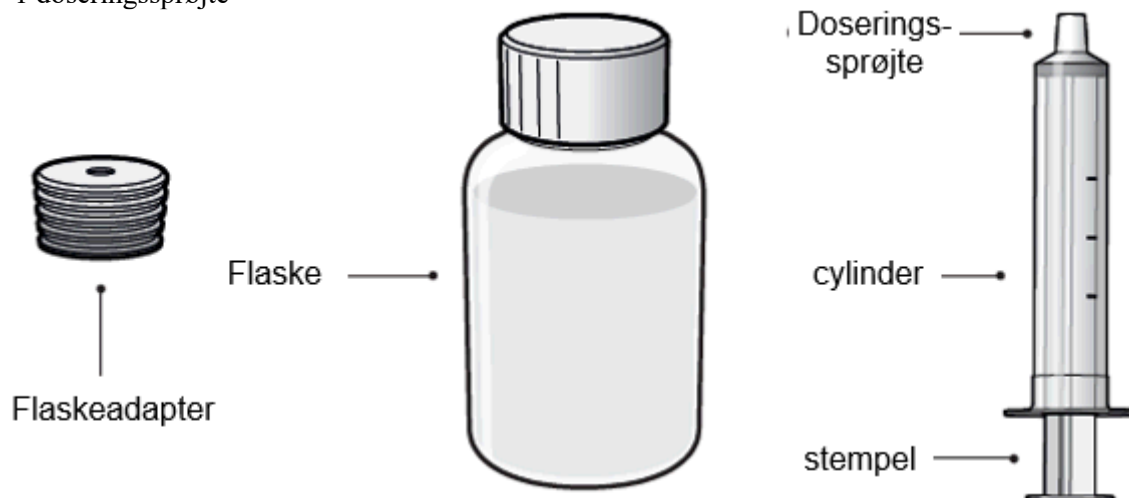
#### **Hvordan skal XELJANZ opbevares?**

**Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.**

Resterende XELJANZ oral opløsning skal kasseres efter 60 dage.  
For at hjælpe dig med at huske, hvornår du skal bortskaffe din XELJANZ-flaske, kan du skrive datoen for første brug på kartonen og herunder:  
Dato for første brug \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_.

## Hver karton XELJANZ oral opløsning indeholder

- 1 flaskeadapter
- 1 flaske XELJANZ oral opløsning
- 1 doseringsprøjte



### Før hver brug:

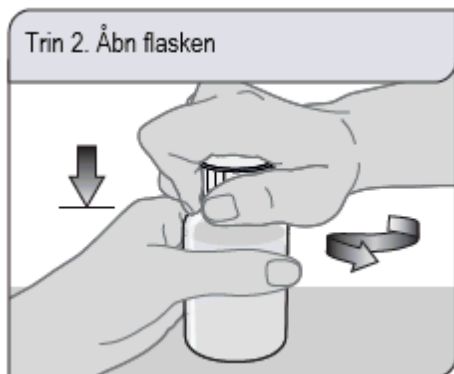
Vask dine hænder med vand og sæbe og placer kartonens indhold på en ren, jævn overflade.

### Trin 1. Tag flasken ud af kartonen



Tag flasken med XELJANZ oral opløsning ud af kartonen.

## Trin 2. Åbn flasken

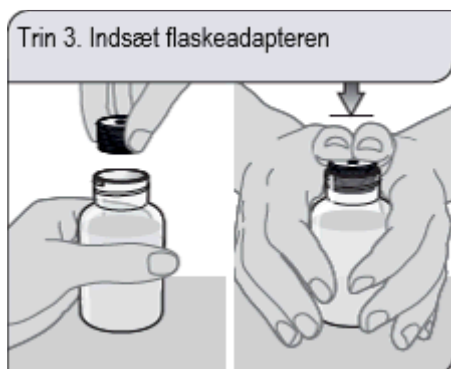


Åbn flasken. Fjern forseglingen fra toppen af flasken (kun første gang).

