

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

XELJANZ 5 mg filmomhulde tabletten  
XELJANZ 10 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### XELJANZ 5 mg filmomhulde tabletten

Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat tofacitinibcitraat, overeenkomend met 5 mg tofacitinib.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 59,44 mg lactose.

### XELJANZ 10 mg filmomhulde tabletten

Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat tofacitinibcitraat, overeenkomend met 10 mg tofacitinib.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 118,88 mg lactose..

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

### Tofacitinib 5 mg filmomhulde tabletten

Witte, ronde tablet met een diameter van 7,9 mm, met aan de ene zijde de inscriptie 'Pfizer' en aan de andere zijde 'JKI 5'.

### Tofacitinib 10 mg filmomhulde tabletten

Blaauwe, ronde tablet met een diameter van 9,5 mm, met aan de ene zijde de inscriptie 'Pfizer' en aan de andere zijde 'JKI 10'.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicatie

#### Reumatoïde artritis

Tofacitinib in combinatie met methotrexaat (MTX) is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (RA) bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op of intolerant zijn voor één of meerdere *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD's). Tofacitinib kan worden gegeven als monotherapie indien MTX niet wordt verdragen of indien behandeling met MTX niet gepast is (zie rubriek 4.4 en 4.5).

## Arthritis psoriatica

Tofacitinib in combinatie met MTX is geïndiceerd voor de behandeling van actieve arthritis psoriatica (PsA) bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op of intolerant waren voor een eerdere behandeling met een *disease-modifying anti-rheumatic drug* (DMARD) (zie rubriek 5.1).

## Colitis ulcerosa

Tofacitinib is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (CU) bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op, niet meer reageerden op of intolerant waren voor ofwel conventionele behandeling ofwel voor een biologisch middel (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling dient te worden gestart en plaats te vinden onder toezicht van gespecialiseerde artsen met ervaring in de diagnosticering en behandeling van aandoeningen waarvoor tofacitinib is geïndiceerd.

#### Dosering

##### Reumatoïde artritis en arthritis psoriatica

De aanbevolen dosis is 5 mg, tweemaal daags toegediend.

##### Dosisaanpassing

Er is geen dosisaanpassing nodig bij gebruik in combinatie met MTX.

##### Colitis ulcerosa

De aanbevolen dosis is 10 mg, tweemaal daags oraal toegediend als inductie gedurende 8 weken en 5 mg tweemaal daags toegediend als onderhoud.

Voor patiënten die onvoldoende therapeutisch voordeel bereiken na week 8 kan de inductiedosis van tweemaal daags 10 mg met 8 weken worden verlengd (16 weken in totaal), gevolgd door tweemaal daags 5 mg als onderhoud. De inductiebehandeling met tofacitinib dient te worden stopgezet bij iedere patiënt die na week 16 geen aanwijzingen voor therapeutisch voordeel vertoont.

Voor sommige patiënten, zoals degenen bij wie een eerdere behandeling met een tumornecrosefactor (TNF)-antagonist niet is aangeslagen, dient te worden overwogen om de dosis van tweemaal daags 10 mg voort te zetten als onderhoud om het therapeutisch voordeel te behouden (zie rubriek 5.1).

Patiënten bij wie de respons op tweemaal daags 5 mg tofacitinib als onderhoudsbehandeling afneemt, kunnen baat hebben bij een verhoging naar tofacitinib 10 mg tweemaal daags.

Bij patiënten die reageren op behandeling met tofacitinib, kan het gebruik van corticosteroïden worden verminderd en/of stopgezet in overeenstemming met de standaardzorg.

##### Herbehandeling bij CU

Indien de behandeling werd onderbroken, kan worden overwogen de behandeling met tofacitinib opnieuw te starten. Als de respons is verdwenen, kan herinductie met tweemaal daags 10 mg tofacitinib worden overwogen. De periode van onderbreking van de behandeling in klinische onderzoeken duurde maximaal 1 jaar. De werkzaamheid kan opnieuw behaald worden na 8 weken behandeling met tweemaal daags 10 mg (zie rubriek 5.1).

## Onderbreking en stopzetting van de toediening

Indien een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, dient de behandeling met tofacitinib te worden onderbroken totdat de infectie onder controle is.

Onderbreking van de toediening kan nodig zijn voor de behandeling van aan de dosis gerelateerde laboratoriumafwijkingen, waaronder lymfopenie, neutropenie en anemie. Zoals beschreven in de tabellen 1, 2 en 3 hieronder worden aanbevelingen voor de tijdelijke onderbreking of het definitief stoppen van de behandeling gedaan op basis van de ernst van de laboratoriumafwijkingen (zie rubriek 4.4).

Starten van de toediening wordt niet aanbevolen bij patiënten met een absoluut lymfocytenaantal (ALC) lager dan 750 cellen/mm<sup>3</sup>.

**Tabel 1: Laag absoluut lymfocytenaantal**

<b>Laag absoluut lymfocytenaantal (ALC) (zie rubriek 4.4)</b>	
<b>Laboratoriumwaarde (cellen/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Aanbeveling</b>
ALC hoger dan of gelijk aan 750	De dosis dient te worden gehandhaafd.
ALC 500–750	Bij aanhoudende dalingen (twee opeenvolgende routinetesten tussen deze waarden) tussen deze waarden dient de toediening te worden verlaagd of onderbroken totdat de ALC hoger is dan 750.  Voor patiënten die tweemaal daags 10 mg tofacitinib krijgen, dient de toediening te worden verlaagd naar tweemaal daags 5 mg tofacitinib.  Voor patiënten die tweemaal daags 5 mg tofacitinib krijgen, dient de toediening te worden onderbroken.  Wanneer de ALC hoger is dan 750, dient de behandeling te worden hervat zoals klinisch aangewezen.
ALC lager dan 500	Indien de laboratoriumwaarde wordt bevestigd door herhaald testen binnen 7 dagen dient de toediening te worden stopgezet.

Starten van de toediening wordt niet aanbevolen bij patiënten met een absoluut neutrofielenaantal (ANC) lager dan 1.000 cellen/mm<sup>3</sup>.

**Tabel 2: Laag absoluut neutrofielenaantal**

<b>Laag absoluut neutrofielenaantal (ANC) (zie rubriek 4.4)</b>	
<b>Laboratoriumwaarde (cellen/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Aanbeveling</b>
ANC hoger dan 1.000	De dosis dient te worden gehandhaafd.
ANC 500–1.000	Bij aanhoudende dalingen (twee opeenvolgende routinetesten tussen deze waarden) tussen deze waarden dient de toediening te worden verlaagd of onderbroken totdat de ANC hoger is dan 1.000.  Voor patiënten die tweemaal daags 10 mg tofacitinib krijgen, dient de toediening te worden verlaagd naar tweemaal daags 5 mg tofacitinib.  Voor patiënten die tweemaal daags 5 mg tofacitinib krijgen, dient de toediening te worden onderbroken.  Wanneer de ANC hoger is dan 1.000, dient de behandeling te worden hervat zoals klinisch aangewezen.
ANC lager dan 500	Indien de laboratoriumwaarde wordt bevestigd door herhaald testen binnen 7 dagen dient de toediening te worden stopgezet.

Starten van de toediening wordt niet aanbevolen bij patiënten met een hemoglobinewaarde lager dan 9 g/dl.

**Tabel 3: Lage hemoglobinewaarde**

<b>Lage hemoglobinewaarde (rubriek 4.4)</b>	
<b>Laboratoriumwaarde (g/dl)</b>	<b>Aanbeveling</b>
Minder dan of gelijk aan 2 g/dl daling en hoger dan of gelijk aan 9,0 g/dl	De dosis dient te worden gehandhaafd.
Meer dan 2 g/dl daling of lager dan 8,0 g/dl (bevestigd door herhaald testen)	De toediening dient te worden onderbroken totdat de hemoglobinewaarden zijn genormaliseerd.

*Interacties tussen geneesmiddelen*

De totale dagelijkse dosis tofacitinib dient te worden gehalveerd bij patiënten die krachtige remmers van cytochroom (CYP) P450 3A4 (bijv. ketoconazol) krijgen en bij patiënten die gelijktijdig 1 of meer geneesmiddelen krijgen die leiden tot zowel een matige remming van CYP3A4 als een krachtige remming van CYP2C19 (bijv. fluconazol) (zie rubriek 4.4 en 4.5) als volgt:

- De dosis tofacitinib dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg bij patiënten die tweemaal daags 5 mg krijgen.
- De dosis tofacitinib dient te worden verlaagd naar tweemaal daags 5 mg bij patiënten die tweemaal daags 10 mg krijgen.

Bijzondere populaties

*Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar en ouder. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten van 75 jaar en ouder.

*Leverinsufficiëntie*

**Tabel 4: Dosisaanpassing voor leverinsufficiëntie**

<b>Leverinsufficiëntie</b>	<b>Classificatie</b>	<b>Dosisaanpassing</b>
Licht	Child Pugh A	Geen dosisaanpassing nodig.
Matig	Child Pugh B	De dosis dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg, wanneer de aangegeven dosis in aanwezigheid van een normale leverfunctie tweemaal daags 5 mg is.  De dosis dient te worden verlaagd naar tweemaal daags 5 mg, wanneer de aangegeven dosis in aanwezigheid van een normale leverfunctie tweemaal daags 10 mg is (zie rubriek 5.2).
Ernstig	Child Pugh C	Tofacitinib dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

## Nierinsufficiëntie

**Tabel 5: Dosisaanpassing voor nierinsufficiëntie**

Nierinsufficiëntie	Creatinineklaring	Dosisaanpassing
Licht	50-80 ml/min	Geen dosisaanpassing nodig.
Matig	30-49 ml/min	Geen dosisaanpassing nodig.
Ernstig	< 30 ml/min	De dosis dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg, wanneer de aangegeven dosis in aanwezigheid van een normale nierfunctie tweemaal daags 5 mg is.  De dosis dient te worden verlaagd naar tweemaal daags 5 mg, wanneer de aangegeven dosis in aanwezigheid van een normale nierfunctie tweemaal daags 10 mg is.  Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dienen op een verlaagde dosis te blijven, zelfs na hemodialyse (zie rubriek 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van tofacitinib bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Tofacitinib wordt oraal gegeven, met of zonder voedsel.

Voor patiënten die moeite hebben met slikken, mogen de tofacitinib tabletten worden geplet en met water worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve tuberculose (tbc), ernstige infecties zoals sepsis, of opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).
- Ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Combinatie met andere behandelingen

Tofacitinib is niet onderzocht en het gebruik ervan dient te worden vermeden in combinatie met biologische middelen zoals TNF-antagonisten, interleukine (IL)-1R-antagonisten, IL-6R-antagonisten, anti-CD20 monoklonale antilichamen, IL-17-antagonisten, IL-12/IL-23-antagonisten, anti-integrines, selectieve co-stimulatoire modulators en krachtige immunosuppressiva zoals azathioprine, 6-mercaptopurine, ciclosporine en tacrolimus, vanwege de kans op verhoogde immuunsuppressie en een verhoogd risico op infectie.

In klinische onderzoeken naar RA was de incidentie van bijwerkingen hoger voor de combinatie van tofacitinib met MTX dan bij tofacitinib als monotherapie.

Het gebruik van tofacitinib in combinatie met fosfodiësterase-4-remmers is niet onderzocht in klinische onderzoeken naar tofacitinib.

### Ernstige infecties

Ernstige en soms dodelijke infecties door bacteriële, mycobacteriële, invasieve schimmel-, virale of andere opportunistische pathogenen zijn gemeld bij patiënten die tofacitinib kregen. Het risico op opportunistische infecties is hoger in Aziatische geografische gebieden (zie rubriek 4.8). Patiënten met reumatoïde artritis die corticosteroïden gebruiken, kunnen vatbaar zijn voor infectie.

Tofacitinib dient niet te worden gestart bij patiënten met actieve infecties, waaronder lokale infecties.

Alvorens tofacitinib te starten, dienen de risico's en voordelen van de behandeling te worden overwogen bij patiënten:

- met recidiverende infecties,
- met een voorgeschiedenis van een ernstige of een opportunistische infectie,
- die verbleven of gereisd hebben in gebieden met endemische mycosen,
- met onderliggende aandoeningen waardoor ze vatbaarder kunnen zijn voor infectie.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van tekenen en symptomen van infectie tijdens en na behandeling met tofacitinib. De behandeling dient te worden onderbroken als zich bij een patiënt een ernstige infectie, een opportunistische infectie of sepsis ontwikkelt. Een patiënt bij wie zich een nieuwe infectie ontwikkelt tijdens behandeling met tofacitinib dient onmiddellijk een volledig diagnostisch onderzoek te ondergaan dat geschikt is voor een patiënt met een verzwakt immuunsysteem, er dient een geschikte antimicrobiële behandeling te worden ingesteld en de patiënt dient nauwlettend te worden gecontroleerd.

Aangezien de incidentie van infecties bij ouderen en bij diabetische populaties over het algemeen hoger is, is voorzichtigheid geboden bij behandeling van ouderen en patiënten met diabetes (zie rubriek 4.8).

Het risico op infectie kan hoger zijn bij een hogere graad van lymfopenie en er dient rekening te worden gehouden met het aantal lymfocyten bij de beoordeling van het risico op infectie bij de individuele patiënt. De criteria voor het stopzetten van de behandeling en regelmatige controle op lymfopenie worden besproken in rubriek 4.2.

### Tuberculose

Alvorens tofacitinib te starten dienen de risico's en voordelen van de behandeling te worden overwogen bij patiënten:

- die zijn blootgesteld aan tbc,
- die verbleven of gereisd hebben in gebieden met endemisch tbc.

Patiënten dienen te worden beoordeeld en getest op een latente of actieve infectie vóór en, volgens de geldende richtlijnen, tijdens de behandeling met tofacitinib.

Patiënten met latente tbc, die positief testen, dienen te worden behandeld met standaard antimycobacteriële behandeling alvorens tofacitinib toe te dienen.

Een behandeling tegen tuberculose dient vóór toediening van tofacitinib ook te worden overwogen bij patiënten die negatief testen voor tbc, maar die een voorgeschiedenis hebben van latente of actieve tbc en bij wie een adequaat behandelingsverloop niet kan worden bevestigd, of bij patiënten die negatief testen, maar bij wie risicofactoren voor een tbc-infectie aanwezig zijn. Het raadplegen van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van tbc wordt aanbevolen bij het nemen van de beslissing of het starten van een behandeling tegen tuberculose aangewezen is voor een individuele patiënt. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op de

ontwikkeling van tekenen en symptomen van tbc, ook patiënten met een negatieve test voor latente tbc-infectie voorafgaand aan de behandeling.

### Virale reactivering

In klinische onderzoeken met tofacitinib zijn virale reactivering en gevallen van reactivering van het herpesvirus (bijv. herpes zoster) waargenomen. Bij patiënten die worden behandeld met tofacitinib blijkt de incidentie van herpes zoster verhoogd te zijn bij:

- Japanse of Koreaanse patiënten.
- Patiënten met een ALC van minder dan 1.000 cellen/mm<sup>3</sup> (zie rubriek 4.2).
- Patiënten met een lang bestaande RA die eerder al behandeld zijn met twee of meer biologische *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD's).
- Patiënten die worden behandeld met tweemaal daags 10 mg.

De invloed van tofacitinib op chronische virale hepatitis reactivering is niet bekend. Patiënten die positief testten voor hepatitis B of C werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Alvorens een behandeling met tofacitinib te starten, dient een screening op virale hepatitis te worden uitgevoerd in overeenstemming met klinische richtlijnen.

### Maligniteit en lymfoproliferatieve aandoening

De risico's en voordelen van behandeling met tofacitinib dienen te worden overwogen alvorens een behandeling te starten bij patiënten met een huidige of een voorgeschiedenis van maligniteit anders dan een met succes behandelde niet-melanome huidkanker (NMSC) of wanneer voortzetting van tofacitinib wordt overwogen bij patiënten bij wie zich een maligniteit ontwikkelt. De kans bestaat dat tofacitinib de afweer van een persoon tegen maligniteiten beïnvloed.

Lymfomen zijn waargenomen bij patiënten die met tofacitinib zijn behandeld. Patiënten met RA, in het bijzonder degenen met een zeer hoge ziekteactiviteit, kunnen een hoger risico (tot verschillende malen hoger) lopen op de ontwikkeling van een lymfoom dan de algemene bevolking. Het effect van tofacitinib op de ontwikkeling van een lymfoom is onzeker.

In klinische onderzoeken en na het in de handel brengen werden andere maligniteiten waargenomen, waaronder, maar niet beperkt tot, longkanker, borstkanker, melanoom, prostaatkanker en pancreaskanker.

Het effect van tofacitinib op de ontwikkeling en het verloop van maligniteiten is niet bekend.

### Niet-melanome huidkanker

NMSC's zijn gemeld bij patiënten die met tofacitinib zijn behandeld. Het risico op NMSC kan hoger zijn bij patiënten die worden behandeld met tweemaal daags 10 mg tofacitinib dan bij patiënten die worden behandeld met tweemaal daags 5 mg. Periodiek huidonderzoek wordt aanbevolen voor patiënten met een verhoogd risico op huidkanker (zie tabel 6 in rubriek 4.8).

### Interstitiële longziekte

Voorzichtigheid wordt ook aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van chronische longziekte, aangezien ze vatbaarder voor infecties kunnen zijn. Voorvallen van interstitiële longziekte (waarvan sommige met dodelijke afloop) zijn gemeld bij met tofacitinib behandelde patiënten in klinische onderzoeken naar RA en na het in de handel brengen, hoewel de rol van Janus-kinase (JAK)-remming bij deze gevallen niet bekend is. Van Aziatische RA-patiënten is bekend dat ze een hoger risico op interstitiële longziekte hebben, daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van deze patiënten.



## Gastro-intestinale perforaties

In klinische onderzoeken zijn voorvallen van gastro-intestinale perforatie gemeld, hoewel de rol van JAK-remming bij deze voorvallen niet bekend is. Tofacitinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op gastro-intestinale perforatie (bijv. patiënten met een voorgeschiedenis van diverticulitis, patiënten met gelijktijdig gebruik van corticosteroiden en/of niet-steroidale ontstekingsremmers). Patiënten met nieuw ontstane abdominale tekenen en symptomen dienen onmiddellijk te worden geëvalueerd voor vroege vaststelling van gastro-intestinale perforatie.

## Cardiovasculair risico

RA- en PsA-patiënten hebben een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen. Bij met tofacitinib behandelde patiënten dienen de risicofactoren (bijv. hypertensie, hyperlipidemie) te worden behandeld als onderdeel van de gebruikelijke standaardzorg.

## Leverenzymen

Behandeling met tofacitinib ging bij sommige patiënten gepaard met een verhoogde incidentie van verhoogde leverenzymen (zie rubriek 4.8 leverenzymtesten). Voorzichtigheid is geboden wanneer starten van een behandeling met tofacitinib wordt overwogen bij patiënten met verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT), vooral bij het starten in combinatie met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen zoals MTX. Na het starten worden regelmatige controle van levertesten en onmiddellijk onderzoek naar de oorzaken van waargenomen toenames in leverenzymen aanbevolen om mogelijke gevallen van door geneesmiddelen veroorzaakt leverletsel vast te stellen. Indien door geneesmiddelen veroorzaakt leverletsel wordt vermoed, dient de toediening van tofacitinib te worden onderbroken totdat deze diagnose is uitgesloten.

## Overgevoeligheid

Tijdens postmarketingervaring zijn er meldingen geweest van overgevoeligheid voor geneesmiddelen in verband met toediening van tofacitinib. De allergische reacties omvatten angio-oedeem en urticaria; er zijn ernstige reacties opgetreden. Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient tofacitinib onmiddellijk te worden stopgezet.

## Laboratoriumparameters

### *Lymfocyten*

Behandeling met tofacitinib is gepaard gegaan met een verhoogde incidentie van lymfopenie vergeleken met placebo. Lymfocytenaantallen van minder dan  $750 \text{ cellen/mm}^3$  gingen gepaard met een verhoogde incidentie van ernstige infecties. Starten of voortzetten van behandeling met tofacitinib wordt niet aanbevolen bij patiënten met een lymfocytenaantal dat is vastgesteld op minder dan  $750 \text{ cellen/mm}^3$ . Lymfocyten dienen te worden gecontroleerd bij aanvang van de behandeling en vervolgens iedere 3 maanden. Voor aanbevolen dosisaanpassingen gebaseerd op lymfocytenaantallen, zie rubriek 4.2.

### *Neutrofielen*

Behandeling met tofacitinib is gepaard gegaan met een verhoogde incidentie van neutropenie (minder dan  $2.000 \text{ cellen/mm}^3$ ) vergeleken met placebo. Starten van een behandeling met tofacitinib wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ANC van minder dan  $1.000 \text{ cellen/mm}^3$ . ANC dient te worden gecontroleerd bij aanvang van de behandeling, na 4 tot 8 weken behandeling en vervolgens iedere 3 maanden. Voor aanbevolen dosisaanpassingen gebaseerd op de ANC, zie rubriek 4.2.

### *Hemoglobine*

Behandeling met tofacitinib is gepaard gegaan met dalingen van de hemoglobinewaarden. Starten van een behandeling met tofacitinib wordt niet aanbevolen bij patiënten met een hemoglobinewaarde lager dan  $9 \text{ g/dl}$ . Hemoglobine dient te worden gecontroleerd bij aanvang van de behandeling, na

4 tot 8 weken behandeling en vervolgens iedere 3 maanden. Voor aanbevolen dosisaanpassingen gebaseerd op de hemoglobinewaarde, zie rubriek 4.2.

#### *Controle van lipiden*

Behandeling met tofacitinib is gepaard gegaan met verhogingen in lipidenparameters zoals totaal cholesterol, 'low-density' lipoproteïne (LDL)-cholesterol en 'high-density' lipoproteïne (HDL)-cholesterol. De maximale effecten werden over het algemeen binnen 6 weken waargenomen. Beoordeling van de lipidenparameters dient 8 weken na aanvang van de behandeling met tofacitinib te worden uitgevoerd. Patiënten dienen te worden behandeld volgens de klinische richtlijnen voor de behandeling van hyperlipidemie. Verhogingen in totaal en LDL-cholesterol bij gebruik van tofacitinib kunnen met statines worden verlaagd naar de waarden van voor de behandeling.

#### Vaccinaties

Vóór aanvang van de behandeling met tofacitinib wordt aanbevolen dat alle patiënten alle immunisaties volgens de huidige immunisatierichtlijnen hebben gehad. Het wordt aanbevolen om levende vaccins niet gelijktijdig met tofacitinib te geven. Bij de beslissing om vóór de behandeling met tofacitinib levende vaccins te gebruiken, dient rekening te worden gehouden met reeds bestaande immuunsuppressie bij de betreffende patiënt.

Profylactische toediening van zoster-vaccin dient te worden overwogen in overeenstemming met de vaccinatierichtlijnen. In het bijzonder dient rekening te worden gehouden met patiënten met een lang bestaande RA die eerder al behandeld zijn met twee of meer biologische DMARD's. Als een levend zoster-vaccin wordt toegediend, dient het uitsluitend te worden toegediend aan patiënten met een bekende voorgeschiedenis van waterpokken of aan degenen die seropositief zijn voor het varicellazoster-virus. Als de voorgeschiedenis van waterpokken als onzeker of onbetrouwbaar wordt beschouwd, wordt aanbevolen om te testen op antilichamen tegen het varicellazoster-virus.

Vaccinatie met levende vaccins dient ten minste 2 weken, maar bij voorkeur 4 weken, vóór aanvang van de behandeling met tofacitinib te gebeuren of in overeenstemming met de huidige vaccinatierichtlijnen met betrekking tot immuunmodulerende geneesmiddelen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over secundaire overdracht van infecties door levende vaccins naar patiënten die tofacitinib krijgen.

#### Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Mogelijke invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek (PK) van tofacitinib

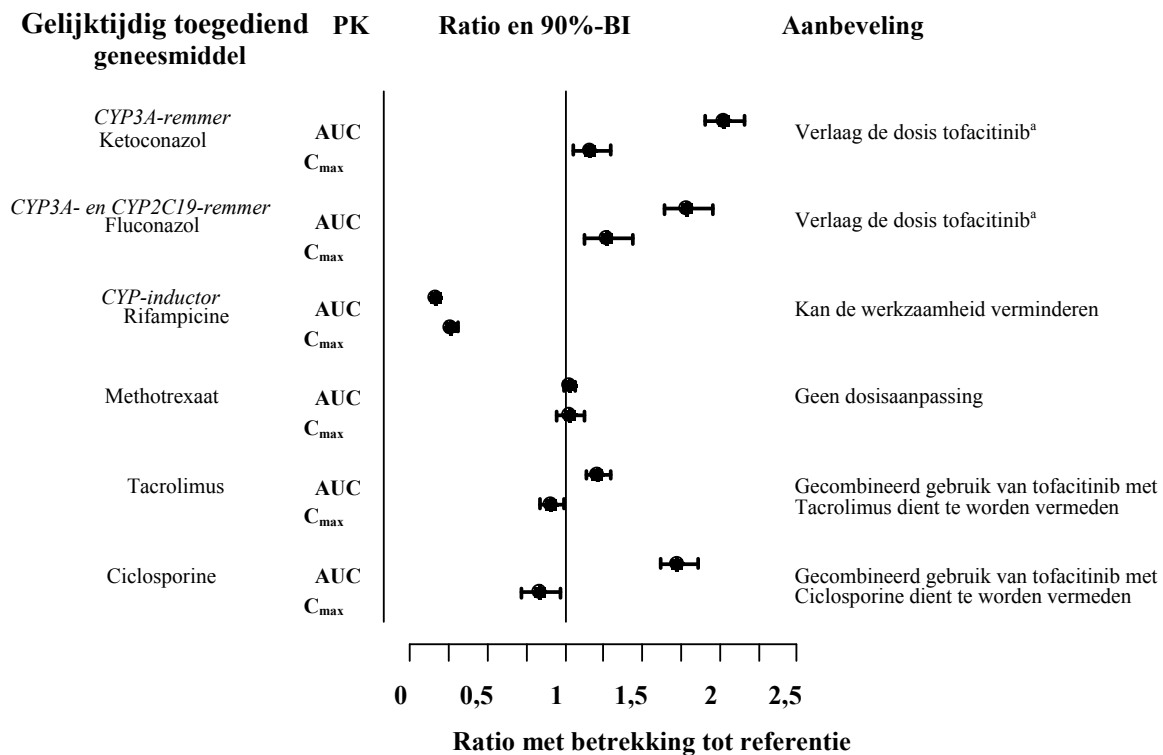
Aangezien tofacitinib wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 is interactie met geneesmiddelen die CYP3A4 remmen of induceren waarschijnlijk. De blootstelling aan tofacitinib wordt verhoogd bij gelijktijdige toediening met krachtige remmers van CYP3A4 (bijv. ketoconazol) of wanneer gelijktijdige toediening van een of meer geneesmiddelen leidt tot zowel matige remming van CYP3A4 als krachtige remming van CYP2C19 (bijv. fluconazol) (zie rubriek 4.2).

De blootstelling aan tofacitinib wordt verlaagd bij gelijktijdige toediening met krachtige CYP-inductoren (bijv. rifampicine). Remmers van CYP2C19 alleen of P-glycoproteïne hebben waarschijnlijk geen significante invloed op de PK van tofacitinib.

Gelijktijdige toediening met ketoconazol (sterke CYP3A4-remmer), fluconazol (matige CYP3A4- en krachtige CYP2C19-remmer), tacrolimus (lichte CYP3A4-remmer) en ciclosporine (matige CYP3A4-remmer) vergrootte de AUC van tofacitinib, terwijl rifampicine (krachtige CYP-inductor) de AUC van

tofacitinib verkleinde. Gelijktijdige toediening van tofacitinib met krachtige CYP-inductoren (bijv. rifampicine) kan leiden tot een verlies of vermindering van de klinische respons (zie figuur 1). Gelijktijdige toediening van krachtige inductoren van CYP3A4 met tofacitinib wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening met ketoconazol en fluconazol verhoogde de  $C_{max}$  van tofacitinib, terwijl tacrolimus, ciclosporine en rifampicine de  $C_{max}$  van tofacitinib verlaagden. Gelijktijdige toediening met eenmaal per week 15–25 mg methotrexaat had geen effect op de PK van tofacitinib bij RA-patiënten (zie figuur 1).

**Figuur 1. Invloed van andere geneesmiddelen op de PK van tofacitinib**



Opmerking: De referentiegroep kreeg alleen tofacitinib toegediend

PK = farmacokinetiek, BI = betrouwbaarheidsinterval

<sup>a</sup> De dosis tofacitinib dient te worden verlaagd naar tweemaal daags 5 mg bij patiënten die tweemaal daags 10 mg krijgen. De dosis tofacitinib dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg bij patiënten die tweemaal daags 5 mg krijgen (zie rubriek 4.2).

#### Mogelijke invloed van tofacitinib op de PK van andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van tofacitinib had bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers geen effect op de PK van orale anticonceptiva, levonorgestrel en ethinylestradiol.

Bij RA-patiënten namen bij gelijktijdige toediening van tofacitinib met eenmaal per week 15–25 mg methotrexaat, de AUC en de  $C_{max}$  van methotrexaat af met respectievelijk 10% en 13%. Wijziging van de individuele dosering van methotrexaat vanwege de mate van daling in methotrexaatblootstelling is niet noodzakelijk.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken over het gebruik van tofacitinib bij zwangere vrouwen. Er is aangetoond dat tofacitinib teratogeen is bij ratten en konijnen, en dat het invloed heeft op het werpen en de peri-/postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg is het gebruik van tofacitinib tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden dient te worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens behandeling met tofacitinib en gedurende ten minste 4 weken na de laatste dosis.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of tofacitinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Tofacitinib werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg is het gebruik van tofacitinib tijdens het geven van borstvoeding gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen formele onderzoeken naar het mogelijke effect op de vruchtbaarheid bij de mens uitgevoerd. Tofacitinib verminderde de vruchtbaarheid van vrouwelijke ratten, maar niet de vruchtbaarheid van mannelijke ratten (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Tofacitinib heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

##### *Reumatoïde artritis*

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen waren ernstige infecties (zie rubriek 4.4). De vaakst voorkomende ernstige infecties die zijn gemeld met tofacitinib waren pneumonie, cellulitis, herpes zoster, urineweginfectie, diverticulitis en appendicitis. Als opportunistische infecties werden tbc en andere mycobacteriële infecties, cryptokokken, histoplasmose, oesofageale candidiasis, multidermatomale herpes zoster, cytomegalovirus, BK-virusinfecties en listeriosis gemeld met tofacitinib. Sommige patiënten hadden een verspreide ziekte in plaats van een gelokaliseerde ziekte. Er kunnen ook andere ernstige infecties optreden die niet in klinische onderzoeken werden gemeld (bijv. coccidioïdomycose).

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de eerste 3 maanden in gecontroleerde klinische onderzoeken waren hoofdpijn, bovensteluchtweginfecties, nasofaryngitis, diarree, misselijkheid en hypertensie (zie tabel 6, Bijwerkingen, gebaseerd op alle onderzoekslooptijden).

Het percentage patiënten dat stopte met de behandeling vanwege bijwerkingen tijdens de eerste 3 maanden van de dubbelblinde, placebo- of methotrexaat-gecontroleerde onderzoeken bedroeg 3,8% voor patiënten die tofacitinib namen. De vaakst voorkomende infecties die leidden tot stopzetting van de behandeling waren herpes zoster en pneumonie.

##### *Arthritis psoriatica*

Over het algemeen kwam het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij patiënten met actieve PsA die werden behandeld met tofacitinib, overeen met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij patiënten met RA die werden behandeld met tofacitinib.

##### *Colitis ulcerosa*

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die tweemaal daags 10 mg tofacitinib kregen in de inductieonderzoeken, waren hoofdpijn, nasofaryngitis, misselijkheid en artralgie.

In de inductie- en onderhoudsonderzoeken waren de vaakst voorkomende categorieën ernstige bijwerkingen in de tofacitinib- en placebobehandelingsgroepen gastro-intestinale aandoeningen en infecties en de vaakst voorkomende ernstige bijwerking was verergering van CU.

Over het algemeen kwam het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij patiënten met CU die werden behandeld met tofacitinib, overeen met het veiligheidsprofiel van tofacitinib voor de indicatie RA.

#### Overzichtstabel van bijwerkingen

De bijwerkingen die worden vermeld in onderstaande tabel zijn afkomstig van klinische onderzoeken bij patiënten met RA, PsA en CU en worden weergegeven per systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentiecategorie, gedefinieerd met de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 6: Bijwerkingen**

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Vaak <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Soms <math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Zelden <math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math></b>	<b>Zeer zelden <math>&lt; 1/10.000</math></b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie Griep Herpes zoster Urineweginfectie Sinusitis Bronchitis Nasofaryngitis Faryngitis	Tuberculose Diverticulitis Pyelonefritis Cellulitis Herpes simplex Virale gastro-enteritis Virale infectie	Sepsis Urosepsis Uitgezaaide tbc Necrotiserende fasciitis Bacteriëmie Stafylokokkenbacteriëmie <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumonie Pneumokokkenpneumonie Bacteriële pneumonie Encefalitis Atypische mycobacteriële infectie Cytomegalovirusinfectie Bacteriële artritis	Tuberculose van het centrale zenuwstelsel Cryptokokkenhersenvliesontsteking <i>Mycobacterium avium</i> complexinfectie	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Niet-melanome huidkankers			

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Vaak ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Soms ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>	<b>Zelden ≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000</b>	<b>Zeer zelden &lt; 1/10.000</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie	Leukopenie Lymfopenie Neutropenie			
Immuunsysteem- aandoeningen					Overgevoeligh eid voor het geneesmiddel* Angio- oedeem* Urticaria*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Dyslipidemie Hyperlipidemie Dehydratie			
Psychische stoornissen		Insomnia			
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Paresthesie			
Bloedvataandoeningen	Hypertensie				
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Dyspneu Bijholteverstopping			
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn Braken Diarree Misselijkheid Gastritis Dyspepsie				
Lever- en galaandoeningen		Hepatische steatose			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	Erytheem Pruritus			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Artralgie	Skeletspierstelselpijn Gewrichtszwelling Tendinitis			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	Pyrexie Perifeer oedeem Vermoeidheid				

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Vaak ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Soms ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>	<b>Zelden ≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000</b>	<b>Zeer zelden &lt; 1/10.000</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
Onderzoeken	Creatinefosfokinase in bloed verhoogd	Leverenzym verhoogd Transaminasen verhoogd Leverfunctietesten abnormaal Gamma-glutamyltransferase verhoogd Creatinine in bloed verhoogd Cholesterol in bloed verhoogd 'Low-density'-lipoproteïne verhoogd Gewicht toegenomen			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Ligamentverstuiking Spierverrekking			

\*Data uit spontane rapportage

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Alle infecties*

#### Reumatoïde artritis

In gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken bedroegen de percentages voor infecties over 0 tot 3 maanden in de groep met tweemaal daags 5 mg tofacitinib als monotherapie (totaal 616 patiënten) en de groep met tweemaal daags 10 mg tofacitinib als monotherapie (totaal 642 patiënten) respectievelijk 16,2% (100 patiënten) en 17,9% (115 patiënten), vergeleken met 18,9% (23 patiënten) in de placebogroep (totaal 122 patiënten). In gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken met achtergrond-DMARD's bedroegen de percentages voor infecties over 0 tot 3 maanden in de groep met tweemaal daags 5 mg tofacitinib plus DMARD (totaal 973 patiënten) en in de groep met tweemaal daags 10 mg tofacitinib plus DMARD (totaal 969 patiënten) respectievelijk 21,3% (207 patiënten) en 21,8% (211 patiënten), vergeleken met 18,4% (103 patiënten) in de groep met placebo plus DMARD (totaal 559 patiënten).