**Smid ikke den børnesikre hætte væk.**

**Bemærk:** Flasken behøver **ikke** at blive rystet før brug.

## Trin 3. Indsæt flaskeadapteren

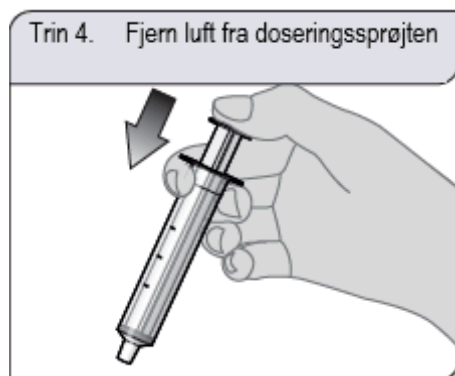


Fjern flaskeadapteren og doseringssprøjten fra plastikomslaget. Med flasken placeret på en flad overflade, skal du med din tommelfinger skubbe den rillede ende af flaskeadapteren helt ned i flaskehalsen, mens du holder godt fast i flasken.

**Bemærk:** Fjern ikke flaskeadapteren fra flasken, efter at den er sat i.

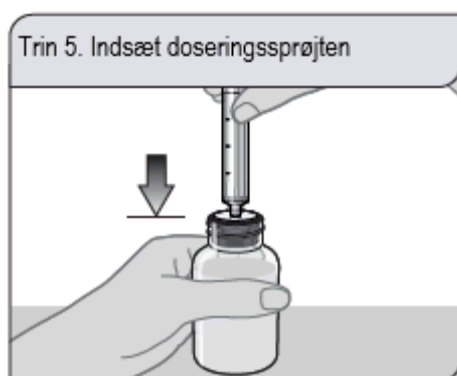


#### Trin 4. Fjern luft fra doseringsprøjten



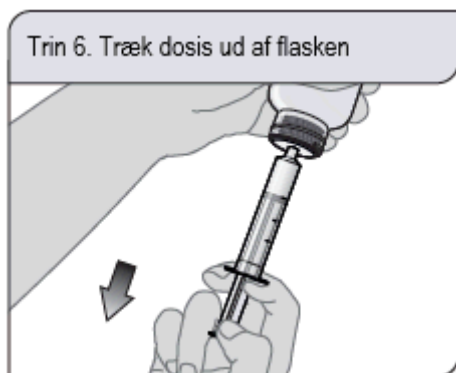
Skub doseringsprøjtens stempel helt ned til spidsen af sprøjtecyklinderen for at fjerne overskydende luft.

#### Trin 5. Indsæt doseringsprøjten



Sæt doseringsprøjten helt ind i den opretstående flaske gennem åbningen på flaskeadapteren, indtil den sidder fast.

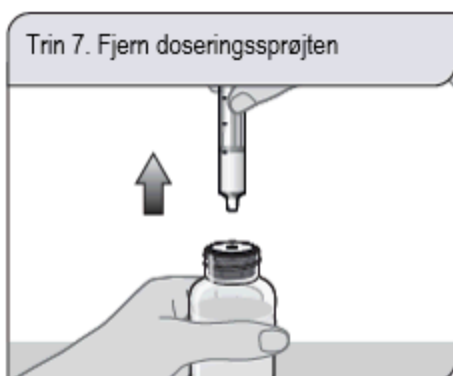
### Trin 6. Træk dosis ud af flasken



Vend flasken på hovedet med doseringssprøjten siddende i. Træk stemplet tilbage.