De vaakst gemelde infecties waren bovensteluchtweginfecties en nasofaryngitis (respectievelijk 3,7% en 3,2%).

Het totale incidentiecijfer voor infecties met tofacitinib in de langetermijnveiligheidspopulatie met alle blootstellingen (totaal 4.867 patiënten) bedroeg 46,1 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren (43,8 en 47,2 patiënten met voorvallen voor respectievelijk tweemaal daags 5 mg en 10 mg). Voor

patiënten op monotherapie (totaal 1.750) bedroegen de aantallen 48,9 en 41,9 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren voor respectievelijk tweemaal daags 5 mg en 10 mg. Voor patiënten op achtergrond-DMARD's (totaal 3.117) bedroegen de aantallen 41,0 en 50,3 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren voor respectievelijk tweemaal daags 5 mg en 10 mg.

#### Colitis ulcerosa

In de gerandomiseerde, 8 weken durende fase 2/3-inductieonderzoeken waren de percentages patiënten met infecties 21,1% (198 patiënten) in de groep met tweemaal daags 10 mg tofacitinib vergeleken met 15,2% (43 patiënten) in de placebogroep. In het gerandomiseerde, 52 weken durende fase 3-onderhoudsonderzoek waren de percentages patiënten met infecties 35,9% (71 patiënten) in de groep met tweemaal daags 5 mg tofacitinib en 39,8% (78 patiënten) in de groep met tweemaal daags 10 mg tofacitinib, vergeleken met 24,2% (48 patiënten) in de placebogroep.

In de gehele behandelingservaring met tofacitinib was de vaakst gemelde infectie nasofaryngitis, hetgeen optrad bij 18,2% van de patiënten (211 patiënten).

In de gehele behandelingservaring met tofacitinib was het totale incidentiecijfer voor infecties 60,3 voorvallen per 100 patiëntjaren (49,4% van de patiënten; totaal 572 patiënten).

#### *Ernstige infecties*

##### Reumatoïde artritis

In de 6 maanden en 24 maanden durende gecontroleerde klinische onderzoeken bedroeg het aantal ernstige infecties in de groep met tweemaal daags 5 mg tofacitinib als monotherapie 1,7 patiënt met voorvallen per 100 patiëntjaren. In de groep met tweemaal daags 10 mg tofacitinib als monotherapie bedroeg het aantal 1,6 patiënt met voorvallen per 100 patiëntjaren, het aantal bedroeg 0 voorvallen per 100 patiëntjaren voor de placebogroep en het aantal bedroeg 1,9 patiënt met voorvallen per 100 patiëntjaren voor de MTX-groep.

In onderzoeken met een duur van 6, 12 of 24 maanden bedroegen de aantallen ernstige infecties in de groep met tweemaal daags 5 mg tofacitinib plus DMARD en in de groep met tweemaal daags 10 mg tofacitinib plus DMARD respectievelijk 3,6 en 3,4 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren, vergeleken met 1,7 patiënt met voorvallen per 100 patiëntjaren in de groep met placebo plus DMARD.

In de langetermijnveiligheidspopulatie met alle blootstellingen bedroegen de totale aantallen ernstige infecties 2,4 en 3,0 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren voor respectievelijk de groep met tweemaal daags 5 mg en de groep met tweemaal daags 10 mg tofacitinib. De vaakst voorkomende ernstige infecties waren pneumonie, herpes zoster, urineweginfectie, cellulitis, gastro-enteritis en diverticulitis. Gevallen van opportunistische infecties zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

#### Colitis ulcerosa

De incidentiecijfers en typen ernstige infecties in de klinische onderzoeken naar CU waren over het algemeen vergelijkbaar met de incidentiecijfers en typen ernstige infecties die werden gemeld in klinische onderzoeken naar RA met behandelingsgroepen met tofacitinib als monotherapie.

#### *Ernstige infecties bij ouderen*

Van de 4.271 patiënten die deelnamen aan RA-onderzoeken I–VI (zie rubriek 5.1) waren in totaal 608 RA-patiënten 65 jaar en ouder, waaronder 85 patiënten van 75 jaar en ouder. De frequentie van ernstige infecties bij met tofacitinib behandelde patiënten van 65 jaar en ouder was hoger dan bij degenen jonger dan 65 jaar (respectievelijk 4,8 per 100 patiëntjaren versus 2,4 per 100 patiëntjaren).

Aangezien de incidentie van infecties in de oudere populatie over het algemeen hoger is, is voorzichtigheid geboden bij behandeling van ouderen (zie rubriek 4.4).



## Virale reactivering

Patiënten die worden behandeld met tofacitinib die van Japanse of Koreaanse afkomst zijn, of patiënten met een lang bestaande RA die eerder al behandeld zijn met twee of meer biologische DMARD's, of patiënten met een ALC van minder dan 1.000 cellen/mm<sup>3</sup>, of patiënten die worden behandeld met tweemaal daags 10 mg, kunnen een verhoogd risico hebben op herpes zoster (zie rubriek 4.4).

## Laboratoriumtesten

### *Lymfocyten*

In de gecontroleerde klinische onderzoeken naar RA werden ALC-dalingen tot minder dan 500 cellen/mm<sup>3</sup> bevestigd bij 0,3% van de patiënten en voor ALC tussen 500 en 750 cellen/mm<sup>3</sup> bij 1,9% van de patiënten voor de doses van tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg gecombineerd.

In de langetermijnveiligheidspopulatie met RA werden ALC-dalingen tot minder dan 500 cellen/mm<sup>3</sup> bevestigd bij 1,3% van de patiënten en voor ALC tussen 500 en 750 cellen/mm<sup>3</sup> bij 8,4% van de patiënten voor de doses van tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg gecombineerd.

Een bevestigde ALC van minder dan 750 cellen/mm<sup>3</sup> ging gepaard met een verhoogde incidentie van ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

In de klinische onderzoeken naar CU waren de veranderingen in ALC die werden waargenomen bij behandeling met tofacitinib vergelijkbaar met de veranderingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken naar RA.

### *Neutrofielen*

In de gecontroleerde klinische onderzoeken naar RA werden dalingen in de ANC tot minder dan 1.000 cellen/mm<sup>3</sup> bevestigd bij 0,08% van de patiënten voor de doses van tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg gecombineerd. In geen enkele behandelgroep werden bevestigde dalingen in de ANC tot minder dan 500 cellen/mm<sup>3</sup> waargenomen. Er was geen duidelijk verband tussen neutropenie en het optreden van ernstige infecties.

In de langetermijnveiligheidspopulatie met RA bleven het patroon en de incidentie van bevestigde dalingen in de ANC overeenkomen met wat werd gezien in de gecontroleerde klinische onderzoeken (zie rubriek 4.4).

In de klinische onderzoeken naar CU waren de veranderingen in ANC die werden waargenomen bij behandeling met tofacitinib vergelijkbaar met de veranderingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken naar RA.

### *Leverenzymtesten*

Bevestigde verhogingen in leverenzymen hoger dan 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde (3x ULN) werden soms waargenomen bij RA-patiënten. Bij patiënten met verhoogde leverenzymwaarden resulteerde een wijziging in het behandelingsregime, zoals een verlaging van de dosis van gelijktijdige DMARD, onderbreking van tofacitinib of een verlaging van de dosis tofacitinib, tot een daling of normalisatie van de leverenzymwaarden.

In het gecontroleerde gedeelte van het fase 3-monotherapieonderzoek (0–3 maanden) naar RA (onderzoek I, zie rubriek 5.1) werden ALAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 1,65%, 0,41% en 0% van de patiënten die respectievelijk placebo, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg tofacitinib kregen. In dit onderzoek werden ASAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 1,65%, 0,41% en 0% van de patiënten die respectievelijk placebo, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg tofacitinib kregen.

In het fase 3-monotherapieonderzoek (0–24 maanden) naar RA (onderzoek VI, zie rubriek 5.1) werden ALAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 7,1%, 3,0% en 3,0% van de patiënten die respectievelijk methotrexaat, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg tofacitinib kregen. In dit onderzoek werden ASAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 3,3%, 1,6% en 1,5% van de patiënten die respectievelijk methotrexaat, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg tofacitinib kregen.

In het gecontroleerde gedeelte van de fase 3-onderzoeken naar RA met achtergrond-DMARD's (0–3 maanden) (onderzoek II–V, zie rubriek 5.1) werden ALAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 0,9%, 1,24% en 1,14% van de patiënten die respectievelijk placebo, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg tofacitinib kregen. In deze onderzoeken werden ASAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 0,72%, 0,5% en 0,31% van de patiënten die respectievelijk placebo, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg tofacitinib kregen.

In de langetermijnnextensieonderzoeken naar RA met monotherapie werden ALAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 1,1% en 1,4% van de patiënten die respectievelijk tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg tofacitinib kregen. ASAT-stijgingen hoger dan 3x ULN werden waargenomen bij < 1,0% in zowel de groep met tweemaal daags 5 mg tofacitinib als in de groep met tweemaal daags 10 mg tofacitinib.

In de langetermijnnextensieonderzoeken naar RA met achtergrond-DMARD's werden ALAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 1,8% en 1,6% van de patiënten die respectievelijk tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg tofacitinib kregen. ASAT-stijgingen hoger dan 3x ULN werden waargenomen bij < 1,0% in zowel de groep met tweemaal daags 5 mg tofacitinib als in de groep met tweemaal daags 10 mg tofacitinib.

In de klinische onderzoeken naar CU waren de veranderingen in leverenzymtesten die werden waargenomen bij behandeling met tofacitinib vergelijkbaar met de veranderingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken naar RA.

### *Lipiden*

Stijgingen in lipidenparameters (totaal cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden) werden voor de eerste keer beoordeeld 1 maand na aanvang van tofacitinib in de gecontroleerde, dubbelblinde klinische onderzoeken bij RA. Op dit tijdstip werden stijgingen waargenomen die daarna stabiel bleven.

De veranderingen in lipidenparameters vanaf de beginmeting tot en met het einde van het onderzoek (6–24 maanden) in de gecontroleerde klinische onderzoeken bij RA worden hieronder samengevat:

- De gemiddelde LDL-cholesterolwaarde steeg met 15% in de arm met tweemaal daags 5 mg tofacitinib en met 20% in de arm met tweemaal daags 10 mg tofacitinib op maand 12, en steeg met 16% in de arm met tweemaal daags 5 mg tofacitinib en met 19% in de arm met tweemaal daags 10 mg tofacitinib op maand 24.
- De gemiddelde HDL-cholesterolwaarde steeg met 17% in de arm met tweemaal daags 5 mg tofacitinib en met 18% in de arm met tweemaal daags 10 mg tofacitinib op maand 12, en steeg met 19% in de arm met tweemaal daags 5 mg tofacitinib en met 20% in de arm met tweemaal daags 10 mg tofacitinib op maand 24.

Na het staken van de behandeling met tofacitinib keerden de lipidenwaarden terug naar de beginwaarden.

De gemiddelde verhoudingen LDL-cholesterol/HDL-cholesterol en apolipoproteïne B (ApoB)/ApoA1 waren in principe onveranderd bij met tofacitinib behandelde patiënten.

In een gecontroleerd klinisch onderzoek naar RA namen de verhoogde LDL-cholesterol- en ApoB-waarden weer af naar de waarden van voor de behandeling als reactie op behandeling met statines.

In de langetermijnveiligheidspopulaties met RA bleven de stijgingen in lipidenparameters overeenkomen met wat werd gezien in de gecontroleerde klinische onderzoeken.

In de klinische onderzoeken naar CU waren de veranderingen in lipiden die werden waargenomen bij behandeling met tofacitinib vergelijkbaar met de veranderingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken naar RA.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

### **4.9 Overdosering**

In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt regelmatig te controleren op klachten en symptomen van bijwerkingen. Er bestaat geen specifiek antidotum voor overdosering met tofacitinib. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn.

Farmacokinetische gegevens over een enkelvoudige dosis tot en met 100 mg bij gezonde vrijwilligers wijzen erop dat meer dan 95% van de toegediende dosis naar verwachting binnen 24 uur wordt uitgescheiden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorieën: immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva; ATC-code: L04AA29

#### Werkingsmechanisme

Tofacitinib is een krachtige, selectieve remmer van de JAK-familie. In enzymtesten remt tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 en in mindere mate Tyk2. In tegenstelling daarmee beschikt tofacitinib over een hoge mate van selectiviteit tegen andere kinasen in het menselijk genoom. In humane cellen remt tofacitinib preferentieel signaaltransductie door heterodimere cytokinereceptoren die JAK3 en/of JAK1 binden, met een functionele selectieve voorkeur boven cytokinereceptoren die signalen doorgeven via paren van JAK2. Remming van JAK1 en JAK3 door tofacitinib zwakt signaaltransductie van interleukines (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) en interferon type 1 en type II af, hetgeen zal resulteren in modulatie van de immuun- en ontstekingsreactie.

#### Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met RA ging behandeling met tofacitinib van maximaal 6 maanden gepaard met een dosisafhankelijke afname van circulerende CD16/56+-naturalkillercellen, met geschatte maximale afname ongeveer 8 tot 10 weken na aanvang van de behandeling. Deze verandering verdween over het algemeen binnen 2 tot 6 weken na stopzetting van de behandeling. Behandeling met tofacitinib ging gepaard met dosisafhankelijke toename in het aantal B-cellen. Veranderingen in aantallen circulerende T-lymfocyten en subgroepen van T-lymfocyten (CD3+, CD4+ en CD8+) waren klein en inconsistent.

Na langdurige behandeling (een mediane duur van behandeling met tofacitinib van ongeveer 5 jaar) vertoonden de aantallen CD4+ en CD8+ mediane afnames van respectievelijk 28% en 27% ten opzichte van de uitgangswaarden. In tegenstelling tot de waargenomen afname na kortdurende toediening vertoonde het aantal CD16/56+-naturalkillercellen een mediane toename van 73% ten opzichte van de uitgangswaarde. Het aantal CD19+-B-cellen vertoonde geen verdere toename na langdurige behandeling met tofacitinib. Al deze veranderingen in lymfocytensubgroepen keerden na

tijdelijke stopzetting van de behandeling weer terug naar de uitgangswaarden. Er was geen aanwijzing voor een verband tussen ernstige of opportunistische infecties of herpes zoster en het aantal lymfocyten in de subgroepen (zie rubriek 4.2 voor controle van het absolute aantal lymfocyten).

Veranderingen in totaal serum-IgG-, -IgM- en -IgA-waarden gedurende 6 maanden toediening van tofacitinib bij patiënten met RA waren klein, niet dosisafhankelijk en vergelijkbaar met de veranderingen die werden gezien met placebo, wat wijst op een gebrek aan systemische humorale suppressie.

Na behandeling met tofacitinib bij RA-patiënten werden snelle dalingen van C-reactieve proteïne (CRP) in serum waargenomen die gedurende de gehele periode van toediening bleven bestaan. Veranderingen in CRP die werden waargenomen tijdens behandeling met tofacitinib worden niet volledig tenietgedaan binnen 2 weken na stopzetting, wat wijst op een langere duur van farmacodynamische activiteit dan de halfwaardetijd.

### Onderzoeken naar vaccins

In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met RA die begonnen met tweemaal daags 10 mg tofacitinib of placebo, was het aantal responders op het griepvaccin in beide groepen vergelijkbaar: tofacitinib (57%) en placebo (62%). Voor het pneumokokkenpolysaccharidenvaccin was het aantal responders als volgt: 32% bij patiënten die tofacitinib én methotrexaat kregen, 62% voor tofacitinib als monotherapie, 62% voor methotrexaat als monotherapie en 77% voor placebo. De klinische relevantie hiervan is niet bekend. Vergelijkbare resultaten werden echter verkregen in een apart vaccinonderzoek met griepvaccin en pneumokokkenpolysaccharidenvaccin bij patiënten die langdurig tweemaal daags 10 mg tofacitinib kregen.

Een gecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten met RA die achtergrond-methotrexaat gebruikten en die 2 tot 3 weken vóór aanvang van een behandeling van 12 weken met tweemaal daags 5 mg tofacitinib of placebo werden geïmmuniseerd met een levend verzwakt virusvaccin (Zostavax<sup>®</sup>). Aanwijzingen voor humorale en celgemedieerde respons op varicellazostervirus werden waargenomen bij zowel met tofacitinib als met placebo behandelde patiënten op week 6. Deze respons was vergelijkbaar met de respons die werd waargenomen bij gezonde vrijwilligers van 50 jaar en ouder. Een patiënt zonder voorgeschiedenis van varicella-infectie en zonder antilichamen tegen varicella bij de beginmeting had een verspreiding van de vaccinstam van varicella 16 dagen na de vaccinatie. Tofacitinib werd gestaakt en de patiënt herstelde na behandeling met standaarddoses antivirale medicatie. Deze patiënt ontwikkelde daarna een robuuste, maar vertraagde humorale en cellulaire respons op het vaccin (zie rubriek 4.4).

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Reumatoïde artritis*

De werkzaamheid en veiligheid van tofacitinib werden beoordeeld in zes gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde, multicenter onderzoeken bij patiënten ouder dan 18 jaar met actieve RA, gediagnosticeerd volgens de criteria van het *American College of Rheumatology* (ACR). In tabel 7 is informatie te vinden over de relevante onderzoeksopzet en de kenmerken van de populatie.

**Tabel 7: Klinische fase 3-onderzoeken naar tofacitinib met doses van 5 en 10 mg tweemaal daags bij patiënten met RA**

Onderzoek en	Onderzoek I (ORAL Solo)	Onderzoek I I (ORAL Sync)	Onderzoek III (ORAL Standard)	Onderzoek IV (ORAL Scan)	Onderzoek V (ORAL Step)	Onderzoek VI (ORAL Start)	Onderzoek VI I (ORAL Strategy)
Populatie	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naïef <sup>a</sup>	MTX-IR
Controle	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Achtergrond-behandeling	Geen <sup>b</sup>	csDMARD's	MTX	MTX	MTX	Geen <sup>b</sup>	3 parallelle armen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tofacitinib monotherapie</li> <li>• Tofacitinib +MTX</li> <li>• ADA+ MTX</li> </ul>
Belangrijke kenmerken	Monotherapie	Verschillende csDMARD's	Actieve controle (ADA)	Röntgenonderzoek	TNFi-IR	Monotherapie, actieve comparator (MTX), röntgenonderzoek	Tofacitinib met en zonder MTX in vergelijking met ADA met MTX
Aantal behandelde patiënten	610	792	717	797	399	956	1.146
Totale onderzoeksduur	6 maanden	1 jaar	1 jaar	2 jaar	6 maanden	2 jaar	1 jaar
Co-primaire werkzaamheidseindpunten <sup>c</sup>	Maand 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(BSE)<2,6	Maand 6: ACR20 DAS28-4(BSE)<2,6 Maand 3: HAQ-DI	Maand 6: ACR20 DAS28-4(BSE)<2,6 Maand 3: HAQ-DI	Maand 6: ACR20 mTSS DAS28-4(BSE)<2,6 Maand 3: HAQ-DI	Maand 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(BSE)<2,6	Maand 6: mTSS ACR70	Maand 6: ACR50
Tijdstip waarop placebo verplicht gewijzigd werd in tofacitinib tweemaal daags 5 of 10 mg	Maand 3	Maand 6 (placeboproefpersonen met <20% verbetering in aantal gezwollen en pijnlijke gewrichten werden overgezet naar tofacitinib op maand 3)			Maand 3	N.v.t.	N.v.t.

<sup>a.</sup> ≤ 3 wekelijkse doses (MTX-naïef).

<sup>b.</sup> Antimalariamiddelen waren toegestaan.

<sup>c.</sup> Coprimaire eindpunten als volgt: gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in mTSS, percentage proefpersonen dat een ACR20- of ACR70-respons bereikt; gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in HAQ-DI; percentage proefpersonen dat DAS28-4(BSE) < 2,6 (remissie) bereikt.

mTSS = *modified Total Sharp Score*, ACR20(70) = *American College of Rheumatology*  $\geq 20\%$  ( $\geq 70\%$ ) verbetering, DAS28 = *Disease Activity Score 28* gewrichten, BSE = bezinkingssnelheid erythrocyten, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, DMARD = *disease-modifying antirheumatic drug*, IR = *inadequate responder*, csDMARD = conventionele synthetische DMARD, TNFi = tumornecrosefactorremmer, N.v.t. = niet van toepassing, ADA = adalimumab, MTX = methotrexaat.

## Klinische respons

### *ACR-respons*

De percentages met tofacitinib behandelde patiënten die een ACR20-, ACR50- en ACR70-respons bereiken in de onderzoeken ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start en ORAL Strategy worden vermeld in tabel 8. In alle onderzoeken hadden de patiënten die werden behandeld met tweemaal daags 5 of 10 mg tofacitinib statistisch significante ACR20-, ACR50- en ACR70-responspercentages in maand 3 en maand 6 vergeleken met placebo (of met MTX in ORAL Start) behandelde patiënten.

In de loop van ORAL Strategy waren de responsen met tofacitinib 5 mg tweemaal daags + MTX numeriek vergelijkbaar met die van adalimumab 40 mg + MTX en beide waren numeriek hoger dan tofacitinib 5 mg tweemaal daags.

Het behandeldeffect was bij de patiënten vergelijkbaar, ongeacht de reumafactorstatus, de leeftijd, het geslacht, het ras of de ernst van de ziekte. De tijd tot intreden van het behandeldeffect was kort (al in week 2 in de onderzoeken ORAL Solo, ORAL Sync en ORAL Step) en de omvang van de respons bleef met de duur van de behandeling verbeteren. Net als de totale ACR-respons bij patiënten die werden behandeld met tweemaal daags 5 mg of 10 mg tofacitinib, waren alle onderdelen van de ACR-respons ten opzichte van de Ausgangssituatie consistent verbeterd, waaronder: aantallen pijnlijke en gezwollen gewrichten, algemene beoordeling door patiënt en arts, invaliditeitsindexscores, beoordeling van pijn en CRP vergeleken met patiënten die placebo plus methotrexaat of andere DMARD's in alle onderzoeken kregen.

**Tabel 8: Percentage (%) patiënten met een ACR-respons**

<b>ORAL Solo: Patiënten met onvoldoende respons op DMARD's</b>				
<b>Eindpunt</b>	<b>Tijd</b>	<b>Placebo N=122</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 5 mg monotherapie N=241</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 10 mg monotherapie N=243</b>
ACR20	Maand 3	26	60***	65***
	Maand 6	N.v.t.	69	71
ACR50	Maand 3	12	31***	37***
	Maand 6	N.v.t.	42	47
ACR70	Maand 3	6	15*	20***
	Maand 6	N.v.t.	22	29
<b>ORAL Sync: Patiënten met onvoldoende respons op DMARD's</b>				
<b>Eindpunt</b>	<b>Tijd</b>	<b>Placebo + DMARD('s) N=158</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + DMARD('s) N=312</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + DMARD('s) N=315</b>
ACR20	Maand 3	27	56***	63***
	Maand 6	31	53***	57***
	Maand 12	N.v.t.	51	56
ACR50	Maand 3	9	27***	33***
	Maand 6	13	34***	36***
	Maand 12	N.v.t.	33	42
ACR70	Maand 3	2	8**	14***
	Maand 6	3	13***	16***
	Maand 12	N.v.t.	19	25

<b>ORAL Standard: Patiënten met onvoldoende respons op MTX</b>					
<b>Eindpunt</b>	<b>Tijd</b>	<b>Placebo</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags + MTX</b>		<b>Adalimumab 40 mg QOW + MTX</b>
		<b>N=105</b>	<b>5 mg N=198</b>	<b>10 mg N=197</b>	<b>N=199</b>
ACR20	Maand 3	26	59***	57***	56***
	Maand 6	28	51***	51***	46**
	Maand 12	N.v.t.	48	49	48
ACR50	Maand 3	7	33***	27***	24***
	Maand 6	12	36***	34***	27**
	Maand 12	N.v.t.	36	36	33
ACR70	Maand 3	2	12**	15***	9*
	Maand 6	2	19***	21***	9*
	Maand 12	N.v.t.	22	23	17
<b>ORAL Scan: Patiënten met onvoldoende respons op MTX</b>					
<b>Eindpunt</b>	<b>Tijd</b>	<b>Placebo + MTX N=156</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + MTX N=316</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + MTX N=309</b>	
ACR20	Maand 3	27	55***	66***	
	Maand 6	25	50***	62***	
	Maand 12	N.v.t.	47	55	
	Maand 24	N.v.t.	40	50	
ACR50	Maand 3	8	28***	36***	
	Maand 6	8	32***	44***	
	Maand 12	N.v.t.	32	39	
	Maand 24	N.v.t.	28	40	
ACR70	Maand 3	3	10**	17***	
	Maand 6	1	14***	22***	
	Maand 12	N.v.t.	18	27	
	Maand 24	N.v.t.	17	26	
<b>ORAL Step: Patiënten met onvoldoende respons op TNF-remmers</b>					
<b>Eindpunt</b>	<b>Tijd</b>	<b>Placebo + MTX N=132</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + MTX N=133</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + MTX N=134</b>	
ACR20	Maand 3	24	41*	48***	
	Maand 6	N.v.t.	51	54	
ACR50	Maand 3	8	26***	28***	
	Maand 6	N.v.t.	37	30	
ACR70	Maand 3	2	14***	10*	
	Maand 6	N.v.t.	16	16	

<b>ORAL Start: MTX-naïef</b>				
<b>Eindpunt</b>	<b>Tijd</b>	<b>MTX N=184</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 5 mg monotherapie N=370</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 10 mg monotherapie N=394</b>
ACR20	Maand 3	52	69***	77***
	Maand 6	51	71***	75***
	Maand 12	51	67**	71***
	Maand 24	42	63***	64***
ACR50	Maand 3	20	40***	49***
	Maand 6	27	46***	56***
	Maand 12	33	49**	55***
	Maand 24	28	48***	49***
ACR70	Maand 3	5	20***	26***
	Maand 6	12	25***	37***
	Maand 12	15	28**	38***
	Maand 24	15	34***	37***
<b>ORAL Strategy: Patiënten met onvoldoende respons op MTX</b>				
<b>Eindpunt</b>	<b>Tijd</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 5 mg N=384</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + MTX N=376</b>	<b>Adalimumab + MTX N=386</b>
ACR20	Maand 3	62,50	70,48†	69,17
	Maand 6	62,84	73,14†	70,98
	Maand 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Maand 3	31,51	40,96†	37,31
	Maand 6	38,28	46,01†	43,78
	Maand 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Maand 3	13,54	19,41†	14,51
	Maand 6	18,23	25,00†	20,73
	Maand 12	21,09	28,99†	25,91

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

†p < 0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX versus tofacitinib 5 mg voor ORAL Strategy (normale p-waarden zonder correctie voor meerdere vergelijkingen)

QOW = om de week, N = aantal geanalyseerde proefpersonen, ACR20/50/70 = *American College of Rheumatology* ≥ 20, 50, 70% verbetering, N.v.t. = niet van toepassing, MTX = methotrexaat.

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

De patiënten in de fase 3-onderzoeken hadden een gemiddelde *Disease Activity Score* (DAS28-4[BSE]) van 6,1–6,7 als uitgangswaarde. Significante afnames in de DAS28-4(BSE) ten opzichte van de uitgangswaarde (gemiddelde verbetering) van 1,8–2,0 en 1,9–2,2 werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met doses van respectievelijk tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg, vergeleken met patiënten die met placebo werden behandeld (0,7–1,1), op maand 3. Het percentage patiënten dat DAS28 klinische remissie (DAS28-4(BSE) < 2,6) bereikte in ORAL Step, ORAL Sync en ORAL Standard wordt weergegeven in tabel 9.



**Tabel 9: Aantal (%) proefpersonen dat DAS28-4(BSE) < 2,6 remissie bereikt op maand 3 en maand 6**

	Tijdpunt	N	%
<b>ORAL Step: Patiënten met onvoldoende respons op TNF-remmers</b>			
Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + MTX	Maand 3	133	6
Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + MTX	Maand 3	134	8*
Placebo + MTX	Maand 3	132	2
<b>ORAL Sync: Patiënten met onvoldoende respons op DMARD's</b>			
Tofacitinib tweemaal daags 5 mg	Maand 6	312	8*
Tofacitinib tweemaal daags 10 mg	Maand 6	315	11***
Placebo	Maand 6	158	3
<b>ORAL Standard: Patiënten met onvoldoende respons op MTX</b>			
Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + MTX	Maand 6	198	6*
Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + MTX	Maand 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC QOW + MTX	Maand 6	199	6*
Placebo + MTX	Maand 6	105	1

\*p < 0,05, \*\*\*p < 0,0001 versus placebo, SC = subcutaan, QOW = om de week, N = aantal geanalyseerde proefpersonen, DAS28 = *Disease Activity Score* 28 gewrichten, BSE = bezinkingssnelheid erythrocyten, MTX = methotrexaat.

#### *Radiografische respons*

In ORAL Scan en ORAL Start werd afremming van de progressie van structurele gewrichtsschade radiografisch beoordeeld en uitgedrukt als gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de mTSS en de onderdelen ervan, de erosiescore en de *joint space narrowing* (JSN)-score, op maand 6 en maand 12.

In ORAL Scan leidde tofacitinib tweemaal daags 10 mg plus achtergrond-methotrexaat tot een significant grotere remming van de progressie van structurele schade dan placebo plus methotrexaat op maand 6 en maand 12. Op een dosis van tweemaal daags 5 mg vertoonde tofacitinib plus methotrexaat vergelijkbare effecten op de gemiddelde progressie van structurele schade (niet statistisch significant). De analyses van de erosiescore en de JSN-score kwamen overeen met de totale resultaten.

In de placebo-plus-methotrexaat-groep had 78% van de patiënten geen radiografische progressie (verandering in mTSS minder dan of gelijk aan 0,5) op maand 6, vergeleken met 89% en 87% van de patiënten die werden behandeld met respectievelijk tweemaal daags 5 mg tofacitinib of tweemaal daags 10 mg tofacitinib (plus MTX) (beide significant ten opzichte van placebo plus MTX).

In ORAL Start leidde tofacitinib als monotherapie tot een significant grotere remming van de progressie van structurele schade dan methotrexaat op maand 6 en maand 12, zoals weergegeven in tabel 10, die ook behouden bleef tot maand 24. De analyses van de erosiescore en de JSN-score kwamen overeen met de totale resultaten.

In de methotrexaat-groep had 70% van de patiënten geen radiografische progressie op maand 6 vergeleken met 83% en 90% van de patiënten die werden behandeld met respectievelijk tofacitinib tweemaal daags 5 of 10 mg, beide significant ten opzichte van methotrexaat.

**Tabel 10: Radiografische veranderingen op maand 6 en maand 12**

<b>ORAL Scan: Patiënten met onvoldoende respons op MTX</b>					
	<b>Placebo + MTX N=139 Gemiddelde (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + MTX N=277 Gemiddelde (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + MTX Gemiddeld verschil met placebo<sup>b</sup> (BI)</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + MTX N=290 Gemiddelde (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + MTX Gemiddeld verschil met placebo<sup>b</sup> (BI)</b>
mTSS <sup>c</sup>					
Uitgangswaarde	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Maand 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)
Maand 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-naïef</b>					
	<b>MTX N=168 Gemiddelde (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 5 mg N=344 Gemiddelde (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 5 mg Gemiddeld verschil met MTX<sup>d</sup> (BI)</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 10 mg N=368 Gemiddelde (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 10 mg Gemiddeld verschil met MTX<sup>d</sup> (BI)</b>
mTSS <sup>c</sup>					
Uitgangswaarde	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Maand 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)
Maand 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 = standaarddeviatie

<sup>b</sup>Verschil tussen kleinste-kwadratengemiddelde tofacitinib minus placebo (95%-BI = 95% betrouwbaarheidsinterval)

<sup>c</sup>Gegevens op maand 6 en maand 12 zijn gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde

<sup>d</sup>Verschil tussen kleinste-kwadratengemiddelde tofacitinib minus MTX (95%-BI = 95% betrouwbaarheidsinterval), MTX = methotrexaat

*Respons voor lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde uitkomstmaten*

Tofacitinib alleen of in combinatie met methotrexaat geeft verbeteringen in het lichamelijk functioneren, zoals gemeten met de HAQ-DI. De patiënten die tofacitinib tweemaal daags 5 of 10 mg kregen, hadden een significant grotere verbetering in lichamelijk functioneren ten opzichte van de uitgangswaarde dan placebo op maand 3 (onderzoeken ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard en ORAL Step) en maand 6 (onderzoeken ORAL Sync en ORAL Standard). Patiënten die werden behandeld met tofacitinib tweemaal daags 5 of 10 mg vertoonden al in week 2 een significant grotere verbetering in lichamelijk functioneren dan placebo in ORAL Solo en ORAL Sync. Veranderingen in HAQ-DI ten opzichte van de uitgangswaarde in de onderzoeken ORAL Standard, ORAL Step en ORAL Sync worden weergegeven in tabel 11.

**Tabel 11: Gemiddelde verandering (LS) in HAQ-DI ten opzichte van de uitgangswaarde in maand 3**

Placebo + MTX	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + MTX	Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
<b>ORAL Standard: Patiënten met onvoldoende respons op MTX</b>			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
<b>ORAL Step: Patiënten met onvoldoende respons op TNF-remmers</b>			
N=118	N=117	N=125	N.v.t.
-0,18	-0,43***	-0,46***	N.v.t.
<b>Placebo + DMARD('s)</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + DMARD('s)</b>	<b>Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + DMARD('s)</b>	
<b>ORAL Sync: Patiënten met onvoldoende respons op DMARD's</b>			
N=147	N=292	N=292	N.v.t.
-0,21	-0,46***	-0,56***	N.v.t.

\*\*\*  $p < 0,0001$ , tofacitinib versus placebo + MTX, LS = kleinste kwadraten, N = aantal patiënten, QOW = om de week, N.v.t. = niet van toepassing, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, MTX = methotrexaat

De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld met de *Short Form Health Survey* (SF-36). De patiënten die tweemaal daags 5 of 10 mg tofacitinib kregen, hadden een significant grotere verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde dan placebo in alle 8 domeinen en ook in de samengevatte scores van de lichamelijke onderdelen en de psychische onderdelen op maand 3 in ORAL Solo, ORAL Scan en ORAL Step. In ORAL Scan werden de gemiddelde verbeteringen bij de met tofacitinib behandelde patiënten in de SF-36 tot 12 maanden behouden.

Verbetering in vermoeidheid werd in alle onderzoeken beoordeeld met de *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F)-schaal op maand 3. In alle vijf onderzoeken vertoonden de patiënten die tofacitinib tweemaal daags 5 of 10 mg kregen een significant grotere verbetering in vermoeidheid ten opzichte van de uitgangswaarde dan placebo. In ORAL Standard en ORAL Scan bleven de gemiddelde verbeteringen op de FACIT-F-schaal bij met tofacitinib behandelde patiënten tot 12 maanden behouden.