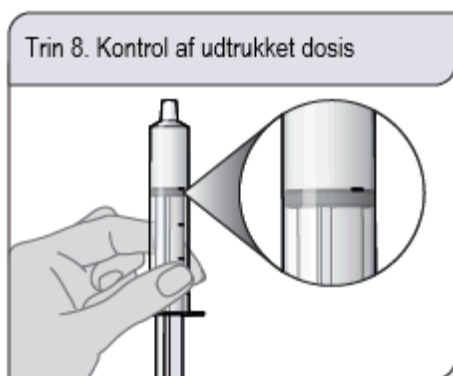
Hvis du ser luftbobler i doseringssprøjten, skal du skubbe stemplet helt ind for at tømme den orale opløsning tilbage i flasken. Træk derefter den ordinerede dosis af oral opløsning tilbage ind i doseringssprøjten.

### Trin 7. Fjern doseringssprøjten



Vend flasken om igen, og stil flasken på en jævn overflade. Fjern doseringssprøjten fra flaskeadapteren og flasken ved at trække lige op i doseringssprøjten cylinderdel.

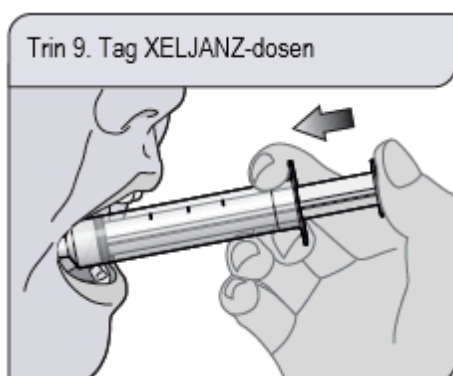
### Trin 8. Kontrol af udtrukket dosis



Kontroller, at den korrekte dosis er trukket op i doseringssprøjten.

Hvis dosen ikke er korrekt, skal du sætte spidsen af doseringssprøjten godt ind i flaskeadapteren. Skub stemplet helt ind, så den orale opløsning strømmer tilbage i flasken. Gentag trin 6 og 7.

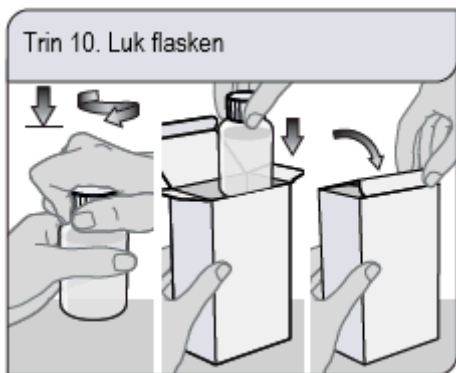
### Trin 9. Tag XELJANZ-dosen



Anbring spidsen af doseringssprøjten i patientens mund mod indersiden af kinden.

Skub langsomt stemplet helt ned for at afgive alt lægemidlet fra doseringssprøjten. Sørg for, at patienten har tid til at synke lægemidlet.

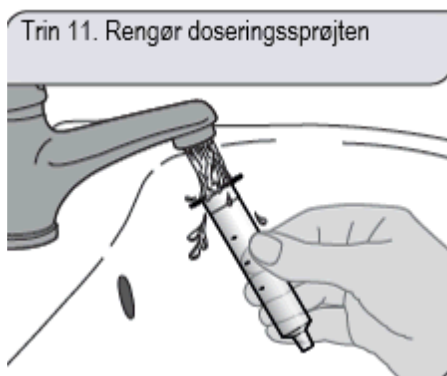
### Trin 10. Luk flasken



Luk flasken tæt i ved at dreje den børnesikrede hætte med uret (mod højre), mens flaskeadapteren bliver siddende i.

Sæt flasken tilbage i kartonen, og luk kartonen for at beskytte din XELJANZ oral opløsning mod lys.

### Trin 11. Rengør doseringsprøjten



Fjern stemplet fra cylinderen ved at trække stemplet og cylinderen væk fra hinanden.

Skyl begge dele med vand efter hver brug.

Lad dem lufttørre, og læg derefter doseringsprøjten tilbage i kartonen sammen med den orale opløsning.

Opbevar doseringsprøjten sammen med XELJANZ oral opløsning.

**Smid ikke doseringsprøjten væk.**