Verbetering in slaap werd in alle onderzoeken beoordeeld met de *Sleep Problems Index* I en II samenvattende schalen van de *Medical Outcomes Study Sleep* (MOS-Sleep)-meting op maand 3. In ORAL Sync, ORAL Standard en ORAL Scan vertoonden de patiënten die tofacitinib tweemaal daags 5 of 10 mg kregen op beide schalen een significant grotere verbetering ten opzichte van de uitgangswaarden dan placebo. In ORAL Standard en ORAL Scan bleven de gemiddelde verbeteringen op beide schalen bij met tofacitinib behandelde patiënten tot 12 maanden behouden.

#### Duurzaamheid van de klinische responsen

De duurzaamheid van het effect werd beoordeeld met ACR20-, ACR50-, ACR70-responspercentages in onderzoeken met een duur van maximaal twee jaar. De veranderingen in de gemiddelde HAQ-DI en de DAS28-4(BSE) bleven in beide behandelingsgroepen met tofacitinib tot en met het einde van de onderzoeken gehandhaafd.

Aanwijzingen voor het aanhouden van de werkzaamheid bij behandeling met tofacitinib tot maximaal 7 jaar zijn ook geleverd door gegevens van het ene lopende en één voltooid open-label, langetermijnfollow-uponderzoek.

#### *Arthritis psoriatica*

De werkzaamheid en veiligheid van tofacitinib werden beoordeeld in 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken bij volwassen patiënten met actieve PsA ( $\geq 3$  gezwollen en  $\geq 3$  pijnlijke gewrichten). De patiënten dienden bij het screeningsbezoek actieve

plaque psoriasis te hebben. Voor beide onderzoeken waren de primaire eindpunten het ACR20-responspercentage en de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in HAQ-DI op maand 3.

In onderzoek PsA-I (OPAL BROADEN) werden 422 patiënten geëvalueerd die eerder onvoldoende reageerden (vanwege een gebrek aan werkzaamheid of intolerantie) op een csDMARD (MTX voor 92,7% van de patiënten); 32,7% van de patiënten in dit onderzoek reageerde eerder onvoldoende op > 1 csDMARD of 1 csDMARD en een gerichte synthetische DMARD (tsDMARD). In OPAL BROADEN was een eerdere behandeling met een TNF-remmer niet toegestaan. Alle patiënten dienden 1 gelijktijdige csDMARD te hebben; 83,9% van de patiënten kreeg gelijktijdig MTX, 9,5% van de patiënten kreeg gelijktijdig sulfasalazine en 5,7% van de patiënten kreeg gelijktijdig leflunomide. De mediane ziekteduur van PsA bedroeg 3,8 jaar. Bij aanvang van de behandeling hadden 79,9% en 56,2% van de patiënten respectievelijk enthesitis en dactylitis. De patiënten die werden gerandomiseerd naar tofacitinib kregen tweemaal daags 5 mg of tweemaal daags 10 mg tofacitinib gedurende 12 maanden. De patiënten die werden gerandomiseerd naar placebo werden op maand 3 op een geblindeerde manier overgezet op tweemaal daags 5 mg tofacitinib of tweemaal daags 10 mg tofacitinib en werden behandeld tot en met maand 12. De patiënten die werden gerandomiseerd naar adalimumab (actieve controlearm) ontvingen om de 2 weken 40 mg subcutaan gedurende 12 maanden.

In onderzoek PsA-II (OPAL BEYOND) werden 394 patiënten geëvalueerd die waren gestopt met een TNF-remmer vanwege een gebrek aan werkzaamheid of intolerantie; 36,0% reageerde eerder onvoldoende op > 1 biologische DMARD. Alle patiënten dienden 1 gelijktijdige csDMARD te hebben; 71,6% van de patiënten kreeg gelijktijdig MTX, 15,7% van de patiënten kreeg gelijktijdig sulfasalazine en 8,6% van de patiënten kreeg gelijktijdig leflunomide. De mediane ziekteduur van PsA bedroeg 7,5 jaar. Bij aanvang van de behandeling hadden 80,7% en 49,2% van de patiënten respectievelijk enthesitis en dactylitis. De patiënten die werden gerandomiseerd naar tofacitinib kregen tweemaal daags 5 mg of tweemaal daags 10 mg tofacitinib gedurende 6 maanden. De patiënten die werden gerandomiseerd naar placebo werden op maand 3 op een geblindeerde manier overgezet op tweemaal daags 5 mg tofacitinib of tweemaal daags 10 mg tofacitinib en werden behandeld tot en met maand 6.

#### *Verschijnselen en symptomen*

Behandeling met tofacitinib resulteerde in significante verbeteringen van enkele verschijnselen en symptomen van PsA, zoals beoordeeld met de ACR20-responscriteria vergeleken met placebo op maand 3. De werkzaamheidsresultaten voor beoordeelde belangrijke eindpunten worden weergegeven in tabel 12.

**Tabel 12: Percentage (%) PsA-patiënten dat een klinische respons bereikte en gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de onderzoeken OPAL BROADEN en OPAL BEYOND**

	Conventionele synthetische DMARD Patiënten met onvoldoende respons <sup>a</sup> (TNFi-naïef)			TNFi Patiënten met onvoldoende respons <sup>b</sup>	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND <sup>c</sup>	
Behandelingsgroep	Placebo	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Maand 3	33%	50% <sup>d,*</sup>	52% <sup>*</sup>	24%	50% <sup>d,***</sup>
Maand 6	N.v.t.	59%	64%	N.v.t.	60%
Maand 12	N.v.t.	68%	60%	-	-
ACR50					
Maand 3	10%	28% <sup>e,**</sup>	33% <sup>***</sup>	15%	30% <sup>e,*</sup>
Maand 6	N.v.t.	38%	42%	N.v.t.	38%
Maand 12	N.v.t.	45%	41%	-	-
ACR70					
Maand 3	5%	17% <sup>e,*</sup>	19% <sup>*</sup>	10%	17%
Maand 6	N.v.t.	18%	30%	N.v.t.	21%
Maand 12	N.v.t.	23%	29%	-	-
$\Delta$ LEI <sup>f</sup>					
Maand 3	-0,4	-0,8	-1,1 <sup>*</sup>	-0,5	-1,3 <sup>*</sup>
Maand 6	N.v.t.	-1,3	-1,3	N.v.t.	-1,5
Maand 12	N.v.t.	-1,7	-1,6	-	-
$\Delta$ DSS <sup>f</sup>					
Maand 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 <sup>*</sup>
Maand 6	N.v.t.	-5,2	-5,4	N.v.t.	-6,0
Maand 12	N.v.t.	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 <sup>g</sup>					
Maand 3	15%	43% <sup>d,***</sup>	39% <sup>**</sup>	14%	21%
Maand 6	N.v.t.	46%	55%	N.v.t.	34%
Maand 12	N.v.t.	56%	56%	-	-

\* Nominaal  $p \leq 0,05$ ; \*\* Nominaal  $p < 0,001$ ; \*\*\* Nominaal  $p < 0,0001$  voor actieve behandeling versus placebo op maand 3.

Afkortingen: BSA = lichaamsoppervlakte;  $\Delta$ LEI = verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in *Leeds Enthesitis Index*;  $\Delta$ DSS = verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in *Dactylitis Severity Score*; ACR20/50/70 = *American College of Rheumatology*  $\geq 20\%$ ,  $50\%$ ,  $70\%$  verbetering; csDMARD = conventionele synthetische *disease-modifying anti-rheumatic drug*; N = aantal gerandomiseerde en behandelde patiënten; N.v.t. = niet van toepassing, aangezien gegevens voor placebobehandeling niet beschikbaar zijn na maand 3 vanwege placebo overgezet op tweemaal daags 5 mg tofacitinib of tweemaal daags 10 mg tofacitinib; SC q2w = subcutaan eenmaal per 2 weken; TNFi = tumornecrosefactorremmer; PASI = *Psoriasis Area and Severity Index*; PASI75 =  $\geq 75\%$  verbetering in PASI.

<sup>a</sup> Onvoldoende respons op ten minste 1 csDMARD vanwege een gebrek aan werkzaamheid en/of intolerantie.

<sup>b</sup> Onvoldoende respons op ten minste 1 TNFi vanwege een gebrek aan werkzaamheid en/of intolerantie.

<sup>c</sup> OPAL BEYOND had een duur van 6 maanden.

<sup>d</sup> Bereikte statistische significantie globaal bij  $p \leq 0,05$  volgens de vooraf gespecificeerde 'step-down'-testprocedure.

<sup>e</sup> Bereikte statistische significantie binnen de ACR-familie (ACR50 en ACR70) bij  $p \leq 0,05$  volgens de vooraf gespecificeerde 'step-down'-testprocedure.

<sup>f</sup> Voor patiënten met een uitgangsscore  $> 0$ .

<sup>g</sup> Voor patiënten met een uitgangs-BSA  $\geq 3\%$  en PASI  $> 0$ .

Zowel TNF-remmers-naïeve patiënten als patiënten met onvoldoende respons op TNF-remmers die werden behandeld met tweemaal daags 5 mg tofacitinib, hadden significant hogere

ACR20-responspercentages dan placebo op maand 3. Onderzoek naar leeftijd, geslacht, ras, ziekteactiviteit bij aanvang van de behandeling en PsA-subtype leverde geen verschillen in respons op tofacitinib op. Het aantal patiënten met arthritis mutilans of axiale betrokkenheid was te laag om een betekenisvolle beoordeling te kunnen uitvoeren. In beide onderzoeken werden al in week 2 statistisch significante ACR20-responspercentages waargenomen met tweemaal daags 5 mg tofacitinib (eerste beoordeling na aanvang van de behandeling) in vergelijking met placebo.

In OPAL BROADEN werd een respons van minimale ziekteactiviteit (MDA, *Minimal Disease Activity*) bereikt door 26,2%, 25,5% en 6,7% van de patiënten die werden behandeld met respectievelijk tweemaal daags 5 mg tofacitinib, adalimumab en placebo (behandelingsverschil tweemaal daags 5 mg tofacitinib ten opzichte van placebo 19,5% [95%-BI: 9,9; 29,1]) op maand 3. In OPAL BEYOND werd MDA bereikt door 22,9% en 14,5% van de patiënten die werden behandeld met respectievelijk tweemaal daags 5 mg tofacitinib en placebo; voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib werd echter geen nominale statistische significantie bereikt (behandelingsverschil ten opzichte van placebo 8,4% [95%-BI: -1,0; 17,8] op maand 3).

#### *Radiografische respons*

In onderzoek OPAL BROADEN werd de progressie van structurele gewrichtsschade radiografisch beoordeeld met de van der Heijde-*modified Total Sharp Score* (mTSS) en het percentage patiënten met radiografische progressie (stijging in mTSS ten opzichte van de uitgangswaarde groter dan 0,5) werd beoordeeld op maand 12. Op maand 12 hadden 96% en 98% van de patiënten, die respectievelijk tweemaal daags 5 mg tofacitinib kregen en om de twee weken 40 mg adalimumab subcutaan, geen radiografische progressie (stijging in mTSS ten opzichte van de uitgangswaarde minder dan of gelijk aan 0,5).

#### *Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven*

Verbetering in lichamelijk functioneren werd gemeten met de HAQ-DI. De patiënten die tweemaal daags 5 mg tofacitinib kregen, vertoonden een grotere verbetering ( $p \leq 0,05$ ) ten opzichte van de uitgangswaarde in lichamelijk functioneren dan placebo op maand 3 (zie tabel 13).

**Tabel 13: Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in HAQ-DI in PsA-onderzoeken OPAL BROADEN en OPAL BEYOND**

Behandelingsgroep	Verandering in kleinste-kwadratengemiddelde ten opzichte van de uitgangswaarde in HAQ-DI				
	Conventionele synthetische DMARD Patiënten met onvoldoende respons <sup>a</sup> (TNFi-naïef)			TNFi Patiënten met onvoldoende respons <sup>b</sup>	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg
N	104	107	106	131	129
Maand 3	-0,18	-0,35 <sup>c,*</sup>	-0,38 <sup>*</sup>	-0,14	-0,39 <sup>c,***</sup>
Maand 6	N.v.t.	-0,45	-0,43	N.v.t.	-0,44
Maand 12	N.v.t.	-0,54	-0,45	N.v.t.	N.v.t.

\* Nominaal  $p \leq 0,05$ ; \*\*\* Nominaal  $p < 0,0001$  voor actieve behandeling versus placebo op maand 3.

Afkortingen: DMARD = *disease-modifying anti-rheumatic drug*; HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; N = totaal aantal patiënten in de statistische analyse; SC q2w = subcutaan eenmaal per 2 weken; TNFi = tumornecrosefactorremmer.

<sup>a</sup> Onvoldoende respons op ten minste één conventionele synthetische DMARD (csDMARD) vanwege een gebrek aan werkzaamheid en/of intolerantie.

<sup>b</sup> Onvoldoende respons op ten minste één TNF-remmer (TNFi) vanwege een gebrek aan werkzaamheid en/of intolerantie.

<sup>c</sup> Bereikte statistische significantie globaal bij  $p \leq 0,05$  volgens de vooraf gespecificeerde 'step-down'-testprocedure.

Het HAQ-DI-responspercentage (respons gedefinieerd als een daling ten opzichte van de uitgangswaarde van  $\geq 0,35$ ) op maand 3 in de onderzoeken OPAL BROADEN en OPAL BEYOND was respectievelijk 53% en 50% bij patiënten die tweemaal daags 5 mg tofacitinib kregen, respectievelijk 31% en 28% bij patiënten die placebo kregen, en 53% bij patiënten die eenmaal per 2 weken 40 mg adalimumab subcutaan kregen (alleen OPAL BROADEN).

De gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld met de SF-36v2, vermoeidheid werd beoordeeld met de FACIT-F. De patiënten die tweemaal daags 5 mg tofacitinib kregen, vertoonden een grotere verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde dan placebo in het domein lichamelijk functioneren van de SF-36v2, de samengevatte score van de lichamelijke onderdelen van de SF-36v2 en FACIT-F-scores op maand 3 in de onderzoeken OPAL BROADEN en OPAL BEYOND (nominaal  $p \leq 0,05$ ). Verbeteringen ten opzichte van de uitgangswaarde in de SF-36v2 en FACIT-F bleven behouden tot en met maand 6 (OPAL BROADEN en OPAL BEYOND) en maand 12 (OPAL BROADEN).

De patiënten die tweemaal daags 5 mg tofacitinib kregen, vertoonden een grotere verbetering in artritispijn (gemeten op een visuele analoge schaal van 0-100) ten opzichte van de uitgangswaarde op week 2 (eerste beoordeling na aanvang van de behandeling) tot en met maand 3 vergeleken met placebo in de onderzoeken OPAL BROADEN en OPAL BEYOND (nominaal  $p \leq 0,05$ ).

#### *Colitis ulcerosa*

De werkzaamheid en veiligheid van tofacitinib voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve CU (Mayo-score 6 tot 12 met een endoscopische subscore  $\geq 2$  en subscore voor rectale bloeding  $\geq 1$ ) werden beoordeeld in 3 multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken: 2 identieke inductieonderzoeken (OCTAVE Induction 1 en OCTAVE Induction 2) gevolgd door 1 onderhoudsonderzoek (OCTAVE Sustain). Bij de geïncludeerde patiënten was ten minste 1 conventionele behandeling, waaronder corticosteroïden, immuunmodulatoren en/of een TNF-remmer, niet aangeslagen. Gelijktijdige stabiele doses orale aminosalicylaten en corticosteroïden (prednison of een equivalente dagelijkse dosis van maximaal 25 mg) waren toegestaan met een verplichte afbouw van de corticosteroïden tot stopzetting binnen 15 weken na aanvang van het onderhoudsonderzoek. Tofacitinib werd toegediend als monotherapie (d.w.z. zonder gelijktijdig gebruik van biologische middelen en immuunsuppressiva) voor CU.

In tabel 14 is aanvullende informatie te vinden over de relevante onderzoeksopzet en de kenmerken van de populatie.

**Tabel 14: Klinische fase 3-onderzoeken naar tofacitinib met doses van 5 en 10 mg tweemaal daags bij patiënten met CU**

	<b>OCTAVE Induction 1</b>	<b>OCTAVE Induction 2</b>	<b>OCTAVE Sustain</b>
<b>Behandelingsgroepen (randomisatieverhouding)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg tweemaal daags placebo (4:1)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg tweemaal daags placebo (4:1)</b>	<b>Tofacitinib 5 mg tweemaal daags Tofacitinib 10 mg tweemaal daags placebo (1:1:1)</b>
Aantal geïncludeerde patiënten	598	541	593
Onderzoeksduur	8 weken	8 weken	52 weken
Primair werkzaamheidseindpunt	Remissie	Remissie	Remissie
Belangrijke secundaire werkzaamheidseindpunten	Verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies	Verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies	Verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies  Aanhouden van remissie zonder corticosteroiden bij patiënten in remissie bij aanvang van de behandeling
Eerdere niet-aangeslagen TNFi	51,3%	52,1%	44,7%
Eerdere niet-aangeslagen corticosteroiden	74,9%	71,3%	75,0%
Eerdere niet-aangeslagen immuunsuppressiva	74,1%	69,5%	69,6%
Gebruik van corticosteroiden bij aanvang van de behandeling	45,5%	46,8%	50,3%

Afkortingen: TNFi = tumornecrosefactorremmer; CU = colitis ulcerosa.

Daarnaast werden de veiligheid en werkzaamheid van tofacitinib beoordeeld in een open-label langetermijnnextensieonderzoek (OCTAVE Open). Patiënten die 1 van de inductieonderzoeken (OCTAVE Induction 1 of OCTAVE Induction 2) voltooiden, maar geen klinische respons bereikten of patiënten met een voltooide behandeling of vroegtijdige terugtrekking vanwege niet-aanslaan van de behandeling in het onderhoudsonderzoek (OCTAVE Sustain) kwamen in aanmerking voor OCTAVE Open. Patiënten uit OCTAVE Induction 1 of OCTAVE Induction 2 die na 8 weken geen klinische respons bereikten in OCTAVE Open dienden te stoppen met OCTAVE Open. Bij aanvang van OCTAVE Open was het ook verplicht om de corticosteroiden af te bouwen.

*Werkzaamheidsgegevens van de inductieonderzoeken (OCTAVE Induction 1 en OCTAVE Induction 2)*

Het primaire eindpunt van OCTAVE Induction 1 en OCTAVE Induction 2 was het percentage patiënten in remissie in week 8 en het belangrijke secundaire eindpunt was het percentage patiënten met verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies in week 8. Remissie was gedefinieerd als klinische remissie (een totale Mayo-score  $\leq 2$  zonder individuele subscore  $> 1$ ) en een subscore voor rectale bloeding van 0. Verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies was gedefinieerd als een endoscopische subscore van 0 of 1.

Een significant hoger percentage van de patiënten die werden behandeld met tweemaal daags 10 mg tofacitinib bereikte remissie, een verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies en een



klinische respons in week 8 vergeleken met placebo in beide onderzoeken, zoals weergegeven in tabel 15.

De werkzaamheidsresultaten gebaseerd op de endoscopiebeoordelingen in de onderzoekscentra kwamen overeen met de resultaten gebaseerd op de centrale endoscopiebeoordelingen.

**Tabel 15: Percentage patiënten dat voldeed aan de werkzaamheidseindpunten in week 8 (onderzoek OCTAVE Induction 1 en onderzoek OCTAVE Induction 2)**

Eindpunt	Onderzoek OCTAVE Induction 1			
	Centrale endoscopiebeoordeling		Lokale endoscopiebeoordeling	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg tweemaal daags	Placebo	Tofacitinib 10 mg tweemaal daags
	N=122	N=476	N=122	N=476
Remissie <sup>a</sup>	8,2%	18,5% <sup>‡</sup>	11,5%	24,8% <sup>‡</sup>
Verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies <sup>b</sup>	15,6%	31,3% <sup>†</sup>	23,0%	42,4%*
Normalisatie van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies <sup>c</sup>	1,6%	6,7% <sup>‡</sup>	2,5%	10,9% <sup>‡</sup>
Klinische respons <sup>d</sup>	32,8%	59,9%*	34,4%	60,7%*
Eindpunt	Onderzoek OCTAVE Induction 2			
	Centrale endoscopiebeoordeling		Lokale endoscopiebeoordeling	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg tweemaal daags	Placebo	Tofacitinib 10 mg tweemaal daags
	N=112	N=429	N=112	N=429
Remissie <sup>a</sup>	3,6%	16,6% <sup>†</sup>	5,4%	20,7% <sup>†</sup>
Verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies <sup>b</sup>	11,6%	28,4% <sup>†</sup>	15,2%	36,4%*
Normalisatie van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies <sup>c</sup>	1,8%	7,0% <sup>‡</sup>	0,0%	9,1% <sup>‡</sup>
Klinische respons <sup>d</sup>	28,6%	55,0%*	29,5%	58,0%*

\* p< 0,0001; † p< 0,001; ‡ p< 0,05.

N = aantal patiënten in de analyseset.

a. Primair eindpunt: Remissie was gedefinieerd als klinische remissie (een Mayo-score ≤ 2 zonder individuele subscore > 1) en een subscore voor rectale bloeding van 0.

b. Belangrijk secundair eindpunt: Verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies was gedefinieerd als een endoscopische subscore volgens Mayo van 0 (normaal of inactieve ziekte) of 1 (erytheem, verminderd vasculair patroon).

c. Normalisatie van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies was gedefinieerd als een endoscopische subscore volgens Mayo van 0.

d. Klinische respons was gedefinieerd als een afname ten opzichte van de uitgangswaarde in de Mayo-score van ≥ 3 punten en ≥ 30%, met een bijbehorende afname in de subscore voor rectale bloeding van ≥ 1 punt of absolute subscore voor rectale bloeding van 0 of 1.

In beide subgroepen patiënten met of zonder eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer bereikte een hoger percentage van de patiënten die werden behandeld met tweemaal daags 10 mg tofacitinib een remissie

en een verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies in week 8 vergeleken met placebo. Dit behandelingsverschil was consistent bij de 2 subgroepen (tabel 16).

**Tabel 16. Percentage patiënten dat voldeed aan het primaire eindpunt en de belangrijke secundaire eindpunten in week 8 volgens TNF-remmer-behandelingssubgroepen (onderzoek OCTAVE Induction 1 en onderzoek OCTAVE Induction 2, centrale endoscopiebeoordeling)**

<b>Onderzoek OCTAVE Induction 1</b>		
<b>Eindpunt</b>	<b>Placebo N=122</b>	<b>Tofacitinib 10 mg tweemaal daags N=476</b>
Remissie <sup>a</sup>		
Met eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)
Zonder eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer <sup>b</sup>	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
Verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies <sup>c</sup>		
Met eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)
Zonder eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer <sup>b</sup>	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)
<b>Onderzoek OCTAVE Induction 2</b>		
<b>Eindpunt</b>	<b>Placebo N=112</b>	<b>Tofacitinib 10 mg tweemaal daags N=429</b>
Remissie <sup>a</sup>		
Met eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)
Zonder eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer <sup>b</sup>	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
Verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies <sup>c</sup>		
Met eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)
Zonder eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer <sup>b</sup>	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)

TNF = tumornecrosefactor; N = aantal patiënten in de analyseset.

- a. Remissie was gedefinieerd als klinische remissie (een Mayo-score  $\leq 2$  zonder individuele subscore  $> 1$ ) en een subscore voor rectale bloeding van 0.
- b. Omvatte TNF-remmer-naïeve patiënten
- c. Verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies was gedefinieerd als een endoscopische subscore volgens Mayo van 0 (normaal of inactieve ziekte) of 1 (erytheem, verminderd vasculair patroon).

Reeds in week 2, het vroegste geplande onderzoeksbezoek, en bij elk bezoek daarna, werden significante verschillen waargenomen tussen tweemaal daags 10 mg tofacitinib en placebo in de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor rectale bloeding en stoelgangfrequentie, en gedeeltelijke Mayo-score.

#### *Onderhoud (OCTAVE Sustain)*

Patiënten die 8 weken voltooiden in 1 van de inductieonderzoeken en een klinische respons bereikten, werden opnieuw gerandomiseerd voor OCTAVE Sustain; 179 van de 593 (30,2%) patiënten waren in remissie bij aanvang van OCTAVE Sustain.

Het primaire eindpunt in OCTAVE Sustain was het percentage patiënten in remissie in week 52. De 2 belangrijke secundaire eindpunten waren het percentage patiënten met een verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies in week 52 en het percentage patiënten met aanhouden van

remissie zonder corticosteroïden in week 24 en week 52 bij patiënten in remissie bij aanvang van OCTAVE Sustain.

Een significant hoger percentage patiënten in zowel de behandelingsgroep met tweemaal daags 5 mg tofacitinib als de behandelingsgroep met tweemaal daags 10 mg tofacitinib bereikte de volgende eindpunten in week 52 vergeleken met placebo: remissie, verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies, normalisatie van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies, aanhouden van de klinische respons, remissie bij patiënten in remissie bij aanvang van het onderzoek en aanhouden van remissie zonder corticosteroïden in zowel week 24 als week 52 bij patiënten in remissie bij aanvang van het onderzoek, zoals weergegeven in tabel 17.

**Tabel 17: Percentage patiënten dat voldeed aan de werkzaamheidseindpunten in week 52 (OCTAVE Sustain)**

Eindpunt	Centrale endoscopiebeoordeling			Lokale endoscopiebeoordeling		
	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg tweemaal daags N=198	Tofacitinib 10 mg tweemaal daags N=197	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg tweemaal daags N=198	Tofacitinib 10 mg tweemaal daags N=197
Remissie <sup>a</sup>	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies <sup>b</sup>	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
Normalisatie van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies <sup>c</sup>	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
Aanhouden van de klinische respons <sup>d</sup>	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Remissie bij patiënten in remissie bij aanvang van het onderzoek <sup>a,f</sup>	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Aanhouden van remissie zonder corticosteroïden in zowel week 24 als week 52 bij patiënten in remissie bij aanvang van het onderzoek <sup>e,f</sup>	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Remissie zonder corticosteroïden bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek corticosteroïden innamen <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 voor tofacitinib versus placebo.

N = aantal patiënten in de analyseset.

- a. Remissie was gedefinieerd als klinische remissie (een Mayo-score ≤ 2 zonder individuele subscore > 1) en een subscore voor rectale bloeding van 0.
- b. Verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies was gedefinieerd als een endoscopische subscore volgens Mayo van 0 (normaal of inactieve ziekte) of 1 (erytheem, verminderd vasculair patroon).
- c. Normalisatie van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies was gedefinieerd als een endoscopische subscore volgens Mayo van 0.
- d. Aanhouden van de klinische respons was gedefinieerd als een afname ten opzichte van de uitgangswaarde in de Mayo-score van het inductieonderzoek (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) van ≥ 3 punten en ≥ 30%, met een bijbehorende afname in de subscore voor rectale bloeding van ≥ 1 punt of een subscore voor rectale bloeding van 0 of 1. De patiënten moesten bij aanvang van de behandeling van het onderhoudsonderzoek OCTAVE Sustain een klinische respons hebben.
- e. Aanhouden van remissie zonder corticosteroïden was gedefinieerd als zijnde in remissie en geen corticosteroïden innemen gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan het bezoek in zowel week 24 als week 52.

<sup>f</sup>. N=59 voor placebo, N=65 voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib, N=55 voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib.

<sup>g</sup>. N=101 voor placebo, N=101 voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib, N=87 voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib.

In beide subgroepen patiënten met of zonder eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer bereikte een hoger percentage van de patiënten die werden behandeld met tweemaal daags 5 mg tofacitinib of tweemaal daags 10 mg tofacitinib de volgende eindpunten in week 52 van OCTAVE Sustain vergeleken met placebo: remissie, verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies of aanhouden van remissie zonder corticosteroïden in zowel week 24 als week 52 bij patiënten in remissie bij aanvang van het onderzoek (tabel 18). Dit behandelingsverschil ten opzichte van placebo was vergelijkbaar bij tweemaal daags 5 mg tofacitinib en tweemaal daags 10 mg tofacitinib in de subgroep patiënten zonder eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer. In de subgroep patiënten met eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer was het waargenomen behandelingsverschil ten opzichte van placebo numeriek groter voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib dan voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib met 9,7 tot 16,7 procentpunten voor het primaire eindpunt en de belangrijke secundaire eindpunten.

**Tabel 18: Percentage patiënten dat voldeed aan het primaire eindpunt en de belangrijke secundaire eindpunten in week 52 volgens TNF-remmer-behandelingssubgroepen (OCTAVE Sustain, centrale endoscopiebeoordeling)**

Eindpunt	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg tweemaal daags N=198	Tofacitinib 10 mg tweemaal daags N=197
<b>Remissie<sup>a</sup></b>			
Met eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Zonder eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer <sup>b</sup>	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
<b>Verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies<sup>c</sup></b>			
Met eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
Zonder eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer <sup>b</sup>	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)
<b>Aanhouden van remissie zonder corticosteroïden in zowel week 24 als week 52 bij patiënten in remissie bij aanvang van het onderzoek<sup>d</sup></b>			
Met eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)
Zonder eerdere niet-aangeslagen TNF-remmer <sup>b</sup>	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)

TNF = tumornecrosefactor; N = aantal patiënten in de analyseset.

<sup>a</sup>. Remissie was gedefinieerd als klinische remissie (een Mayo-score  $\leq 2$  zonder individuele subscore  $> 1$ ) en een subscore voor rectale bloeding van 0.

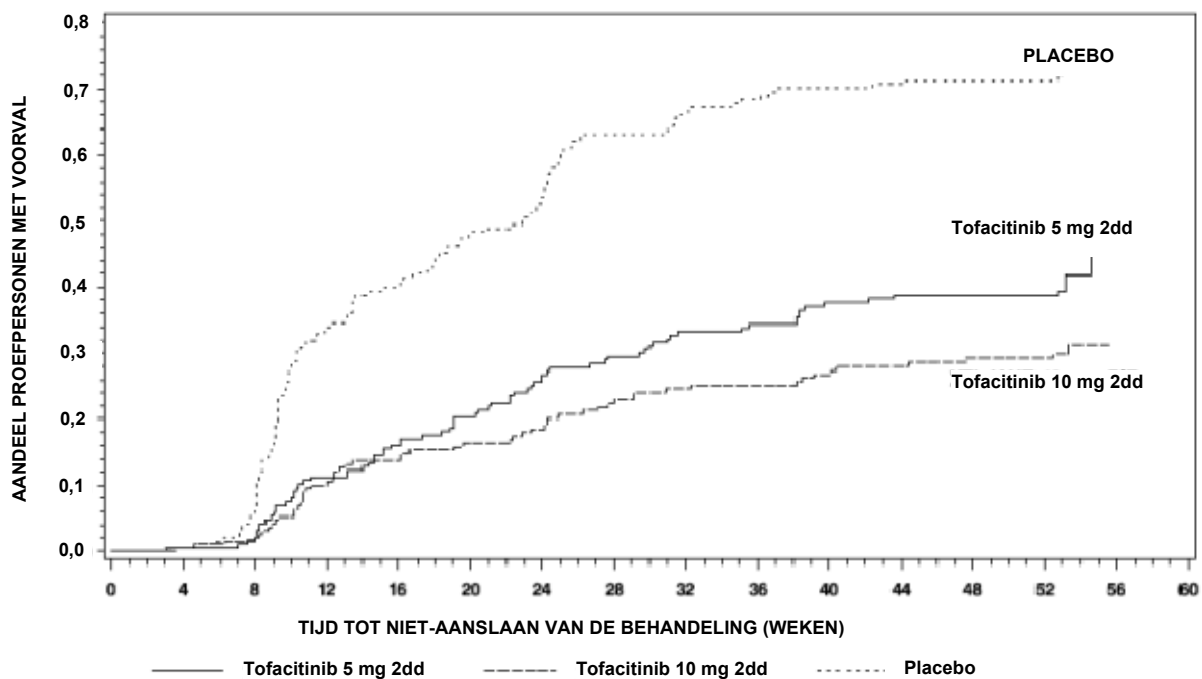
<sup>b</sup>. Omvatte TNF-remmer-naïeve patiënten.

<sup>c</sup>. Verbetering van het endoscopische uiterlijk van het slijmvlies was gedefinieerd als een endoscopische subscore volgens Mayo van 0 (normaal of inactieve ziekte) of 1 (erytheem, verminderd vasculair patroon).

<sup>d</sup>. Aanhouden van remissie zonder corticosteroïden was gedefinieerd als zijnde in remissie en geen corticosteroïden innemen gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan het bezoek in zowel week 24 als week 52.

Het percentage patiënten in beide tofacitinib-groepen bij wie de behandeling niet aansloeg, was lager dan bij placebo op elk tijdstip al in week 8, het eerste tijdstip waarop niet-aanslaan van de behandeling werd beoordeeld, zoals weergegeven in figuur 2.

**Figuur 2. Tijd tot niet-aanslaan van de behandeling in onderhoudsonderzoek OCTAVE Sustain (Kaplan-Meier-curves)**



$p < 0,0001$  voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib versus placebo.

$p < 0,0001$  voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib versus placebo.

2dd = tweemaal daags.

Niet-aanslaan van de behandeling was gedefinieerd als een toename van de Mayo-score van  $\geq 3$  punten ten opzichte van de uitgangswaarde bij het onderhoudsonderzoek, vergezeld gaand van een toename in de subscore voor rectale bloeding van  $\geq 1$  punt en een toename van de endoscopische subscore van  $\geq 1$  punt, wat een absolute endoscopische subscore van  $\geq 2$  opleverde na een minimale behandelingsduur van 8 weken in het onderzoek.

#### Gezondheidsgerelateerde uitkomsten en uitkomsten met betrekking tot kwaliteit van leven

Tweemaal daags 10 mg tofacitinib vertoonde een grotere verbetering ten opzichte van de uitgangswaarden dan placebo in de scores van de samenvatting van de lichamelijke componenten (PCS, *Physical Component Summary*) en de samenvatting van de geestelijke componenten (MCS, *Mental Component Summary*) en in alle 8 domeinen van de SF-36 in de inductieonderzoeken (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). In het onderhoudsonderzoek (OCTAVE Sustain) vertoonde tweemaal daags 5 mg tofacitinib of tweemaal daags 10 mg tofacitinib een grotere mate van aanhouden van verbetering dan placebo in de PCS- en MCS-scores en in alle 8 domeinen van de SF-36 in week 24 en week 52.

Tweemaal daags 10 mg tofacitinib vertoonde een grotere verbetering ten opzichte van de uitgangswaarden dan placebo in week 8 in de totale score en alle 4 domeinscores van de *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) (darmsymptomen, systemische functie, emotionele functie en sociale functie) in de inductieonderzoeken (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). In het onderhoudsonderzoek (OCTAVE Sustain) vertoonde tweemaal daags 5 mg tofacitinib of tweemaal daags 10 mg tofacitinib een grotere mate van aanhouden van verbetering dan placebo in de totale score en alle 4 domeinscores van de IBDQ in week 24 en week 52.

Verbeteringen werden ook waargenomen in de EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) en verschillende domeinen van de *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI-UC)-vragenlijst in zowel de inductie- als de onderhoudsonderzoeken vergeleken met placebo.

### Open-label extensieonderzoek (OCTAVE Open)

Patiënten die geen klinische respons bereikten in een van de inductieonderzoeken (OCTAVE Induction 1 of OCTAVE Induction 2) na 8 weken tweemaal daags 10 mg tofacitinib, mochten deelnemen aan een open-label extensieonderzoek (OCTAVE Open). Na 8 extra weken tweemaal daags 10 mg tofacitinib in OCTAVE Open bereikte 53% (154/293) van de patiënten een klinische respons en bereikte 14% (42/293) van de patiënten een remissie.

Patiënten die een klinische respons bereikten in 1 van de inductieonderzoeken (OCTAVE Induction 1 of OCTAVE Induction 2) met tweemaal daags 10 mg tofacitinib, maar bij wie de behandeling niet meer werkte nadat hun dosis werd verlaagd naar tweemaal daags 5 mg tofacitinib of na onderbreking van de behandeling in OCTAVE Sustain (d.w.z. waren gerandomiseerd naar placebo), kregen in OCTAVE Open een verhoging van hun dosis naar tweemaal daags 10 mg tofacitinib. Na 8 weken tweemaal daags 10 mg tofacitinib in OCTAVE Open werd een remissie bereikt bij 35% (20/58) van de patiënten die tweemaal daags 5 mg tofacitinib kregen in OCTAVE Sustain en bij 40% (40/99) van de patiënten met een dosisonderbreking in OCTAVE Sustain. In maand 12 in OCTAVE Open bereikte respectievelijk 52% (25/48) en 45% (37/83) van deze patiënten een remissie.

Bovendien bleef in maand 12 van onderzoek OCTAVE Open 74% (48/65) van de patiënten die een remissie bereikten aan het einde van onderzoek OCTAVE Sustain met tweemaal daags 5 mg tofacitinib of tweemaal daags 10 mg tofacitinib, in remissie met tweemaal daags 5 mg tofacitinib.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tofacitinib in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis en met colitis ulcerosa (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Het PK-profiel van tofacitinib wordt gekenmerkt door snelle absorptie (maximale plasmaconcentraties worden bereikt binnen 0,5-1 uur), snelle eliminatie (halfwaardetijd van ongeveer 3 uur) en dosisevenredige stijgingen in systemische blootstelling. Steady-state concentraties worden bereikt in 24-48 uur met een verwaarloosbare accumulatie na tweemaal daagse toediening.

### Absorptie en distributie

Tofacitinib wordt goed geabsorbeerd, met een orale biologische beschikbaarheid van 74%. Gelijktijdige toediening van tofacitinib met een vetrijke maaltijd leidde niet tot veranderingen in de AUC, terwijl de  $C_{max}$  werd verlaagd met 32%. In klinische onderzoeken werd tofacitinib toegediend zonder rekening te houden met de maaltijden.

Na intraveneuze toediening is het distributievolume 87 l. Ongeveer 40% van de circulerende tofacitinib is gebonden aan plasma-eiwitten. Tofacitinib bindt voornamelijk aan albumine en lijkt niet te binden aan  $\alpha$ 1-zuur-glycoproteïne. Tofacitinib wordt gelijkmatig over rode bloedcellen en plasma verdeeld.

### Biotransformatie en eliminatie

De klarringsmechanismen voor tofacitinib zijn ongeveer 70% levermetabolisme en 30% uitscheiding via de nieren van het oorspronkelijke geneesmiddel. De biotransformatie van tofacitinib wordt hoofdzakelijk gemedieerd door CYP3A4 met een geringe bijdrage van CYP2C19. In een humaan onderzoek met radiolabeling was meer dan 65% van de totale circulerende radioactiviteit toe te schrijven aan de onveranderde werkzame stof, en de resterende 35% aan 8 metabolieten, die elk verantwoordelijk waren voor minder dan 8% van de totale radioactiviteit. Alle metabolieten zijn waargenomen bij diersoorten en zijn naar verwachting 10 keer minder krachtig voor JAK1/3-remming dan tofacitinib. Er zijn geen aanwijzingen voor stereoconversie bij humane monsters waargenomen. De farmacologische activiteit van tofacitinib wordt toegeschreven aan het oorspronkelijke

geneesmiddel. Tofacitinib is geen remmer of inductor van CYP's (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4) en is geen remmer van UGT's (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7). *In vitro* is tofacitinib een substraat voor MDR1, maar niet voor het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP), voor OATP1B1/1B3 of voor OCT1/2 en het is geen remmer van MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 of MRP bij klinisch relevante concentraties.

### Farmacokinetiek bij patiënten

De enzymactiviteit van CYP-enzymen is bij RA-patiënten verminderd door chronische ontsteking. Bij RA-patiënten varieert de orale klaring van tofacitinib niet met de tijd, wat erop wijst dat behandeling met tofacitinib de activiteit van CYP-enzymen niet normaliseert.

Farmacokinetische populatieanalyse bij RA-patiënten heeft uitgewezen dat systemische blootstelling (AUC) van tofacitinib bij de uiterste lichaamsgewichten (40 kg, 140 kg) vergelijkbaar (binnen 5%) is met die van een patiënt van 70 kg. Bij oudere patiënten van 80 jaar was de AUC naar schatting minder dan 5% groter dan bij de gemiddelde leeftijd van 55 jaar. Vrouwen hadden naar schatting een 7% kleinere AUC dan mannen. De beschikbare gegevens hebben ook aangetoond dat er geen grote verschillen in de AUC van tofacitinib tussen blanke, zwarte en Aziatische patiënten zijn. Er werd bij benadering een lineair verband tussen lichaamsgewicht en distributievolume waargenomen, wat leidde tot hogere piek ( $C_{max}$ ) en lagere dal ( $C_{min}$ )-concentraties bij lichtere patiënten. Dit verschil wordt echter niet als klinisch relevant beschouwd. De variabiliteit tussen proefpersonen (procentuele variatiecoëfficiënt) in de AUC van tofacitinib is naar schatting ongeveer 27%.

De resultaten van de farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met actieve PsA of matige tot ernstige CU kwamen overeen met de resultaten bij patiënten met RA.

### Nierinsufficiëntie

Proefpersonen met lichte (creatinineklaring 50–80 ml/min), matige (creatinineklaring 30–49 ml/min) en ernstige (creatinineklaring < 30 ml/min) nierinsufficiëntie hadden een respectievelijk 37%, 43% en 123% grotere AUC dan proefpersonen met een normale nierfunctie (zie rubriek 4.2). Bij proefpersonen met nierfalen (ESRD) was de bijdrage van dialyse aan de totale klaring van tofacitinib relatief klein. Na een enkelvoudige dosis van 10 mg was de gemiddelde AUC bij proefpersonen met ESRD, gebaseerd op de concentraties gemeten op een dag zonder dialyse, ongeveer 40% (90% betrouwbaarheidsintervallen: 1,5-95%) groter dan bij proefpersonen met een normale nierfunctie. In klinische onderzoeken werd tofacitinib niet beoordeeld bij patiënten met uitgangswaarden voor de creatinineklaring (geschat met de Cockcroft-Gault-formule) van minder dan 40 ml/min (zie rubriek 4.2).

### Leverinsufficiëntie

Proefpersonen met lichte (Child-Pugh A) en matige (Child-Pugh B) leverinsufficiëntie hadden een respectievelijk 3% en 65% grotere AUC dan proefpersonen met een normale leverfunctie. In klinische onderzoeken werd tofacitinib niet beoordeeld bij proefpersonen met ernstige (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4) of bij patiënten die positief testten op hepatitis B of C.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In niet-klinische onderzoeken werden effecten waargenomen op het immuunsysteem en het hematopoëtische systeem die werden toegeschreven aan de farmacologische eigenschappen (JAK-remming) van tofacitinib. Bij klinisch relevante doses werden secundaire effecten van immuunsuppressie, zoals bacteriële en virale infecties en lymfoom, waargenomen. Lymfoom werd gezien bij 3 van de 8 volwassen apen bij een blootstelling van 6 of 3 keer de klinische blootstelling aan tofacitinib (ongebonden AUC bij mensen bij een dosis van tweemaal daags 5 mg of 10 mg) en 0 van de 14 juveniele apen bij een blootstelling van 5 of 2,5 keer de klinische blootstelling van tweemaal daags 5 mg of 10 mg. De blootstelling bij apen bij het *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL, hoogste concentratie zonder waarneembaar effect) voor de lymfomen was ongeveer 1 of 0,5 keer het

klinische blootstellingsniveau van tweemaal daags 5 mg of 10 mg`. Andere bevindingen bij doses hoger dan de blootstelling bij de mens waren effecten op de lever en het maagdarmsstelsel.

Tofacitinib is niet mutageen of genotoxisch, gebaseerd op de resultaten van een reeks *in-vitro*- en *in-vivo*-testen voor genmutaties en chromosomale afwijkingen.

Het carcinogene potentieel van tofacitinib werd beoordeeld in een 6 maanden durend carcinogeniciteitsonderzoek bij rasH2-transgene muizen en een 2 jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten. Tofacitinib was niet carcinogeen bij muizen bij blootstellingen van maximaal 38 of 19 keer het klinische blootstellingsniveau van tweemaal daags 5 mg of 10 mg. Benigne testiculaire interstitiële (Leydig-) celtumoren werden waargenomen bij ratten: benigne Leydig-celtumoren bij ratten worden niet in verband gebracht met een risico op Leydig-celtumoren bij de mens. Hibernomen (maligniteit van bruin vetweefsel) werden waargenomen bij vrouwelijke ratten bij blootstellingen hoger dan of gelijk aan 83 of 41 keer het klinische blootstellingsniveau van tweemaal daags 5 mg of 10 mg. Benigne thymomen werden waargenomen bij vrouwelijke ratten bij 187 of 94 keer het klinische blootstellingsniveau van tweemaal daags 5 mg of 10 mg.

Er is aangetoond dat tofacitinib teratogeen is bij ratten en konijnen en dat tofacitinib bij ratten effecten heeft op de vrouwelijke vruchtbaarheid (verminderd drachtigheidspercentage; afname van de aantallen corpora lutea, implantatieplaatsen en levensvatbare foetussen; en een toename van vroege resorpties), het werpen en de peri-/postnatale ontwikkeling. Tofacitinib had geen effecten op de mannelijke vruchtbaarheid bij ratten, de beweeglijkheid van het sperma of de spermac concentratie. Tofacitinib werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten in concentraties van ongeveer 2 keer de concentratie in het serum van 1 tot 8 uur na de dosis.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

microkristallijne cellulose  
lactose-monohydraat  
natriumcroscarmellose  
magnesiumstearaat

#### Filmomhulling

hypromellose 6 cP (E464)  
titaandioxide (E171)  
lactose-monohydraat  
macrogol 3350  
triacetine (E1518)  
FD&C blauw #2/indigokarmijn aluminiumlak (E132) (alleen sterkte van 10 mg)  
FD&C blauw #1/briljantblauw FCF aluminiumlak (E133) (alleen sterkte van 10 mg)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.



#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke fles en/of blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

##### XELJANZ 5 mg filmomhulde tabletten

HDPE-flessen met silicagel als droogmiddel en kindveilige doppen met 60 of 180 filmomhulde tabletten.

Aluminiumfolie/PVC blisterverpakkingen met een onderlaag van aluminiumfolie met 14 filmomhulde tabletten. Elke verpakking bevat 56, 112 of 182 filmomhulde tabletten.

##### XELJANZ 10 mg filmomhulde tabletten

HDPE-flessen met silicagel als droogmiddel en kindveilige doppen met 60 of 180 filmomhulde tabletten.

Aluminiumfolie/PVC blisterverpakkingen met een onderlaag van aluminiumfolie met 14 filmomhulde tabletten. Elke verpakking bevat 56, 112 of 182 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 maart 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Duitsland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient, voordat XELJANZ op de markt komt in ieder lidstaat, de inhoud en het format van het voorlichtingsprogramma, inclusief wijze van communicatie, manier van distributie en andere aspecten van het programma, met de bevoegde nationale instantie af te stemmen.

Het belangrijkste doel van het programma is het vergroten van de bewustwording over de risico's van het geneesmiddel, met name met betrekking tot ernstige infecties, herpes zoster, tuberculose (tbc) en andere opportunistische infecties, maligniteit, gastro-intestinale perforaties, interstitiële longziekte en afwijkende laboratoriumwaarden.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in iedere lidstaat waar XELJANZ op de markt is alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers van wie verwacht wordt dat ze XELJANZ voorschrijven of gebruiken toegang hebben tot/voorzien worden van de volgende voorlichtingsmaterialen:

- Educatief materiaal voor artsen
- Informatiemateriaal voor patiënten
  
- **Het educatief materiaal voor artsen** dient te bevatten:
  - Samenvatting van de productkenmerken
  - Informatiebrochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
  - Checklijst voor voorschrijvers
  - Patiëntenwaarschuingskaart
  - Referentie naar de website met het voorlichtingsmateriaal en de patiëntenwaarschuingskaart
  
- **De informatie brochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg** dient de volgende belangrijke onderdelen te bevatten:
  - Relevante informatie betreffende de veiligheidsbezwaren die in het aRMM geadresseerd worden (bijv. ernst, hevigheid, frequentie, tijd tot ontstaan, reversibiliteit van de bijwerking zoals van toepassing)
  - Details van de populatie die een hoger risico loopt op het veiligheidsbezwaar zoals geadresseerd in het aRMM (namelijk contra-indicaties, risicofactoren, toegenomen risico's door interacties met bepaalde geneesmiddelen)
  - Details hoe het veiligheidsbezwaar zoals geadresseerd in het aRMM geminimaliseerd kan worden door geschikte controle en beleid (namelijk wat te doen, wat niet te doen en wie naar verwachting vooral getroffen wordt volgens de verschillende scenario's, zoals wanneer het voorschrijven/innemen te beperken of stop te zetten, hoe het geneesmiddel toe te dienen, wanneer de dosering te verhogen/verlagen op geleide van laboratoriumwaarden, tekenen en symptomen)
  - Belangrijke boodschap die overgebracht dient te worden bij het begeleiden van patiënten
  - Instructies hoe om te gaan met mogelijke bijwerkingen
  - Informatie over de registers BSRBR, ARTIS, RABBIT en BIODABASER en UC en het belang om een bijdrage hieraan te leveren
  
- **De checklijst voor voorschrijvers** dient de volgende belangrijke boodschappen te bevatten:
  - Lijst van testen die uitgevoerd dienen te worden tijdens de initiële screening van de patiënt
  - Immunisaties die uitgevoerd dienen te zijn alvorens de behandeling start
  - Relevante co-morbiditeiten waarvoor voorzichtigheid dient te worden betracht als XELJANZ wordt gegeven en aandoeningen waarbij XELJANZ niet dient te worden gegeven
  - Lijst van gelijktijdig gegeven geneesmiddelen die niet verenigbaar zijn met de behandeling met XELJANZ
  - De noodzaak om met patiënten de risico's te bespreken die geassocieerd zijn met het gebruik van XELJANZ, met name met betrekking tot infecties, herpes zoster, tuberculose (tbc) en andere opportunistische infecties, maligniteit, gastro-intestinale perforaties, interstitiële longziekte en afwijkende laboratoriumwaarden
  - De noodzaak om tekenen en symptomen en afwijkende laboratoriumwaarden te controleren om vroegtijdig de bovengenoemde risico's op te sporen
  
- **De patiëntenwaarschuingskaart** dient de volgende belangrijke boodschappen te bevatten:
  - Een waarschuwingsbericht voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt op enig moment behandelen, waaronder noodsituaties, dat de patiënt XELJANZ gebruikt
  - Dat de behandeling met XELJANZ het risico op infecties en niet-melanome huidkanker kan vergroten
  - Dat patiënten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen te informeren als ze van plan zijn een vaccinatie te krijgen of zwanger te worden

- Tekenen en symptomen van het volgende veiligheidsbezwaar en wanneer contact op te nemen met een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg:
  - infecties; herpes zoster reactivering, niet-melanome huidkanker, transferasestijging en kans op geneesmiddel-geïnduceerde leverbeschadiging, gastro-intestinale perforatie, interstitiële longziekte; toegenomen immuunsuppressie bij gelijktijdig gebruik met biologische middelen en immunosuppressiva, waaronder middelen die B-lymfocytendepletie veroorzaken; toegenomen risico op bijwerkingen wanneer XELJANZ gelijktijdig gebruikt wordt met methotrexaat; toegenomen blootstelling aan XELJANZ wanneer het gelijktijdig gebruikt wordt met CYP3A4- en CYP2C19-remmers, effecten op zwangerschap en foetus, gebruik tijdens borstvoeding, effect op vaccinatie-werkzaamheid en het gebruik van levende/verzwakte vaccins
- Contactgegevens van de voorschrijver
- **De centrale website** dient het volgende te bevatten:
  - Het digitale voorlichtingsmateriaal
  - De digitale patiëntenwaarschuwingskaart
- **Het informatiemateriaal voor patiënten** dient te bevatten:
  - De bijsluiter
  - De patiëntenwaarschuwingskaart

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VOOR 5 MG BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

XELJANZ 5 mg filmomhulde tabletten  
tofacitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 5 mg tofacitinib (als tofacitinibcitraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

56 filmomhulde tabletten  
112 filmomhulde tabletten  
182 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1178/003 56 filmomhulde tabletten  
EU/1/17/1178/004 182 filmomhulde tabletten  
EU/1/17/1178/014 112 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

XELJANZ 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING VOOR 5 MG TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

XELJANZ 5 mg tabletten  
tofacitinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

ma., di., woe., don., vrij., zat., zon.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**ETIKET VOOR 5 MG PRIMAIRE VERPAKKING FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

XELJANZ 5 mg filmomhulde tabletten  
tofacitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 5 mg tofacitinib (als tofacitinibcitraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 filmomhulde tabletten  
180 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1178/001 60 filmomhulde tabletten  
EU/1/17/1178/002 180 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

XELJANZ 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VOOR 10 MG BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

XELJANZ 10 mg filmomhulde tabletten  
tofacitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 10 mg tofacitinib (als tofacitinibcitraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

56 filmomhulde tabletten  
112 filmomhulde tabletten  
182 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1178/007 56 filmomhulde tabletten  
EU/1/17/1178/008 112 filmomhulde tabletten  
EU/1/17/1178/009 182 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

XELJANZ 10 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING VOOR 10 MG TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

XELJANZ 10 mg tabletten  
tofacitinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

ma., di., woe., don., vrij., zat., zon.



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**ETIKET VOOR 10 MG PRIMAIRE VERPAKKING FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

XELJANZ 10 mg filmomhulde tabletten  
tofacitinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 10 mg tofacitinib (als tofacitinibcitraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 filmomhulde tabletten  
180 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1178/005 60 filmomhulde tabletten  
EU/1/17/1178/006 180 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

XELJANZ 10 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **XELJANZ 5 mg filmomhulde tabletten XELJANZ 10 mg filmomhulde tabletten tofacitinib**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Naast deze bijsluiter zal uw arts u ook een patiëntenwaarschuwingskaart geven, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat waarvan u op de hoogte moet zijn voordat u XELJANZ krijgt en tijdens de behandeling met XELJANZ. Houd deze patiëntenwaarschuwingskaart altijd bij u.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is XELJANZ en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is XELJANZ en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

XELJANZ is een geneesmiddel dat de werkzame stof tofacitinib bevat.

XELJANZ wordt gebruikt voor de behandeling van de volgende ontstekingsziekten:

- reumatoïde artritis
- arthritis psoriatica
- colitis ulcerosa

##### **Reumatoïde artritis**

XELJANZ wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, een langdurige ziekte die vooral pijn en zwelling van uw gewrichten veroorzaakt.

XELJANZ wordt samen met methotrexaat gebruikt wanneer een eerdere behandeling van reumatoïde artritis niet voldoende was of niet goed werd verdragen. XELJANZ kan ook alleen worden ingenomen wanneer een behandeling met methotrexaat niet wordt verdragen of niet wordt geadviseerd.

Het is aangetoond dat XELJANZ pijn en zwelling van de gewrichten vermindert en het vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren verbetert, wanneer het alleen gegeven wordt of samen met methotrexaat.

##### **Arthritis psoriatica**

XELJANZ wordt gebruikt voor de behandeling van een aandoening die arthritis psoriatica wordt genoemd. Deze aandoening is een ontstekingsziekte van de gewrichten, die vaak gepaard gaat met

psoriasis. Als u actieve arthritis psoriatica heeft, krijgt u eerst een ander geneesmiddel om uw arthritis psoriatica te behandelen. Als u niet goed genoeg reageert of het geneesmiddel niet verdraagt, kunt u XELJANZ krijgen om de verschijnselen en symptomen van actieve arthritis psoriatica te verminderen en uw vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren te verbeteren.

XELJANZ wordt samen met methotrexaat gebruikt om volwassen patiënten met actieve arthritis psoriatica te behandelen.

### **Colitis ulcerosa**

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de dikke darm. XELJANZ wordt gebruikt om de tekenen en symptomen van colitis ulcerosa te verminderen wanneer u niet goed genoeg reageerde op eerdere behandeling voor colitis ulcerosa of deze niet verdroeg.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige infectie, zoals een infectie van de bloedbaan of actieve tuberculose.
- Er is u verteld dat u ernstige leverproblemen heeft, waaronder littekenvorming in de lever (cirrose).
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

Als u twijfelt over de informatie die hierboven gegeven wordt, neem dan contact op met uw arts.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u denkt dat u een infectie heeft of als u verschijnselen van een infectie heeft zoals koorts, zweten, koude rillingen, spierpijn, hoesten, kortademigheid, nieuw slijm of verandering in slijm, gewichtsverlies, warme of rode of pijnlijke huid of pijnlijke plekken op uw lichaam, moeite met of pijn bij het slikken, diarree of maagpijn, brandend gevoel tijdens het plassen of vaker plassen dan normaal, erg moe voelen.
- als u een aandoening heeft waarbij uw kans op een infectie is verhoogd (bijv. diabetes, hiv/aids of een zwak immuunsysteem).
- als u wat voor soort infectie dan ook heeft, wordt behandeld voor een infectie, of als u steeds terugkerende infecties heeft. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zich niet goed voelt. XELJANZ kan het vermogen van uw lichaam om op infecties te reageren verminderen en een bestaande infectie verergeren, of de kans op een nieuwe infectie verhogen.
- als u tuberculose heeft of in het verleden heeft gehad, of als u in nauw contact bent geweest met iemand met tuberculose. Uw arts zal u testen op tuberculose voordat de behandeling met XELJANZ wordt gestart en kan u tijdens de behandeling opnieuw testen.
- als u een chronische longziekte heeft.
- als u leverproblemen heeft.
- als u hepatitis B of hepatitis C heeft of heeft gehad (leverontsteking veroorzaakt door virussen). Het virus kan actief worden terwijl u XELJANZ inneemt. Uw arts kan uw bloed testen op hepatitis voordat u begint met de behandeling met XELJANZ en tijdens uw behandeling met XELJANZ.
- als u ooit een vorm van kanker heeft gehad. XELJANZ kan uw kans op bepaalde typen kanker verhogen. Lymfomen en andere typen kanker (zoals longkanker, borstkanker, melanoom, prostaatkanker en alvleesklierkanker) zijn gemeld bij patiënten die met XELJANZ zijn behandeld. Als er bij u kanker ontwikkelt tijdens de behandeling met XELJANZ zal uw arts beoordelen of de XELJANZ-behandeling gestopt moet worden.
- als u een verhoogd risico loopt op het ontwikkelen van huidkanker kan uw arts u aanraden om regelmatig huidonderzoeken uit te laten voeren tijdens de behandeling met XELJANZ.
- als u diverticulitis (een bepaald soort ontsteking van de dikke darm) of zweren in uw maag of darmen heeft gehad (zie rubriek 4).

- als u nierproblemen heeft.
- als u van plan bent u te laten inenten, vertel dat dan aan uw arts. Bepaalde soorten vaccins mogen niet worden gegeven als u XELJANZ inneemt. Voordat u met XELJANZ begint, moet u alle aanbevolen vaccins hebben gekregen. Uw arts zal beslissen of u tegen herpes zoster ingeënt moet worden.
- als u hartproblemen, een hoge bloeddruk of een hoog cholesterolgehalte heeft.

#### Aanvullende controletesten

Uw arts moet bloedtesten laten uitvoeren voordat u XELJANZ begint in te nemen, na 4 tot 8 weken behandeling en daarna om de 3 maanden, om te bepalen of u een laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen of lymfocyten) of te weinig rode bloedcellen in het bloed (anemie = bloedarmoede) heeft.

U mag geen XELJANZ krijgen als uw aantal witte bloedcellen (neutrofielen of lymfocyten) of uw aantal rode bloedcellen te laag is. Indien nodig, kan uw arts uw behandeling met XELJANZ onderbreken om het risico op infectie (aantal witte bloedcellen) of anemie (aantal rode bloedcellen) te verminderen.

Uw arts kan ook andere testen uitvoeren, bijvoorbeeld om het cholesterolgehalte in uw bloed of de gezondheid van uw lever te controleren. Acht weken nadat u begonnen bent met XELJANZ moet uw arts uw cholesterolgehalte testen. Uw arts moet ook regelmatig levertesten uitvoeren.

#### **Ouderen**

Bij patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder komen vaker infecties voor. Vertel het uw arts meteen als u tekenen of symptomen van infecties opmerkt.

#### **Aziatische patiënten**

Bij Japanse en Koreaanse patiënten komt vaker gordelroos voor. Vertel het uw arts als u pijnlijke blaren op uw huid opmerkt.

U kunt ook een grotere kans op bepaalde longproblemen hebben. Vertel het uw arts als u ademhalingsmoeilijkheden opmerkt.

#### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

XELJANZ wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen of jongeren tot 18 jaar. De veiligheid en voordelen van XELJANZ bij kinderen of jongeren zijn nog niet vastgesteld.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast XELJANZ nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

XELJANZ kan in combinatie met methotrexaat of soms alleen worden gebruikt als het wordt gebruikt om reumatoïde artritis te behandelen. Over het algemeen werden minder bijwerkingen gezien als XELJANZ alleen werd gebruikt bij reumatoïde artritis.

Sommige geneesmiddelen moeten niet samen met XELJANZ worden gebruikt. Als ze samen met XELJANZ worden gebruikt, kan het gehalte van XELJANZ in uw lichaam veranderen en moet de dosis van XELJANZ misschien worden aangepast. Vertel het uw arts als u geneesmiddelen gebruikt (ingenomen via de mond) die een van de volgende werkzame stoffen bevatten:

- antibiotica zoals claritromycine en rifampicine, gebruikt om bacteriële infecties te behandelen
- fluconazol, ketoconazol, clotrimazol, itraconazol en voriconazol, gebruikt om schimmelinfecties te behandelen

XELJANZ wordt niet aanbevolen voor gebruik met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken, waaronder zogeheten gerichte biologische (antilichaam) therapieën, zoals die de

boodschappermolecuul tumornecrosefactor onderdrukken, interleukine-17, interleukine-12/interleukine-23, anti-integrines en sterke chemische immunosuppressiva (geneesmiddelen die de werking van het afweersysteem tijdelijk verminderen), waaronder azathioprine, mercaptopurine, ciclosporine en tacrolimus. Gebruik van XELJANZ samen met deze geneesmiddelen kan uw kans op bijwerkingen, waaronder infecties, verhogen.

Ernstige infecties kunnen vaker optreden bij mensen die ook corticosteroïden (bijv. prednison) gebruiken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken tijdens uw behandeling met XELJANZ en gedurende minimaal 4 weken na de laatste dosis.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. XELJANZ mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger raakt terwijl u XELJANZ inneemt.

Als u XELJANZ inneemt en borstvoeding geeft, moet u stoppen met de borstvoeding totdat u met uw arts heeft overlegd over stoppen met de behandeling met XELJANZ.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

XELJANZ heeft geen of een verwaarloosbaar effect op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te bedienen.

### **XELJANZ bevat lactose**

XELJANZ 5 mg filmomhulde tablet bevat ongeveer 59 mg lactose in elke tablet en XELJANZ 10 mg filmomhulde tablet bevat ongeveer 119 mg lactose in elke tablet. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Dit geneesmiddel wordt u verstrekt door en onder toezicht van een gespecialiseerde arts die weet hoe uw aandoening moet worden behandeld.

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Reumatoïde artritis**

- De aanbevolen dosering is tweemaal daags 5 mg.

### **Arthritis psoriatica**

- De aanbevolen dosering is tweemaal daags 5 mg.

### **Colitis ulcerosa**

- De aanbevolen dosering is tweemaal daags 10 mg gedurende 8 weken, gevolgd door tweemaal daags 5 mg.
- Uw arts kan beslissen de eerste behandeling met tweemaal daags 10 mg te verlengen met 8 extra weken (16 weken in totaal), gevolgd door tweemaal daags 5 mg.
- Uw arts kan beslissen de behandeling met XELJANZ te stoppen als XELJANZ bij u niet binnen 16 weken werkt.
- Voor patiënten die eerder biologische geneesmiddelen hebben genomen om colitis ulcerosa te behandelen (zoals geneesmiddelen die de activiteit van tumornecrosefactor in het lichaam blokkeren) en bij wie deze geneesmiddelen niet werkten, kan de arts beslissen tweemaal daags 10 mg te blijven geven. Uw arts zal het u laten weten als dit bij u van toepassing is.

- Als de onderhoudsbehandeling met tweemaal daags 5 mg XELJANZ bij u niet werkte, kan uw arts beslissen om de dosis te verhogen naar tweemaal daags 10 mg.
- Als uw behandeling werd onderbroken, kan uw arts beslissen uw behandeling opnieuw te starten.

Probeer uw tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen (één tablet in de ochtend en één tablet in de avond).

Uw arts kan de dosis verlagen als u lever- of nierproblemen heeft of als aan u bepaalde andere geneesmiddelen zijn voorgeschreven. Uw arts kan de behandeling tijdelijk of blijvend stoppen als bloedtesten lage aantallen witte bloedcellen of rode bloedcellen laten zien.

XELJANZ is voor oraal (via de mond) gebruik. U kunt XELJANZ met of zonder voedsel innemen.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel tabletten heeft ingenomen, vertel dat dan **onmiddellijk** aan uw arts of apotheker.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. Neem uw volgende tablet op het eerstvolgende gebruikelijke moment en ga verder zoals u eerder deed.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

U moet niet stoppen met het innemen van XELJANZ zonder dat eerst met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en medische hulp behoeven.

#### **Mogelijke ernstige bijwerkingen**

In zeldzame gevallen kan een infectie levensbedreigend zijn.

**Als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt, vertel het dan meteen aan uw arts.**

#### **Tekenen van ernstige infecties (vaak) zijn onder andere:**

- koorts en koude rillingen
- hoesten
- blaren op de huid
- maagpijn
- hardnekkige hoofdpijn

#### **Tekenen van allergische reacties (zelden) zijn onder andere:**

- beklemmend gevoel op de borst
- piepende ademhaling
- ernstige duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd
- zwelling van de lippen, tong of keel
- netelroos (jeukende bobbelige huiduitslag)

#### **Tekenen van maagproblemen (soms: zweren of gaten in uw maag of darmen) zijn onder andere:**

- koorts



- pijn in de maagstreek of buikpijn
- bloed in de ontlasting
- onverklaarde veranderingen in uw stoelgang

Gaten in de maag of darmen ontstaan meestal bij mensen die ook niet-steroïdale ontstekingsremmers of corticosteroiden (bijv. prednison) gebruiken.

**Andere bijwerkingen** die met XELJANZ zijn waargenomen, worden hieronder vermeld.

**Vaak** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen): longinfectie (pneumonie en ontsteking van de luchtwegen met hoesten en het opgeven van slijm (bronchitis)), gordelroos (herpes zoster), infecties van de neus, keel of luchtpijp (nasofaryngitis), griep, ontsteking van de neusbijholten met o.a. verstopte neus of loopneus (sinusitis), blaasontsteking (cystitis), zere keel (faryngitis), verhoogde waarden van spierenzymen in het bloed (teken van spierproblemen), maagpijn (buikpijn, mogelijk door een ontsteking van het maagslijmvlies), braken, diarree, misselijkheid, verstoorde spijsvertering (indigestie), gewrichtsverstuiking, te weinig rode bloedcellen in het bloed (bloedarmoede), koorts, vermoeidheid, zwelling van de voeten en handen, hoofdpijn, verhoogde bloeddruk (hypertensie), hoesten, huiduitslag.

**Soms** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen): tuberculose, nierinfectie, huidinfectie, herpes simplex of koortsblaasjes op de lippen (orale herpes), laag aantal witte bloedcellen, verhoogde waarden van leverenzymen in het bloed (teken van leverproblemen), verhoogd creatininegehalte in het bloed (een mogelijk teken van nierproblemen), verhoogd cholesterol, gewichtstoename, uitdroging (dehydratie), spierverrekking, pijn in de spieren en gewrichten, peesontsteking (tendinitis), gewrichtszwelling, abnormaal gevoel, slecht slapen, verstopte neusbijholten, kortademigheid of moeite met ademen, roodheid van de huid, jeuk, leververvetting, pijnlijke ontsteking van kleine uitstulpingen van uw darmwand (diverticulitis), virusinfecties, virusinfecties die het darmkanaal aantasten, bepaalde vormen van huidkanker (niet-melanome vormen).

**Zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 personen): bloedinfectie (sepsis), verspreide tuberculose met betrokkenheid van botten en andere organen, andere ongebruikelijke infecties, gewrichtsinfecties.

**Zeer zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 personen): tuberculose met betrokkenheid van de hersenen en het ruggenmerg, hersenvliesontsteking, o.a. met stijve nek, koorts, hoofdpijn, misselijkheid (meningitis).

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities ten aanzien van de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de tabletten zichtbare tekenen van bederf vertonen (bijvoorbeeld als de tabletten gebroken of verkleurd zijn).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

#### **XELJANZ 5 mg filmomhulde tablet**

- De werkzame stof in dit middel is tofacitinib.
- Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 5 mg tofacitinib (als tofacitinibcitraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, lactose-monohydraat (zie rubriek 2), natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat, hypromellose 6 cP (E464), titaandioxide (E171), macrogol 3350 en triacetine (E1518).

#### **XELJANZ 10 mg filmomhulde tablet**

- De werkzame stof in dit middel is tofacitinib.
- Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 10 mg tofacitinib (als tofacitinibcitraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, lactose-monohydraat (zie rubriek 2), natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat, hypromellose 6 cP (E464), titaandioxide (E171), macrogol 3350, triacetine (E1518), FD&C blauw #2/indigokarmijn aluminiumlak (E132) en FD&C blauw #1/briljantblauw FCF aluminiumlak (E133).

### **Hoe ziet XELJANZ eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

XELJANZ 5 mg filmomhulde tabletten zijn wit en rond.

XELJANZ 10 mg filmomhulde tabletten zijn blauw en rond.

#### **XELJANZ 5 mg filmomhulde tabletten**

De tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen met 14 tabletten. Elke verpakking bevat 56, 112 of 182 tabletten en elke fles bevat 60 of 180 tabletten.

#### **XELJANZ 10 mg filmomhulde tabletten**

De tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen met 14 tabletten. Elke verpakking bevat 56, 112 of 182 tabletten en elke fles bevat 60 of 180 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

### **Fabrikant**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Česká republika**

Pfizer PFE, 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  
Tel.: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel.: +39 06 33 18 21

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**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 Norge 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**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal, 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

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

**Sverige**

Pfizer Innovations AB

Tel.: + 46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

**United Kingdom**

Pfizer Limited

Tel.: +44 (0)1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <MM/JJJJ> of <maand/JJJJ>.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.